



**HAL**  
open science

## Les anti-TNF $\alpha$ : création et mise en place d'un entretien pharmaceutique à l'officine

Ludivine Valette

► **To cite this version:**

Ludivine Valette. Les anti-TNF $\alpha$  : création et mise en place d'un entretien pharmaceutique à l'officine. Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-01952987

**HAL Id: dumas-01952987**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01952987v1>**

Submitted on 12 Dec 2018

**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.

# THESE

Pour obtenir le diplôme d'état de Docteur en Pharmacie

*Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie*

## Les anti-TNF $\alpha$ : création et mise en place d'un entretien pharmaceutique à l'officine

*Présentée par*  
**Ludivine VALETTE**

**Soutenu publiquement le 5 juillet 2018  
devant le jury composé de**

Mme Virginie PREVOST	Maître de conférence des universités	Président du jury
Mme Anne DHALLUIN	Maître de conférence des universités	Directeur de thèse
Mme Magali MARTIN	Pharmacien	Examineur

**Thèse dirigée par Anne DHALLUIN**

## LISTE DES ENSEIGNANTS CHERCHEURS

---

### Année Universitaire 2017 / 2018

#### Directeur de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques

Professeur Michel BOULOUARD

#### Assesseurs

Professeur Frédéric FABIS

Professeur Pascale SCHUMANN-BARD

#### Directrice administrative et Directrice administrative adjointe

Madame Sarah CHEMTOB

Madame Alexandra HOUARD

### PROFESSEURS DES UNIVERSITES

<b>BOULOUARD Michel</b>	Physiologie, Pharmacologie
<b>BUREAU Ronan</b>	Biophysique, Chémoinformatique
<b>COLLOT Valérie</b>	Pharmacognosie
<b>DALLEMAGNE Patrick</b>	Chimie médicinale
<b>DAUPHIN François</b>	Physiologie, Pharmacologie
<b>DELEPEE Raphaël</b>	Chimie analytique
<b>FABIS Frédéric</b>	Chimie organique
<b>FRERET Thomas</b>	Physiologie, Pharmacologie
<b>GARON David</b>	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
<b>GAUDUCHON Pascal</b> Eméritat jusqu'au 31/08/2019	Biologie cellulaire
<b>GIARD Jean-Christophe</b>	Bactériologie, Virologie
<b>MALZERT-FREON Aurélie</b>	Pharmacie galénique
<b>RAULT Sylvain</b> Eméritat jusqu'au 31/08/2019	Chimie thérapeutique

<b>ROCHAIS Christophe</b>	Chimie organique
<b>SCHUMANN-BARD Pascale</b>	Physiologie, Pharmacologie
<b>SICHEL François</b>	Toxicologie
<b>SOPKOVA Jana</b>	Biophysique, Drug design
<b>VOISIN-CHIRET Anne-Sophie</b>	Chimie médicinale

### **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES**

<b>ANDRE Véronique – HDR</b>	Biochimie, Toxicologie
<b>BOUET Valentine – HDR</b>	Physiologie, Pharmacologie
<b>CAILLY Thomas – HDR</b>	Chimie bio-inorganique, Chimie organique
<b>DENOYELLE Christophe – HDR</b>	Biologie cellulaire et moléculaire, Biochimie,
	Cancérologie
<b>DHALLUIN Anne</b>	Bactériologie, Virologie, Immunologie
<b>ELDIN de PECOULAS Philippe – HDR</b>	Parasitologie, Mycologie médicale
<b>GROO Anne-Claire</b>	Pharmacie galénique
<b>KIEFFER Charline</b>	Chimie médicinale
<b>KRIEGER Sophie</b> (Praticien hospitalier)	Biologie clinique
<b>LAPORTE-WOJCIK Catherine</b>	Chimie bio-inorganique
<b>LEBAILLY Pierre – HDR</b>	Santé publique
<b>LECHEVREL Mathilde – HDR</b>	Toxicologie
<b>LEGER Marianne</b>	Physiologie, Pharmacologie
<b>LEPAILLEUR Alban – HDR</b>	Modélisation moléculaire
<b>N'DIAYE Monique</b>	Parasitologie, Mycologie médicale,
	Biochimie clinique
<b>PAIZANIS Eleni</b>	Physiologie, Pharmacologie
<b>PEREIRA-ROSENFELD Maria de Fatima</b>	Chimie organique et thérapeutique
<b>POTTIER Ivannah</b>	Chimie et toxicologie analytiques
<b>PREVOST Virginie – HDR</b>	Chimie analytique, Nutrition, Education
	thérapeutique du patient
<b>QUINTIN Jérôme</b>	Pharmacognosie
<b>RIOULT Jean-Philippe</b>	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
<b>SINCE Marc</b>	Chimie analytique
<b>VILLEDIEU Marie</b>	Biologie et thérapies innovantes des cancers

**PROFESSEUR AGREGÉ (PRAG)**

**PRICOT Sophie**

Anglais

**PERSONNEL ASSOCIÉ À TEMPS PARTIEL (PAST)**

**SAINT-LORANT Guillaume**

Pharmacie clinique

**SEGONZAC Alain**

Pharmacologie, Essais cliniques

**RICHARD Estelle**

Pharmacie officinale

**Enseignants titulaires du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**

# REMERCIEMENTS

---

## ***A mes professeurs,***

Merci à Mme DHALLUIN d'avoir accepté d'être ma directrice de thèse. Tout au long de ce travail, j'ai pu compter sur votre disponibilité et votre qualité de relecture qui m'ont aidées à rendre ce travail tel qu'il est.

Merci à Mme PREVOST d'avoir accepté d'être ma présidente de jury. Vous avez su me passionner pour l'éducation thérapeutique du patient tout au long de ces années, c'est pourquoi ce thème m'a particulièrement plu.

## ***A la super pharmacie du bocage,***

Merci à Magali, d'avoir accepté de faire partie de ce jury et de m'avoir tant apportée pendant ces six ans. Merci à Sophie et Isabelle, pour m'avoir toujours accueillie au sein de la pharmacie, et pour m'avoir appris à travailler. Sophie et Magali, merci de m'avoir fait confiance pour me permettre de rejoindre votre équipe !

Merci aussi à Nini, Gigi, Manue et Lenien pour votre bonne humeur et pour avoir joué le jeu en parlant de mon projet aux patients concernés.

## ***A Céline et Marine,***

Merci d'avoir partagé vos lumières en anglais, car toute seule, cela aurait été très compliqué !

## ***Aux potes de pharma,***

Merci à Guigui, Marie, Coline, Adrien, Dada, Maxime, Pauline, Adrien, Léo, Samy, Paul grâce à vous j'ai passé de supers années de fac ! Je repars avec tellement de bons souvenirs, et à très vite pour de nouvelles aventures !

Merci à Guigui pour m'avoir aidée au tout début de ce travail et pour tous les diapos que tu as pu faire, mais là, je l'ai fait comme une grande !

### ***A ma famille,***

Merci à mes parents, pour m'avoir toujours épaulée et soutenue dans les différents choix que j'ai pu faire, même si on sait que les débuts ont été compliqués ! Grâce à votre soutien, je fais un métier que j'adore.

Merci à Maëlle et Alexandre pour m'avoir supportée toutes ces années, et je sais que ce n'était pas toujours facile. C'en est maintenant fini pour moi, je vous souhaite de réussir tout ce que vous entreprendrez.

### ***A Nico,***

Pour finir, merci à toi Nico, pour m'avoir transmis ta persévérance dans le travail. Merci de m'avoir écoutée, soutenue, motivée, permis de prendre confiance en moi et surtout pour avoir partagé toutes ces années. Nous voilà devenus des grands, une page se tourne, mais d'autres s'ouvrent, encore plus belles j'espère !

A vous tous, merci.

# TABLE DES MATIERES

---

Liste des enseignants chercheurs .....	i
Remerciements .....	iv
Liste des abréviations .....	1
Liste des figures .....	5
Liste des tableaux.....	6
Introduction.....	7
I. Pathologies traitées.....	10
I.1.    En dermatologie : le psoriasis .....	10
I.1.1.    Clinique.....	10
I.1.2.    Physiopathologie .....	10
I.1.3.    Place des biothérapies dans la stratégie thérapeutique .....	13
I.2.    En gastroentérologie : la maladie de Crohn .....	14
I.2.1.    Clinique.....	14
I.2.2.    Physiopathologie .....	15
I.2.3.    Place des biothérapies dans la stratégie thérapeutique .....	18
I.3.    En rhumatologie : la polyarthrite rhumatoïde.....	19
I.3.1.    Clinique.....	19
I.3.2.    Physiopathologie .....	20
I.3.3.    Place des biothérapies dans la stratégie thérapeutique .....	21
II. Mécanisme d'action des anti-TNF $\alpha$ .....	23
II.1.    Le TNF $\alpha$ .....	23
II.2.    Les anti-TNF $\alpha$ .....	27
II.2.1.    Anticorps monoclonaux : <i>Adalimumab</i> - HUMIRA ®, <i>Certolizumab</i> <i>pegol</i> – CIMZIA ®, <i>Golimumab</i> – SIMPONI ®.....	28
II.2.1.1.    Définition .....	28



II.2.1.2.	Nomenclature.....	30
II.2.1.3.	Adalimumab – HUMIRA ® .....	33
II.2.1.3.1.	Présentation .....	33
II.2.1.3.2.	Mécanisme d’action.....	33
II.2.1.3.3.	Indications .....	34
II.2.1.3.4.	Posologies.....	36
II.2.1.4.	Certolizumab pegol – CIMZIA ®.....	38
II.2.1.4.1.	Présentation .....	38
II.2.1.4.2.	Mécanisme d’action.....	38
II.2.1.4.3.	Indications .....	39
II.2.1.4.4.	Posologies.....	41
II.2.1.5.	Golimumab – SIMPONI ®.....	42
II.2.1.5.1.	Présentation .....	42
II.2.1.5.2.	Mécanisme d’action.....	42
II.2.1.5.3.	Indications .....	43
II.2.1.5.4.	Posologies.....	44
II.2.2.	Récepteurs solubles : Etanercept – ENBREL ®.....	45
II.2.2.1.	Présentation.....	45
II.2.2.2.	Mécanisme d’action .....	46
II.2.2.3.	Indications.....	47
II.2.2.4.	Posologies.....	48
II.2.3.	Synthèse.....	49
III.	Entretien pharmaceutique .....	51
III.1.	Rappels sur les EP.....	51
III.2.	Outil : questionnaire professionnel .....	54
III.2.1.	Informations générales sur le patient.....	55
III.2.2.	Notions générales sur le traitement anti-TNF $\alpha$ .....	55

III.2.2.1.	Principes du traitement .....	56
III.2.2.2.	Surveillance biologique et médicale du traitement .....	60
III.2.2.3.	Les autres médicaments .....	68
III.2.2.4.	Vie quotidienne .....	71
III.2.2.5.	Conduites à tenir .....	76
III.2.2.6.	Les professionnels de santé.....	80
III.2.3.	Conclusions .....	83
III.3.	Analyse et retour d'expériences .....	85
III.3.1.	Recrutement des patients .....	86
III.3.2.	Entretien pharmaceutique.....	87
III.3.2.1.	Questionnaire.....	87
III.3.2.2.	Apports d'informations et durée de l'EP .....	89
III.3.3.	Suivi des malades.....	90
III.3.4.	Mise en place de l'EP dès l'instauration du traitement.....	92
III.3.5.	Communication avec le corps médical .....	93
	Conclusion.....	94
	Bibliographie.....	96
	Annexes.....	104
	Signatures .....	125

# LISTE DES ABREVIATIONS

---

Ac	: Anticorps
ACAN	: Anticorps antinucléaire
AcM	: Anticorps monoclonal
ADA	: Anti-drugs antibody
ADCC	: Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity
ADN	: Acide désoxyribonucléique
AFSSAPS	: Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
AINS	: Anti-inflammatoire non stéroïdien
AJI	: Arthrite juvénile idiopathique
ALAT	: Alanine aminotransférase
AMM	: Autorisation de mise sur le marché
ANDAR	: Association nationale de défense contre l'arthrite rhumatoïde
ANSM	: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
AOD	: Anticoagulants oraux directs
ARS	: Agence régionale de santé
ASAT	: Aspartate aminotransférase
AVK	: Anti-vitamine K
BCG	: Vaccin bilié de Calmette et Guérin
BPCO	: Broncho-pneumopathie chronique obstructive
CDC	: Cytotoxicité dépendante du complément
CCP	: Peptide cyclique citrulliné
CD	: Cellule dendritique

CDR	: Complementary determining region
CMH	: Complexe majeur d'histocompatibilité
CPA	: Cellule présentatrice d'antigène
CRAT	: Centre de référence sur les agents tératogènes
CREGG	: Club de réflexion des cabinets et groupes d'hépatogastroentérologie
CRI	: Club rhumatisme et inflammation
CRP	: Protéine C-réactive
CSP	: Code de la santé publique
CTLA-4	: Cytotoxic T-lymphocyte antigen-4
DASRI	: Déchets d'activités de soins à risques infectieux
DMARD	: Disease-modifying-antirheumatic-drug
DP	: Dossier pharmaceutique
EGF	: Epithelium growth factor
EMA	: European medicines agency
EP	: Entretien pharmaceutique
ETP	: Education thérapeutique du patient
FcRn	: Neonatal Fc receptor
FR	: Facteur rhumatoïde
HAS	: Haute autorité de santé
Loi HPST	: Loi portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et au territoire
HCSP	: Haut conseil de la santé publique
HPV5	: <i>Papillomavirus</i> humain de type 5
HS	: Hydrosadénite suppurée
IDR	: Intradermoréaction à la tuberculine
IFN $\alpha$	: Interféron alpha

IFN $\gamma$	: Interféron gamma
IgG	: Immunoglobuline G
IL	: Interleukine
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
JO	: Journal officiel
LPS	: Lipopolysaccharide
L <sub>B</sub>	: Lymphocyte B
L <sub>T</sub>	: Lymphocyte T
L Th	: Lymphocyte T auxiliaire dit « helper »
MC	: Maladie de Crohn
MICI	: Maladie chronique inflammatoire de l'intestin
NFS	: Numération formule sanguine
NK	: Natural killer
NO	: Monoxyde d'azote
OMS	: Organisation mondiale de la santé
PAL	: Phosphatases alcalines
PAMP	: Pathogen-associated molecular pattern
pCD	: Cellules plasmacytoïdes
PDGF	: Plateled derived growth factor
PEG	: Polyéthylène glycol
PGR	: Plan de gestion des risques
PNN	: Polynucléaires neutrophiles
PR	: Polyarthrite rhumatoïde
RCH	: Rectocolite hémorragique
RCP	: Résumé des caractéristiques du produit
ROR	: Rougeole, oreillons, rubéole

RP	: Rhumatisme psoriasique
SA	: Spondylarthrite ankylosante
SC	: Sous-cutané
TACE	: TNF alpha converting enzyme
TLR	: Toll-like receptor
TNF	: Tumor necrosis factor
TRADD	: TNF R1-Associated Death Domain
TRAF 1-6	: TNF receptor associated factor 1-6
Uncam	: Union nationale des caisses d'assurance maladie
Unocam	: Union nationale des organismes complémentaires d'assurance maladie
VEGF	: Vascular endothelium growth factor
VIH	: Virus de l'immunodéficience humaine
VS	: Vitesse de sédimentation
VZV	: Virus de la varicelle et du zona

# LISTE DES FIGURES

---

Figure 1 : Interaction kératinocytes - cellules dendritiques - lymphocytes T : le cercle vicieux du psoriasis (12) .....	13
Figure 2 : Interaction entre le TNF $\alpha$ et ses récepteurs (35) .....	24
Figure 3 : Structure d'une immunoglobuline G 1 (37) .....	29
Figure 4 : Représentation schématique du caractère bifonctionnel d'une IgG1 (exemple du cétuximab) (37) .....	30
Figure 5 : Les différents anticorps monoclonaux (40) .....	31
Figure 6 : Structure de l'adalimumab (43) .....	33
Figure 7 : Mécanisme d'action de l'adalimumab (45) .....	34
Figure 8 : Posologie de l'adalimumab dans le traitement du psoriasis de l'adulte ....	37
Figure 9 : Posologie de l'adalimumab dans le traitement de la MC .....	37
Figure 10 : Posologie de l'adalimumab dans le traitement de la PR .....	37
Figure 11 : Structure du certolizumab pegol (43) .....	38
Figure 12 : Mécanisme d'action du certolizumab pegol (45) .....	39
Figure 13 : Posologie du certolizumab pegol avec une dose d'entretien de 200 mg dans le traitement des affections rhumatismales telles que la PR, la SA et le RP ....	41
Figure 14 : Posologie du certolizumab pegol avec une dose d'entretien de 400 mg dans le traitement des affections rhumatismales telles que la PR, la SA et le RP ....	41
Figure 15 : Structure du golimumab (43) .....	42
Figure 16 : Mécanisme d'action du golimumab (45) .....	43
Figure 17 : Posologie du golimumab dans le traitement de la PR .....	45
Figure 18 : Structure de l'éta nercept (43) .....	46
Figure 19 : Mécanisme d'action de l'éta nercept (45) .....	47
Figure 20 : Posologie de l'éta nercept 25 mg et 50 mg dans le traitement de la PR .	49
Figure 21 : Questionnaire de Morisky de suivi de l'observance (53) .....	91

# LISTE DES TABLEAUX

---

Tableau 1 : Principales fonctions physiologiques et pathogéniques du TNF $\alpha$ (34) ..	26
Tableau 2 : Nomenclature des AcM, les syllabes renseignant sur leur origine (40) .	31
Tableau 3 : Nomenclature des AcM, les syllabes renseignant sur la cible thérapeutique (40) .....	32
Tableau 4 : Synthèse des anti-TNF $\alpha$ .....	50
Tableau 5 : Grille d'entretien - principes du traitement .....	56
Tableau 6 : Conservation des médicaments à activité anti-TNF $\alpha$ .....	59
Tableau 7 : Grille d'entretien - surveillance biologique et médicale du traitement ....	60
Tableau 8 : Délai d'attente entre l'arrêt ou la reprise d'un biomédicament et l'administration des vaccins selon les recommandations nationales (Haut Conseil de la Santé Publique [HCSP], CRI) et Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) (62) .....	64
Tableau 9 : Grille d'entretien - les autres médicaments.....	68
Tableau 10 : Grille d'entretien - vie quotidienne .....	71
Tableau 11 : Conduite à tenir en cas d'oubli d'injection en fonction de l'anti-TNF $\alpha$ (73) .....	73
Tableau 12 : Grille d'entretien - conduites à tenir .....	76
Tableau 13 : Conduite à tenir en cas de soins dentaires en fonction de l'anti-TNF $\alpha$ (73) .....	77
Tableau 14 : Durée d'arrêt préalable à une intervention chirurgicale programmée en fonction du risque septique per-opératoire et de la molécule (58) .....	78
Tableau 15 : Grille d'entretien - les professionnels de santé .....	80
Tableau 16 : Spécialistes autorisés à prescrire des anti-TNF $\alpha$ en fonction des molécules (75) .....	81
Tableau 17 : Grille d'entretien - conclusion pour le patient .....	84
Tableau 18 : Grille d'entretien - conclusion pour le pharmacien .....	84
Tableau 19 : Récapitulatif des patients éligibles au dispositif d'EP .....	85



# INTRODUCTION

---

Les médicaments biologiques ciblant la cytokine *tumor necrosis factor* (TNF) sont appelés anti-TNF $\alpha$ . Ces biothérapies utilisent des biomédicaments, différents des autres par la nature biologique de leur principe actif. En effet « on entend par médicament biologique, tout médicament dont la substance active est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite et dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison d'essais physiques, chimiques et biologiques ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle » (1). Il s'agit de traitement de fond utilisés en dernière intention dans diverses pathologies inflammatoires chroniques, de type auto-immun. Ils peuvent être utilisés en dermatologie, en rhumatologie, en gastro-entérologie, en médecine interne, en pédiatrie ou en ophtalmologie. Toutes les indications seront citées par la suite mais seuls le psoriasis, la polyarthrite rhumatoïde et la maladie de Crohn seront abordés ici.

Ces molécules anti-TNF $\alpha$  sont actuellement au nombre de cinq. L'infliximab est utilisé en milieu hospitalier depuis 1999 ; tandis que l'utilisation de tels médicaments en ville remonte à 2000, 2003, 2009 et 2012, années respectives d'autorisations de mise sur le marché (AMM) de l'éтанercept, de l'adalimumab, du certolizumab pegol et du golimumab. La cible de toutes ces molécules est le TNF $\alpha$  : l'infliximab, l'adalimumab, le certolizumab pegol et le golimumab sont des anticorps monoclonaux, tandis que l'éтанercept est une protéine de fusion de type immunoadhésine associant la fraction p75 du récepteur soluble du TNF $\alpha$  avec le fragment Fc d'une immunoglobuline G de type 1 (IgG1), leur mécanisme d'action est donc différent. En raison de son origine murine, de son mode d'administration par voie intraveineuse et du risque de réaction allergique, l'infliximab ne peut être délivré qu'en structure hospitalière et sous surveillance, ce qui ne sera pas explicité par la suite, le cadre de ce travail se limitant aux molécules disponibles en ville.

Ces médicaments d'exception sont en plein essor, en effet, le nombre de boîtes vendues était de 195 727 en 2005 (2), de 376 789 en 2010 (3), de 911 233 en 2015 (4) et de 1 071 508 boîtes en 2017(5). Ces chiffres basés sur le dénombrement des médicaments remboursés par la sécurité sociale nous montrent bel et bien que l'augmentation des prescriptions est très importante. Compte tenu des précautions à

prendre quant à l'utilisation de tels produits, il est primordial que le pharmacien d'officine sache conseiller ses patients de manière optimale, d'où l'intérêt de ce travail.

Selon la définition établie en 1998 par l'organisation mondiale de la santé (OMS), l'éducation thérapeutique du patient (ETP) vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une pathologie chronique. Elle doit donc faire partie intégrante de la prise en charge de ce type de patients. L'ETP formalisée est réalisée par différents professionnels de santé, le plus souvent en structure hospitalière, par le biais d'entretiens individuels et/ou en groupes, et est validée par les agences régionales de santé (ARS). A l'officine, il est difficile d'adapter cette posture éducative dans le cadre de la pratique quotidienne. C'est pourquoi, la loi portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et au territoire, dite loi HPST, du 21 juillet 2009, a permis d'ouvrir les possibilités pour le pharmacien d'officine (6). En effet, elle a élargi le champ d'action de ces professionnels de santé : ils peuvent désormais proposer des conseils et prestations destinés à favoriser l'amélioration ou le maintien de l'état de santé des personnes dans le cadre d'un entretien pharmaceutique (EP). La convention nationale des pharmaciens titulaires d'officine de 2012, a défini cet EP comme « l'un des principaux moyens permettant aux pharmaciens d'assurer la prise en charge personnalisée et optimale du patient » (7). Concrètement, c'est un rendez-vous qui est proposé au patient atteint d'une pathologie chronique ayant pour objectif de l'accompagner dans le suivi de son traitement afin qu'il le comprenne, se l'approprie et y adhère. Pour le pharmacien, c'est l'occasion de renforcer son rôle de conseil, d'éducation et de prévention auprès des patients, de mettre en avant son expertise du médicament et d'aider le patient à s'approprier son traitement, tout en évaluant ses connaissances et son observance sur celui-ci. L'assurance maladie reconnaît et rémunère la mise en place d'EP pour les patients asthmatiques, et pour ceux traités par anti-vitamine K (AVK) ou par anticoagulants oraux directs (AOD).

Compte tenu des risques et spécificités des anti-TNF $\alpha$ , le but de ce travail est de proposer la mise en place d'un EP à destination des malades chroniques traités par ces médicaments. Un outil servant de support d'entretien à destination du pharmacien a donc été réalisé, en se basant sur le questionnaire validé par l'assurance maladie, utilisé pour les AVK.

Tout d'abord, nous développerons quelques pathologies traitées par ces biothérapies : en dermatologie, nous étudierons le psoriasis, en rhumatologie, la

polyarthrite rhumatoïde (PR) et en gastroentérologie, nous évoquerons la maladie de Crohn (MC). Ne pouvant pas expliciter toutes les maladies traitées par ce type de médicament, nous avons choisi la plus répandue par spécialité médicale. Par la suite, nous traiterons la pharmacologie de ces biomédicaments avant d'aborder l'EP. Après avoir rappelé où il se situe dans l'ETP, nous expliquerons le choix des questions posées dans l'outil avant d'aborder l'analyse et le retour d'expériences relatif à la mise en place de cet EP au sein d'une officine.

# I. PATHOLOGIES TRAITÉES

---

## I.1. EN DERMATOLOGIE : LE PSORIASIS

### I.1.1. CLINIQUE

Le psoriasis est une dermatose inflammatoire chronique se présentant sous la forme de plaques érythémato-squameuses caractéristiques et touchant environ 2 % de la population (8). Bien que 80 % des cas soient bénins, cette pathologie présente un fort impact psychologique pour le patient, d'où la nécessité d'un traitement le plus efficace possible.

D'un point de vue clinique, le diagnostic est avant tout visuel. En effet, les lésions sont bien délimitées, arrondies, légèrement surélevées et surtout recouvertes d'une couche de squames blanches et sèches, pouvant se détacher spontanément, ou après grattage à la curette. De plus, elles ne sont pas toujours prurigineuses, car seul un tiers des patients se plaint de démangeaisons (9). Différentes formes sont possibles, en fonction de l'aspect des lésions, de leur taille mais aussi de leur topographie. En effet, elles peuvent se manifester sous forme de plaques, de gouttes, de pointes, ou bien être généralisées. Quant à la localisation, les faces d'extension des coudes et genoux sont majoritairement touchées, puis la région lombaire et le cuir chevelu. D'autres zones telles que le tronc, les muqueuses génitales ou les ongles peuvent également être affectées mais de façon moins fréquente. Bien qu'elles soient handicapantes, ces formes restent le plus souvent bénignes, contrairement au psoriasis pustuleux, à l'érythrodermie psoriasique ou au rhumatisme psoriasique qui sont des formes graves (10).

### I.1.2. PHYSIOPATHOLOGIE

Bien que cette pathologie ne soit pas encore totalement élucidée, il est néanmoins établi que la combinaison de facteurs de susceptibilité génétique, de

facteurs immunologiques et de facteurs déclenchants soit à l'origine de cette dernière (11). Nous savons que c'est l'interaction entre les kératinocytes, les cellules dendritiques (CD), et les lymphocytes T ( $L_T$ ), qui est à l'origine d'un « cercle vicieux d'activation cellulaire réciproque induisant les lésions et favorisant leur persistance » (12). Les squames retrouvées chez les patients psoriasiques correspondent en réalité à une accumulation de kératinocytes. De fait, le renouvellement cellulaire cutané de trois semaines chez un patient sain passe à trois jours en cas de psoriasis (8). Même s'il est souvent clinique, le diagnostic peut être confirmé histologiquement. Lors de cette analyse histologique, les éléments suivants sont observés :

- Augmentation de l'épaisseur du derme (acanthose),
- Différenciation incomplète des kératinocytes (parakératose),
- Aspect festonné de la jonction dermo-épidermique (papillomatose),
- Accumulation de polynucléaires neutrophiles (PNN) dans l'épiderme,
- Infiltration de macrophages et de  $L_T$  dans le derme,
- Angiogenèse accrue.

De plus, le derme contient beaucoup plus de  $L_T$  CD4+ mémoire, de macrophages, et de CD qu'un individu sain tandis que l'épiderme contient des  $L_T$  CD8+.

Comme dit précédemment, le psoriasis est une pathologie multifactorielle complexe. La lésion psoriasique se manifeste à cause de cinq étapes (12) :

- Activation de l'immunité innée cutanée par l'activation des kératinocytes,
- Activation de l'immunité adaptative par le biais des CD permettant d'activer les  $L_T$  auxiliaires, dits « T helper » Th1 et Th17,
- Production accrue de cytokines par les kératinocytes, les CD et les  $L_T$ ,
- Activation de l'endothélium vasculaire, développement de l'angiogenèse et recrutement des leucocytes dans l'épiderme,
- Prolifération des kératinocytes avec altération de leur différenciation aboutissant aux lésions.

Tout d'abord, une prédisposition génétique est nécessaire pour développer la maladie. En effet, 35 à 50 % des patients atteints de psoriasis de type I (c'est-à-dire familial à début précoce) possèdent le locus de sensibilité PSORS1 sur le chromosome 6p21 du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de type 1 (11). De plus, de l'acide désoxyribonucléique (ADN) est présent dans le cytosol des

kératinocytes des malades, ce qui va activer l'inflammasome, une plate-forme catalytique permettant la production de cytokines pro-inflammatoires, qui n'existe pas chez un individu sain, l'ADN se trouvant dans le noyau de la cellule (12). Par ailleurs, ce sont des stimuli extérieurs et/ou environnementaux qui vont mettre en place l'immunité innée du patient par le biais de kératinocytes. Ces stimuli peuvent être physiques (traumatismes...), chimiques (externes cutanés ou avec la libération de neuromédiateurs lors d'un stress), bactériens/viraux (avec les peptides dérivés des protéines codées par le *Papillomavirus* humain de type 5 [HPV5] (10)...).

Ces kératinocytes activés vont permettre à l'immunité innée de se mettre en place, par le biais de l'accumulation des PNN dans l'épiderme et de macrophages dans le derme, mais vont aussi interagir avec les CD afin de recruter les acteurs de l'immunité adaptative. En effet, les CD sont des cellules présentatrices d'antigènes (CPA), et vont servir à recruter les  $L_T$ . Il s'agit des cellules de Langerhans dans l'épiderme, des cellules dendritiques myéloïdes et plasmacytoïdes (pCD), dans le derme. Le kératinocyte sensibilisé va sécréter des cytokines, qui sont des messagers cellulaires, tels que le Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), les interleukines 1 et 6 (IL-1 et IL-6) pour activer la CD myéloïde (Figure 1). Celle-ci va alors produire les interleukines 12 et 23 (IL-12 et IL-23), qui sont responsables de la différenciation des  $L_T$  en  $L_T$  Th1, Th17 et Th22, qui sont des effecteurs pro-inflammatoires. De fait, ils vont eux aussi permettre la synthèse de l'interféron  $\alpha$  (IFN $\alpha$ ), du TNF $\alpha$ , de l'IL-2, de l'IL-17 et de l'IL-22, relançant alors la boucle. De plus, notons que les cytokines spécifiques du psoriasis sont l'IL-17 qui entraîne l'activation cellulaire puis la prolifération exagérée des kératinocytes tandis que l'IL-22 retarde leur différenciation. Le TNF $\alpha$ , quant à lui, est une cytokine pro-inflammatoire plus générale et intervient de façon plus précoce dans la genèse de la lésion alors que l'IL-23 est utile dans la différenciation du  $L_T$  en  $L_{Th17}$  d'où cette appellation de cercle vicieux.

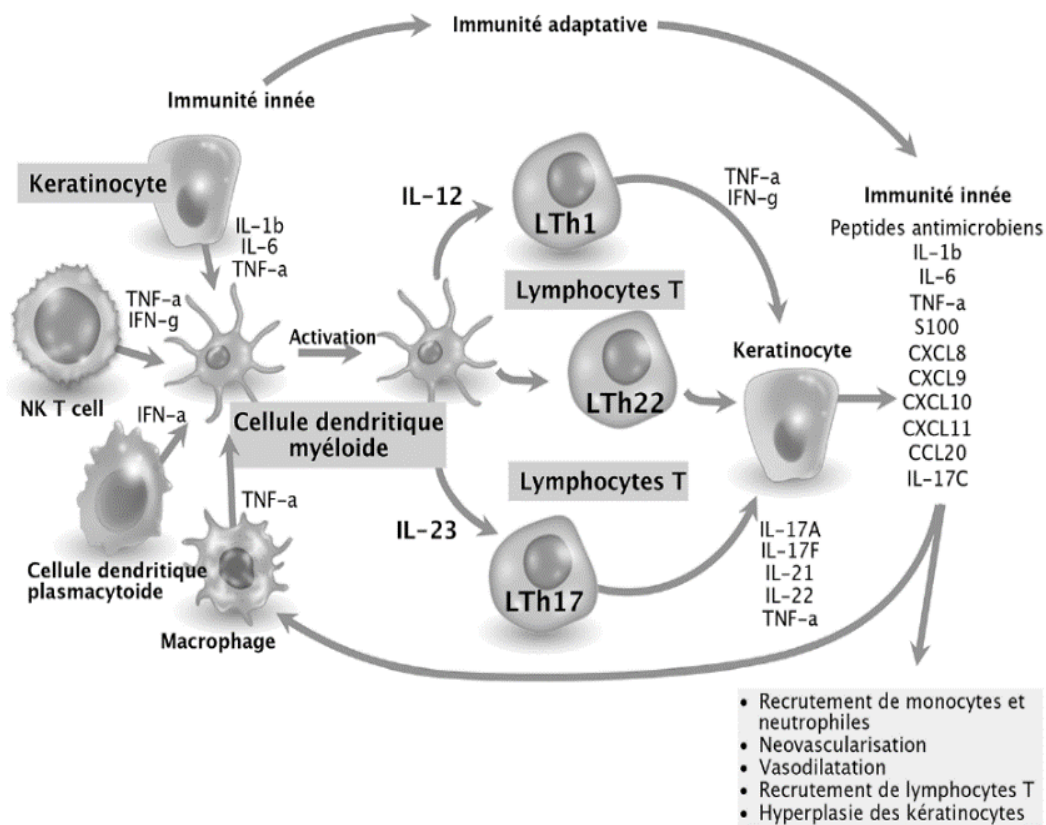


Figure 1 : Interaction kératinocytes - cellules dendritiques - lymphocytes T : le cercle vicieux du psoriasis (12)

### I.1.3. PLACE DES BIOTHERAPIES DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Tout d'abord, comme indiqué en annexe 1 (13), le soutien psychologique est un prérequis à toute prise en charge médicamenteuse car l'impact est avant tout physique et peut altérer l'image de soi. C'est la combinaison de la sévérité du psoriasis avec le ressenti du malade qui détermine si un traitement doit être mis en place ou non. Il est important de préciser qu'aucun traitement ne guérira à proprement parler cette pathologie. Les traitements d'attaque permettent d'améliorer les phases de crise pour en obtenir la rémission et les traitements de fond évitent de nouveaux pics.

En premier lieu, un traitement local est prescrit à base de dermocorticoïdes et/ou d'analogue de la vitamine D afin de blanchir la lésion. Bien que très efficaces, ces produits anti-inflammatoires doivent être utilisés à bon escient afin de ne pas s'exposer aux complications d'une corticothérapie à long terme et à l'hypercalcémie

éventuelle que pourrait causer un surdosage en vitamine D. Si ce traitement s'avère efficace au bout d'un mois, une diminution progressive des doses est instaurée pour obtenir le dosage d'entretien efficace pour le patient.

En revanche, en cas d'échec, un traitement général peut être discuté avec un dermatologue. Plusieurs choix sont alors possibles : la photothérapie, l'acitrétine (analogue aromatique de synthèse de l'acide rétinoïque à visée kératolytique), ou encore un immunosuppresseur tel que le méthotrexate par exemple. Quel que soit le traitement choisi, le rapport bénéfice-risque doit être pesé avec le patient car tous ont des contraintes ou des effets secondaires à surveiller (risque de photocarcinogenèse à long terme avec la photothérapie, atteinte hépatique grave avec le méthotrexate...).

En dernier lieu, et seulement s'il y a résistance ou contre-indication à deux de ces traitements, les biothérapies sont envisagées.

## **I.2. EN GASTROENTEROLOGIE : LA MALADIE DE CROHN**

### **I.2.1. CLINIQUE**

La maladie de Crohn (MC) est une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI), au même titre que la recto-colite hémorragique (RCH) et d'autres MICI non classées. Cette pathologie résulte d'une inflammation chronique, intermittente ou continue, d'une partie du tube digestif, plus particulièrement au niveau de l'iléon distal, du côlon ou de l'anus. La prévalence de la MC est importante, en effet, 1 habitant sur 1000 est touché en France. Bien qu'elle puisse débuter à tout âge, son pic de fréquence se situe entre 20 et 30 ans (14).

D'un point de vue clinique, des diarrhées chroniques (plus de six semaines) accompagnées de douleurs abdominales, de fièvre, d'anorexie et de perte de poids sont évocatrices de cette pathologie. Ces symptômes peuvent être accompagnés de masse ou de distension palpable au niveau de l'abdomen, mais aussi d'une atteinte au niveau péri-anal (par des fissures ou des fistules), qui signe la plupart du temps le début de la maladie. Il est important de noter que chez l'enfant, les signes extra-



intestinaux sont prépondérants, ce qui rend le diagnostic difficile, de même que chez certains adultes pour qui les atteintes extradiigestives sont majoritaires, avec des troubles articulaires (arthralgies, arthrites), cutanéomuqueux (ulcérations buccales), hépatobiliaires (hépatites, cirrhose) ou même oculaires (uvéites). Comme toute maladie inflammatoire, la MC évolue par crises entrecoupées de phases de rémission. En cas de récurrence, le symptôme le plus fréquent est la douleur, qui peut être accompagnée ou non de formation d'abcès. La formation d'une zone de sténose est à surveiller étroitement car elle peut être à l'origine d'occlusion intestinale grave, il faut donc être vigilant en cas de douleurs à type de coliques, de distension abdominale et de constipation et vomissements. Les fistules initialement présentes peuvent elles aussi s'aggraver en cas de récurrence (14).

D'un point de vue diagnostique, des examens complémentaires sont nécessaires afin de ne pas confondre la MC avec d'autres colites d'origines bactériennes, virales, parasitaires, médicamenteuses... C'est pourquoi coprocultures, examens parasitologiques, endo- et coloscopies, biopsies et radiographies sont souvent nécessaires pour affiner le diagnostic. Les examens sanguins permettent de détecter une inflammation sous-jacente avec la présence de protéine C-réactive (CRP) et d'une vitesse de sédimentation (VS) élevées. Rappelons qu'un taux de CRP normal est inférieur à 5 mg/L (15) et que l'interprétation des seuils de VS est laboratoire dépendant. La formule retenue le plus souvent est celle de Miller, qui définit la limite supérieure de la normale comme l'âge divisé par deux chez l'homme, et l'âge plus 10 divisé par deux chez la femme (16). Cependant, parfois, la distinction entre maladie de Crohn et rectocolite hémorragique n'est pas possible (17).

## **I.2.2. PHYSIOPATHOLOGIE**

D'un point de vue physiopathologique, l'origine de la maladie n'est pas encore totalement élucidée. Il s'agit d'une pathologie multifactorielle complexe, entraînant une réponse inflammatoire et immunitaire anormale vis-à-vis de la microflore intestinale, déclenchée ou aggravée par des facteurs environnementaux, chez des individus génétiquement prédisposés.

Tout d'abord, les causes dites « distales », dues à la génétique ou à l'environnement ne sont que probabilistes. Elles définissent un terrain à risque de

développer la maladie, mais ne peuvent à elles seules en être la cause. Dans un premier temps, en ce qui concerne les facteurs exogènes environnementaux, il est établi que ce type de MICI est beaucoup plus important dans les pays développés. Néanmoins ; au regard de cette constatation, aucune hypothèse n'a été clairement démontrée. L'augmentation de la prévalence de ce type de maladie peut être liée à l'alimentation, à l'utilisation d'antibiotiques déséquilibrant le microbiote intestinal, mais aussi au mode de vie en général. L'usage de réfrigérateur entraîne la surexposition aux bactéries des genres *Yersinia* et *Pseudomonas*, se développant au froid et pouvant entraîner une inflammation chez les sujets les plus à risque, de même que la diminution de l'exposition aux parasites intestinaux, grâce à l'hygiène de nos pays développés, pourrait favoriser l'apparition de MICI. Le tabac est à ce jour le seul facteur de risque exogène universellement reconnu, son utilisation chez un patient atteint de MC a un effet aggravant, c'est pourquoi l'abstinence tabagique est fortement recommandée chez ces malades (18). Par ailleurs, en ce qui concerne les facteurs génétiques endogènes, un grand nombre de variations génétiques pourrait prédisposer un individu à développer une MC. On en dénombre plus de 160, néanmoins, les mutations sur le gène NOD2, codant pour un récepteur de produits de dégradation ou de renouvellement de la paroi bactérienne, sont celles présentant le risque le plus fort et le plus spécifique de la MC. Devant la multitude de gènes impliqués, aucune interaction entre gènes n'a été associée à un risque plus élevé, aucune généralité n'est établie, même si les variants génétiques associés aux MICI sont souvent associés à d'autres maladies, comme la spondylarthrite ankylosante, chez les patients porteurs du gène HLA-B27 (19). Il existe donc une multitude de facteurs de risque génétiques et environnementaux, l'exposition à chacun d'eux entraîne augmente le risque de développer la maladie sans en être la cause unique.

Par ailleurs, il existe des causes dites « proximales », impliquant les principales fonctions biologiques. Ici encore, chacune d'elles doit être dans un état « prémorbide » pour que la pathologie puisse se déclarer. Bien que l'apparition d'une MC touche beaucoup de systèmes, les modifications de certains d'entre eux entraînent plus de risques de développer la maladie. Tout d'abord, les MICI sont associées à un déséquilibre du microbiote intestinal, appelé dysbiose, associé à un excès de bactéries du *phylum* des *Bacteroidetes* et à un déficit de bactéries du *phylum* des *Firmicutes*. Rappelons que le microbiote intestinal est dominé par ces deux *phyla*, le premier correspondant aux bactéries pathogènes et opportunistes tandis que le deuxième est composé de bactéries commensales et symbiotiques (20). Cependant, même si cette

dysbiose est observée dans la plupart des cas, le lien de causalité dans le développement de la MC n'est pas encore démontré (18). D'autre part, la MC est caractérisée par un déséquilibre du processus d'autophagie, permettant normalement la formation de vacuoles intracytoplasmiques aboutissant à la séquestration puis à la dégradation de complexes protéiques dégradés. De même, une augmentation de la perméabilité épithéliale est observée dans la MC, en particulier lors des poussées. La présence de follicules lymphoïdes caractérise les lésions de cette pathologie, et sont isolés dans le colon ou bien groupés dans les plaques de Peyer. Ces dernières permettent la mise en place de la réponse immunitaire. Au cœur de ces cellules, se trouve un excès de  $L_T$ -CD4+ activés sécrétant du  $TNF\alpha$  et de l' $IFN\gamma$ , deux cytokines connues pour augmenter la perméabilité intestinale. Il existe alors un cercle vicieux : la perméabilité intestinale laisse passer les antigènes et les produits bactériens qui activent en retour la réponse immune, lançant de nouveau la boucle. Le gène NOD2 participe à maintenir cette barrière intestinale, et toute mutation le concernant dérègle alors le système. Chacun de ces éléments ne peut à lui seul déclencher une MC mais ces différents systèmes doivent être dans ces états « prémorbides » pour déclencher la maladie (18).

Pour finir, la résultante de toutes les conditions explicitées précédemment est une inflammation chronique. Les  $L_T$  sont présents en surnombre dans la muqueuse intestinale des patients, en particulier ceux de type Th17, qui induisent la sécrétion d'IL-17, d'IL-21, d'IL-22 et de  $TNF\alpha$ . D'autre part, ils stimulent la production de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-1 ou l'IL-6, et de chimiokines induisant l'activation de la voie de la cyclo-oxygénase 2 pro-inflammatoire par le biais de l'IL-8. Dans la maladie de Crohn les concentrations de cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6,  $TNF\alpha$ , IL-12,  $IFN\gamma$ ...) sont augmentées, et il est établi que le  $TNF\alpha$ , produit par les cellules dendritiques, les macrophages, les adipocytes, les fibroblastes et les lymphocytes, entraîne une angiogenèse accrue, une augmentation des cytokines pro-inflammatoires, une augmentation de la perméabilité intestinale, une destruction tissulaire et une survie des cellules T activées (21).

### **I.2.3. PLACE DES BIOTHERAPIES DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE**

Tout d'abord, comme indiqué en annexe 2 (22), cette pathologie doit d'abord être évaluée par un gastroentérologue avant d'envisager un traitement. En effet, d'un patient à l'autre, la gravité de la maladie est variable, il faut donc déterminer la localisation des lésions ainsi que l'activité de la maladie. De plus, le retentissement de cette maladie pouvant être important dans la vie quotidienne du malade, il convient de le prendre en charge dans sa globalité. Néanmoins, il faudra d'abord induire une rémission avec un traitement d'attaque avant de maintenir la maladie avec un traitement d'entretien.

Dans le cas d'une activité légère à modérée, la première ligne de traitement dépend de la localisation de la maladie. En cas de lésions iléales ou iléocoliques, le budésonide est le traitement de première intention. Si le patient ne répond pas, une corticothérapie à base de prednisone ou de prednisolone est indiquée. En cas de forme colique étendue, une corticothérapie systémique est d'emblée prescrite, le budésonide ne devant plus être prescrit dans ce cas. Si cela s'avère insuffisant, elle peut être associée à l'azathioprine. Concernant les formes atteignant d'autres localisations, seul l'avis du spécialiste permet de déterminer le traitement.

En cas d'échec à ces deux premières lignes de traitement, si l'activité de la maladie est sévère d'emblée, ou s'il s'agit d'une forme étendue de l'intestin grêle, la prise en charge se fait en milieu hospitalier. Elle associe alors des corticoïdes associés à l'azathioprine, à laquelle un anti-TNF $\alpha$  est prescrit ou non en fonction du patient. Si malgré ce traitement, la maladie n'entre toujours pas en rémission, une chirurgie sera alors à discuter.

En revanche, lorsque la rémission est obtenue, un traitement de fond est indispensable. Ce dernier est composé d'azathioprine ou d'anti-TNF $\alpha$  lorsque la réponse est insuffisante.

Les biothérapies dans la prise en charge de la MC sont donc prescrites en cas de pathologies étendues/sévères, ou lors de l'inefficacité des traitements classiques.

## **I.3. EN RHUMATOLOGIE : LA POLYARTHRITE** **RHUMATOÏDE**

### **I.3.1. CLINIQUE**

Cette pathologie est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chroniques. La polyarthrite rhumatoïde (PR) touche environ 0,3 % de la population française, en particulier les femmes en période péri-ménopausique (23). Elle est la conséquence de deux types d'inflammation chronique : l'inflammation synoviale qui engendre les déformations articulaires, l'atteinte fonctionnelle ainsi que les douleurs engendrées tandis que l'inflammation systémique est reliée à l'augmentation de la morbi-mortalité cardiovasculaire.

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie auto-immune, dont la cause n'est pas encore clairement élucidée. Néanmoins, des facteurs génétiques, environnementaux et hormonaux semblent favoriser son apparition (24).

D'un point de vue clinique, les débuts de cette pathologie sont moyennement caractéristiques. Des symptômes généraux tels qu'une fatigue et une sensation de malaise dans l'après-midi peuvent survenir, une anorexie, une asthénie chronique et des pics fiévreux sont souvent rencontrés. Les symptômes articulaires sont plus évocateurs avec une raideur matinale d'au moins une heure, et les articulations touchées sont douloureuses, gonflées, érythémateuses et leurs mouvements sont limités. Cependant, ce tableau clinique peut être similaire pour d'autres rhumatismes, c'est pourquoi des investigations complémentaires sont nécessaires, telles que le dosage du facteur rhumatoïde (FR), et des anticorps (Ac) anti-peptides cycliques citrullinés (anti-CCP) (25) ainsi que des radiographies, pour mesurer l'évolution de la maladie. L'évolution naturelle de cette pathologie entraîne des poussées inflammatoires, traduites par des douleurs et une élévation des taux de CRP et de VS. Elles touchent particulièrement les articulations symétriques périphériques comme les poignets, les mains (au niveau des articulations métacarpophalangiennes, interphalangiennes, métatarso-phalangiennes), les épaules, les coudes, les hanches, les genoux et les chevilles. L'atteinte du squelette axial est peu fréquente. En l'absence de traitement, des déformations, dites en col de cygne, dues à des destructions osseuses et cartilagineuses, apparaissent et bloquent l'articulation en flexion de façon

définitive, entraînant ainsi une impotence fonctionnelle très importante pour le patient. D'autre part, une atteinte cutanée peut apparaître, par le biais de nodules rhumatoïdes pouvant se former en regard des sites de pression et d'irritation chroniques, tel que les coudes ou les doigts. Par ailleurs, des atteintes extra-articulaires peuvent survenir comme le syndrome de Raynaud, le syndrome sec de Gougerot-Sjögren, associant sécheresse oculaire et buccale, ou encore des formes plus graves déclenchant des ulcères des jambes, des épanchements pleuraux ou péricardiques, des infiltrats pulmonaires ou des fibroses...(26).

### **I.3.2. PHYSIOPATHOLOGIE**

D'un point de vue physiopathologique, des prédispositions génétiques semblent nécessaires pour développer cette pathologie. En effet, 30 à 60 % des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde sont porteurs des allèles HLA-DRB1 ou HLA-DRB4 au niveau de leur complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de type 2 (27). Par ailleurs, la maladie serait liée à des stimuli environnementaux et infectieux tels que le tabagisme ou la présence de *Porphyromonas gingivalis*, une bactérie de la plaque dentaire, chez ces individus prédisposés (28). En réponse à ces stimuli (ou à d'autres non encore élucidés), la phase d'initiation se met en place à distance du tissu synovial, avec l'activation de l'immunité innée, entraînant une réponse inflammatoire non spécifique due à l'accumulation de monocytes et de macrophages dans la synovie articulaire. Ces derniers synthétisent alors des cytokines pro-inflammatoires, que sont le TNF $\alpha$ , l'IL-1 et l'IL-6. Par la suite, lors de la phase de recrutement, l'immunité adaptative entre en jeu, par le biais des macrophages qui permettent le recrutement des PNN et des L $T$ . La réponse immunitaire de type T qui en découle est de deux types :

- Th1 qui produit de l'IFN $\gamma$ , de l'IL-2, stimulant à leur tour la synthèse de l'IL-1, de l'IL-6, de l'IL-12 et du TNF $\alpha$ ,
- Th17 qui produit des IL-17, IL-21, IL-22 et du TNF $\alpha$ .

Le TNF $\alpha$  est donc synthétisé par les cellules de l'immunité innée, par les lymphocytes T mais est aussi stimulé par les Ac-anti-CCP qui favorisent sa sécrétion *via* les macrophages. Rappelons que cette cytokine est un puissant inducteur de la synthèse de l'IL-1 et de l'IL-6, et qu'elle est responsable en grande partie des

symptômes systémiques de la polyarthrite rhumatoïde. De plus, il permet l'augmentation de facteurs de croissance permettant la néoangiogenèse tels que le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (*Vascular Endothelium Growth Factor*, VEGF) ou le facteur de croissance dérivé des plaquettes (*Platelet Derived Growth Factor*, PDGF) et il contribue à la destruction articulaire *via* la synthèse de métalloprotéases et du ligand RANK responsables de l'ostéoclastogenèse typique de cette pathologie (29).

D'autre part, l'IL-17 permet elle aussi la dégradation du cartilage par le biais de métalloprotéases, et la synthèse de deux interleukines pro-inflammatoires que sont l'IL-6 et l'IL-8.

Globalement, lors de cette phase inflammatoire, la présence de cytokines pro-inflammatoires en excès (TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6) va entraîner un cercle vicieux inflammatoire, une prolifération synoviale, une destruction cartilagineuse des articulations touchées et une néovascularisation locale entraînant la migration des cellules immunitaires. De plus, les L<sub>T</sub> CD4+ présents activent les L<sub>B</sub> qui se différencient en plasmocytes, eux-même producteurs du facteur rhumatoïde (FR). Pour finir, les PNN présents vont eux aussi renforcer l'inflammation locale par la production de métabolites de l'oxygène et de l'acide arachidonique notamment (28).

### **I.3.3. PLACE DES BIOTHERAPIES DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE**

Tout d'abord, comme indiqué en annexe 3 (30), le traitement de la polyarthrite rhumatoïde associe traitement de crise et traitement de fond. Après avoir informé le patient sur sa maladie, il convient de voir avec lui le traitement à instaurer, en fonction de la sévérité de la maladie et du bénéfice-risque de chaque molécule.

Concernant le traitement de la crise, l'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) est préconisé en première intention. Cependant, en cas d'efficacité insuffisante ou de contre-indications, la corticothérapie orale à faible dose peut s'avérer nécessaire, en association ou non aux antalgiques classiques. En cas de maladie sévère, une corticothérapie intra-articulaire peut être proposée pour soulager

le patient. Néanmoins, ce répit n'est que transitoire, c'est pourquoi un traitement de fond doit être mis en place impérativement.

Concernant ces traitements de fond rassemblés sous l'appellation : « DMARD » (*Disease-Modifying-AntiRheumatic-Drug*), on distingue les DMARDs synthétiques conventionnels (méthotrexate, antipaludéens de synthèse, sulfasalazine, léflunomide, azathioprine) des DMARDs biologiques (biomédicaments). En l'absence de contre-indications, le méthotrexate est la molécule de référence en cas de polyarthrite rhumatoïde débutante. Dans le cas où son usage est impossible, l'utilisation du léflunomide ou de la sulfasalazine est requise. Par ailleurs, si le bénéfice apporté par une de ces trois molécules seule ne suffit pas, il est possible de les associer entre elles ou avec un antipaludique comme la chloroquine ou l'hydroxychloroquine. En revanche, si après réévaluation de ces traitements, la polyarthrite rhumatoïde est toujours active au bout de quelques mois, un biomédicament peut être associé en dernière ligne. Néanmoins, dans le cas de cette pathologie, ces biothérapies n'ont l'AMM qu'en association au méthotrexate, il convient donc d'être encore plus vigilant concernant les effets indésirables de ces deux types de médicaments.



## II. MECANISME D'ACTION DES ANTI-TNF $\alpha$

---

### II.1. LE TNF $\alpha$

Le TNF, ou *tumor necrosis factor*, est une cytokine pléiotrope, médiatrice de l'immunité naturelle, en effet, sa sécrétion ne nécessite pas l'intervention d'un antigène. Il existe le TNF $\alpha$ , aussi appelé cachectine et le TNF $\beta$ , appelé lymphotoxine. Historiquement, le TNF se nomme ainsi car il a été identifié comme facteur présent dans le sérum de souris traitées par le vaccin bilité de Calmette et Guérin (BCG), ou le lipopolysaccharide (LPS), induisant la nécrose hémorragique des tumeurs. Parallèlement, dans des modèles d'infections parasitaires, une activité dénommée cachectine est découverte. Il s'est alors avéré en 1985 qu'une seule molécule était à l'origine de ces deux phénomènes, d'où ces deux appellations (31).

Tout d'abord, rappelons qu'une cytokine est une petite protéine sécrétée par une cellule, qui agit sur le comportement d'autres cellules par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques, exprimés sur ces dernières (32). Il existe une multitude de cytokines différentes, mais toutes sont des glycoprotéines ayant un poids supérieur à 10 kDa, et possédant un nombre variable de sites de glycosylation et de ponts disulfures, indispensables à l'activité biologique. Ces messagers cellulaires ne sont en général pas présents dans les cellules au repos, mais sont synthétisés lors de l'activation d'un antigène, lorsqu'un signal de danger est émis ou lorsque les récepteurs TLR (*Toll-like receptor*) reconnaissent un des motifs communs exprimés à la surface de différents types de pathogènes, les PAMP (*Pathogen-Associated Molecular Pattern*) (33).

Une fois présentes, ces cytokines agissent en se fixant sur leurs récepteurs membranaires spécifiques, entraînant alors l'activation de seconds messagers intracellulaires, induisant ensuite l'expression des gènes responsables de leur activité. Leur action est le plus souvent paracrine ou autocrine, et plus rarement endocrine. Elles sont classées selon la structure de leurs récepteurs.

Le TNF $\alpha$  appartient à la classe III des cytokines. Il est produit par un grand nombre de cellules : principalement par les monocytes, les macrophages et les cellules dites *natural killer* (NK) tandis que certains lymphocytes T, les polynucléaires

neutrophiles (PNN), les cellules endothéliales, les fibroblastes, les ostéoclastes et les cellules musculaires cardiaques en synthétisent accessoirement (34). Ses récepteurs possèdent une seule jonction transmembranaire, un domaine extracellulaire formé par 2 à 4 domaines répétitifs riches en résidus cystéine et une partie intracytoplasmique. C'est cette partie intracytoplasmique qui est responsable de l'activité biologique. Initialement produit sous la forme d'un homotrimeré membranaire, le tmTNF $\alpha$ , se clive en sTNF $\alpha$ , une protéine soluble de 157 acides aminés de 17kDa. Pour cela, l'intervention d'une métalloprotéinase, le *TNF $\alpha$  converting enzyme* (TACE), est nécessaire. Ce sTNF $\alpha$  peut alors se fixer sur deux types de récepteurs : le TNF-R1 ayant la protéine p55 comme domaine extracellulaire, et le TNF-R2 couplé à la protéine p75. Le TNF-R1 est exprimé par la plupart des cellules tandis que le TNF-R2 se situe principalement à la surface des cellules du système immunitaire. Concernant la structure moléculaire de ces deux types de récepteurs, la différence principale réside dans le fait que le p55/TNF-R1 possède un domaine de mort, ou *death domain* dans sa partie intracytoplasmique tandis que le p75/TNF-R2 n'en possède pas. Afin d'exercer son action, après fixation du TNF sur la partie extracellulaire, le domaine intracellulaire peut utiliser les molécules adaptatrices TRAF 1 à 6 (*TNF Receptor Associated Factor 1-6*) qui, *via* l'activation de certains gènes seront à l'origine de l'activité biologique voulue. Le récepteur p55/R1 peut, en plus de cela, utiliser la voie TRADD (*TNF R1-Associated Death Domain*), qui va former plusieurs complexes. Le premier permet de réguler plusieurs centaines de gènes à l'origine de l'inflammation tandis que le deuxième complexe possible active la cascade des caspases entraînant alors l'apoptose de la cellule cible (Figure 2) (35).

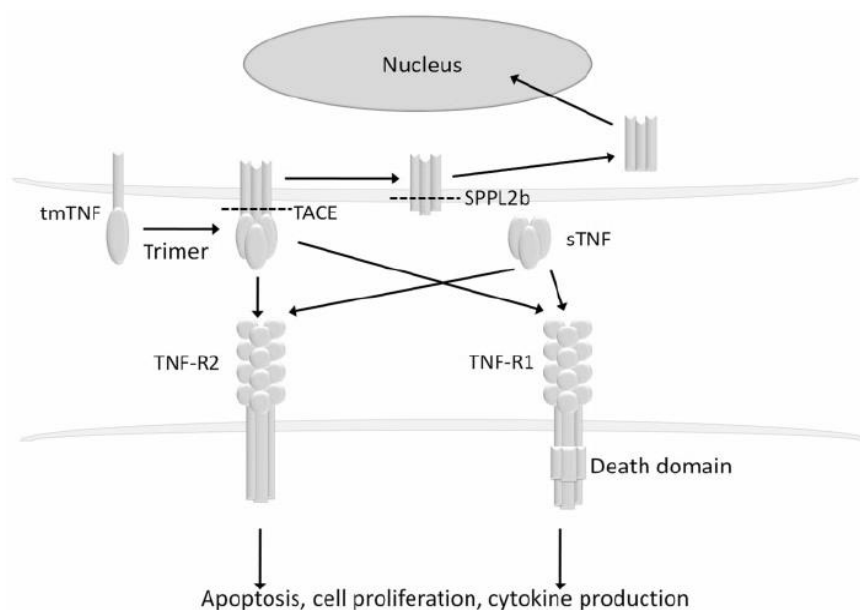


Figure 2 : Interaction entre le TNF $\alpha$  et ses récepteurs (35)

Selon l'état du TNF $\alpha$ , l'effet ne sera pas le même (34) :

- Le tmTNF $\alpha$  agit comme un ligand mais aussi comme un récepteur,
  - o Comme ligand : il agit préférentiellement sur le p75/TNF-R2 des cellules voisines. Cela favorise alors l'activation et la prolifération des lymphocytes T, la production d'immunoglobulines par les lymphocytes B et l'induction de cellules T régulatrices d'antigènes,
  - o Comme récepteur : il se lie aussi bien au p55/TNF-R1 qu'au p75/TNF-R2 qui, par un mécanisme de signalisation inverse, régule l'activité des lymphocytes T CD4+, augmente la cytotoxicité des lymphocytes T CD8+ et des cellules NK. De plus cela désensibilise les monocytes et les macrophages et réduit la production d'IL-6 et d'IL-1.
- Le sTNF $\alpha$  agit comme un ligand : il est majoritairement présent en cas d'inflammation et se lie de façon stable sur le p55/TNF-R1 pour exercer ses actions. S'il se fixe sur le p75/TNF-R2, ce n'est que transitoire en attendant de se lier sur son récepteur de prédilection,
- En cas d'inflammation, le domaine extracellulaire des deux types de récepteur peut être clivé par des métalloprotéases et ainsi donner une forme soluble de ce dernier. Il s'agit ici d'un mécanisme d'inhibition endogène du TNF $\alpha$ .

Après avoir activé le récepteur sur la cellule cible, le TNF $\alpha$  peut avoir différentes fonctions, qui sont détaillées dans le Tableau 1.

En conclusion, lors d'une pathologie inflammatoire chronique, un excès de TNF $\alpha$  apparaît, en particulier de sTNF $\alpha$ , entraînant un mécanisme inflammatoire pathogène en chaîne.

Tableau 1 : Principales fonctions physiologiques et pathogéniques du TNF $\alpha$  (34)

Fonctions physiologiques	Fonctions pathogéniques
<p><i>Défenses contre les pathogènes :</i>            Activation des monocytes et des macrophages, libération de molécules de défense immédiate (radicaux libres, monoxyde d'azote [NO] , métalloprotéinases...) par les neutrophiles, induction de l'apoptose des cellules infectées, amplification de la production de différentes cytokines pro-inflammatoires (IL-6, IL-1, TNF<math>\alpha</math>...)</p>	<p><i>Inflammation :</i>            Induction de médiateurs pro-inflammatoires (cytokines, médiateurs lipidiques), recrutement de cellules de l'inflammation avec induction de cytokines et de molécules d'adhésion, activation des cellules endothéliales : survie des cellules inflammatoires, nécroptose</p>
<p>Organogenèse et développement de l'architecture des organes lymphoïdes, activation du système immunitaire adaptatif</p>	<p><i>Autoimmunité :</i>            Inhibition des cellules T régulatrices</p>
<p><i>Régénération tissulaire :</i>            Remyélinisation neuronale, remodelage cardiaque, régénération du cartilage</p>	<p><i>Dégradation tissulaire :</i>            Induction d'enzymes de dégradation tissulaire, apoptose, ostéoclastogenèse</p>
<p><i>Immunorégulation :</i>            Désensibilisation des macrophages, apoptose des cellules inflammatoires</p>	<p><i>Hypernociception :</i>            Sensibilisation neuronale périphérique et centrale</p>
<p><i>Inhibition de la tumorigenèse :</i>            Effet cytostatique</p>	<p><i>Tumorigenèse :</i>            Induction de mutagenèse, inhibition de la réparation de l'ADN, induction de la survie de cellules tumorales, facilitation de l'échappement à l'immuno-surveillance, facilitation des métastases tumorales</p>
	<p><i>Athérogenèse :</i>            Activation des cellules endothéliales, effet sur le métabolisme lipidique</p>

## **II.2. LES ANTI-TNF $\alpha$**

Les anti-TNF $\alpha$  appartiennent à la classe des biomédicaments, on parle aussi de biothérapie.

Tout d'abord, d'après l'article L 5111-1 du Code de la Santé Publique, « on entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique » (36).

Par la suite, selon l'article L-5121-1 de ce même code, « on entend par médicament biologique, tout médicament dont la substance active est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite et dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison d'essais physiques, chimiques et biologiques ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle » (1).

Les biomédicaments diffèrent donc des molécules chimiques de synthèse par la nature biologique de leur principe actif. Ce sont des produits issus de la technique de l'ADN recombinant, c'est-à-dire provenant de la combinaison entre un fragment d'ADN d'intérêt de l'organisme donneur, avec l'ADN vecteur du receveur, ayant la capacité de se répliquer de manière autonome et pouvant appartenir à une espèce différente. Une fois cet ADN recombinant obtenu, il peut être amplifié ou bien coder les protéines correspondantes. Les macromolécules obtenues peuvent être soit des acides nucléiques, utilisés dans la thérapie génique, soit des protéines recombinantes comme les protéines solubles ou les anticorps monoclonaux utilisés pour les biothérapies. Étant donné la nature biologique de ces médicaments, il n'y a pas de modification hépatique ou rénale, ce qui limite la toxicité vis-à-vis de ces organes.

Différentes approches thérapeutiques sont possibles :

- Cibler une molécule ou une cellule avec un anticorps monoclonal (AcM), ou utiliser un leurre physiologique (récepteur soluble du TNF $\alpha$ ),
- Bloquer le dialogue intercellulaire,
- Bloquer une voie de signalisation intracellulaire.

Les biothérapies faisant l'objet de ce travail utilisent principalement la première approche.

## **II.2.1. ANTICORPS MONOCLONAUX : ADALIMUMAB - HUMIRA ®, CERTOLIZUMAB PEGOL – CIMZIA ®, GOLIMUMAB – SIMPONI ®**

### **II.2.1.1. Définition**

Les anticorps monoclonaux (AcM) sont des macromolécules complexes créées et produites grâce à des procédés de biotechnologies associés à des manipulations génétiques d'organismes vivants, comme la technique de l'ADN recombinant.

Il est important de noter que ce sont des immunoglobulines de type G exogènes (IgG), pour la plupart de type 1. D'un point de vue structural, les IgG sont des glycoprotéines hétérodimériques d'environ 150 kDa, composées de deux chaînes lourdes et deux chaînes légères reliées par des ponts disulfures. Chaque chaîne légère est caractérisée par un domaine variable VL, ainsi qu'un domaine constant CL. Les chaînes lourdes contiennent quant à elles un domaine variable VH, et trois domaines constants CH1, CH2 et CH3. La région charnière entre les CH1 et CH2 se nomme « H » (37), comme nous pouvons le voir sur la Figure 3.

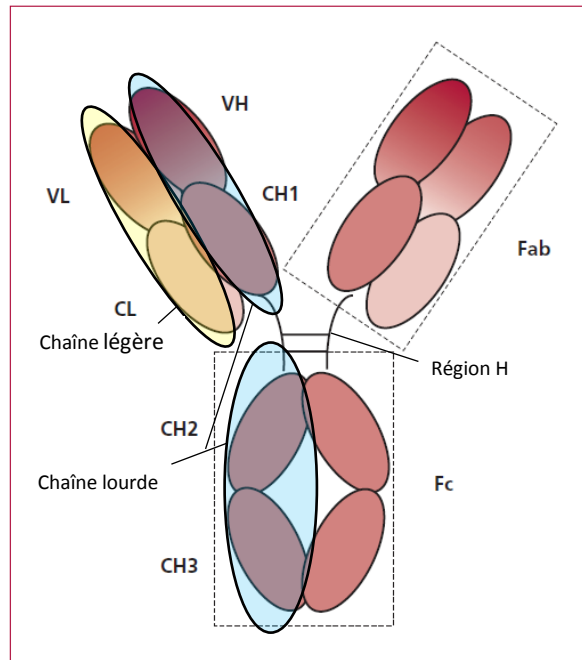


Figure 3 : Structure d'une immunoglobuline G 1 (37)

Chaque IgG1 est composée de deux fragments Fab, qui sont capables de chacun se lier à un épitope (déterminant antigénique) de l'antigène ou de la molécule cible. La liaison s'effectue au niveau du paratope de l'IgG constitué des domaines variables des chaînes légères et lourdes, dans lesquelles il existe des zones hypervariables. C'est la capacité à ne lier qu'un seul épitope qui différencie les AcM des anticorps polyclonaux (38).

La région Fc est elle aussi très importante car elle permet de contrôler deux fonctions effectrices. D'une part, elle peut se lier au complément, activant donc le mécanisme de cytotoxicité dépendante du complément (CDC), ou bien interagir avec certains éléments du système immunitaires tels que les macrophages ou lymphocytes *via* des récepteurs spécifiques, permettant par exemple d'induire une cytotoxicité dépendante des anticorps, ou processus ADCC (*antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*) (37). Par ailleurs, le fragment Fc est responsable du recyclage des IgG en se fixant sur les récepteurs FcRn (*neonatal Fc receptor*), présents sur les cellules endothéliales vasculaires ainsi que dans les cellules présentatrices d'antigènes, aboutissant à la longue demi-vie de ces molécules d'un point de vue pharmacocinétique. En effet, cette fonction permet d'extraire les IgG du catabolisme endothélial des protéines plasmatiques pour les restituer intégralement dans la circulation selon un mécanisme de transcytose associée aux variations de pH (39).

Ces immunoglobulines ont donc un caractère bi-fonctionnel, comme cela est représenté dans la Figure 4, prenant pour exemple le cétuximab, utilisé dans le traitement du cancer du côlon métastatique, qui a pour cible l'*Epithelium Growth Factor* (EGF).

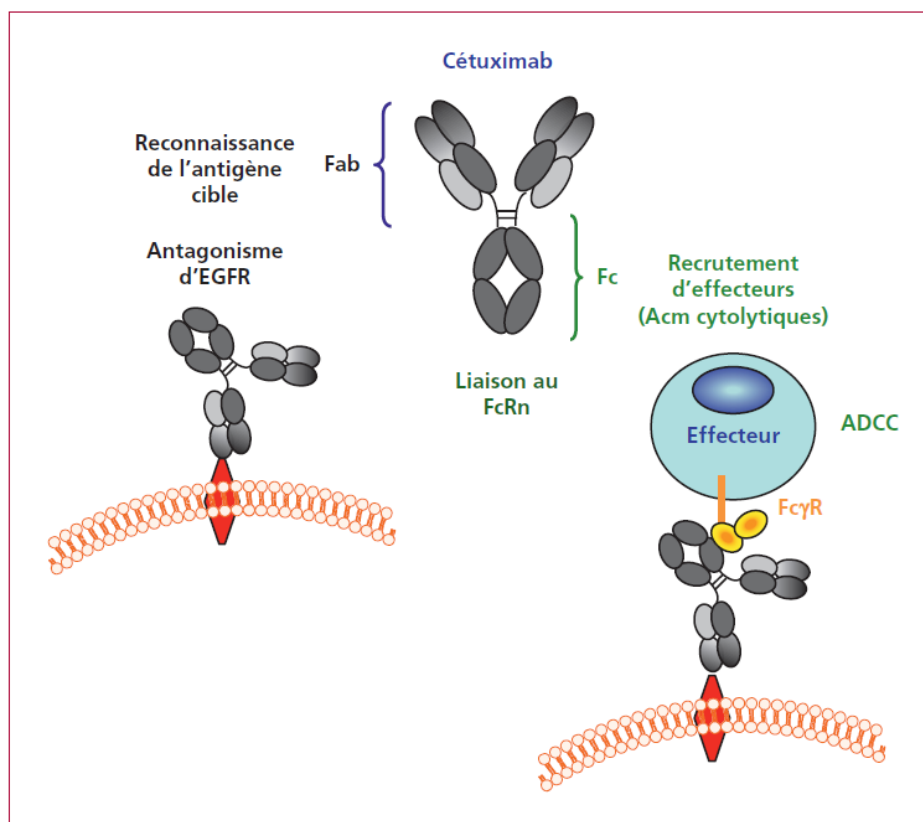


Figure 4 : Représentation schématique du caractère bifonctionnel d'une IgG1 (exemple du cétuximab) (37)

### **II.2.1.2. Nomenclature**

Tous les AcM sont identifiables par leur suffixe –mab, qui signifie *monoclonal antibody*. Cependant ce n'est pas suffisant pour les reconnaître. En effet, grâce à la nomenclature, il est possible de savoir quelle est l'origine de la molécule, ainsi que sa cible. Ces deux éléments permettent d'identifier l'immunogénicité du médicament ainsi que la pathologie du malade.

Tout d'abord, pour connaître la source de l'IgG, il faut s'intéresser à la syllabe précédent le suffixe –mab, il en existe plusieurs comme nous pouvons le voir dans le Tableau 2.



Tableau 2 : Nomenclature des AcM, les syllabes renseignant sur leur origine (40)

Syllabe	Source
-a-	Rat
-e-	Hamster
-i-	Primate
-o-	Souris
-u-	Humain
-xi-	Chimérique
-zu-	Humanisé
-xizu-	Hybride chimérique/humanisé
-axo-	Hybride rat/souris

Il est important de noter que seules les syllabes -o-, -u-, -xi-, -zu- et -xizu- sont utilisées en thérapeutique. Les autres sources étant trop immunogènes.

Les méthodes d'obtention de ces AcM ayant évolué au fil des années ont permis d'humaniser de plus en plus ces médicaments pour ainsi diminuer les effets indésirables inhérents à leur administration, comme nous pouvons le voir dans la Figure 5.

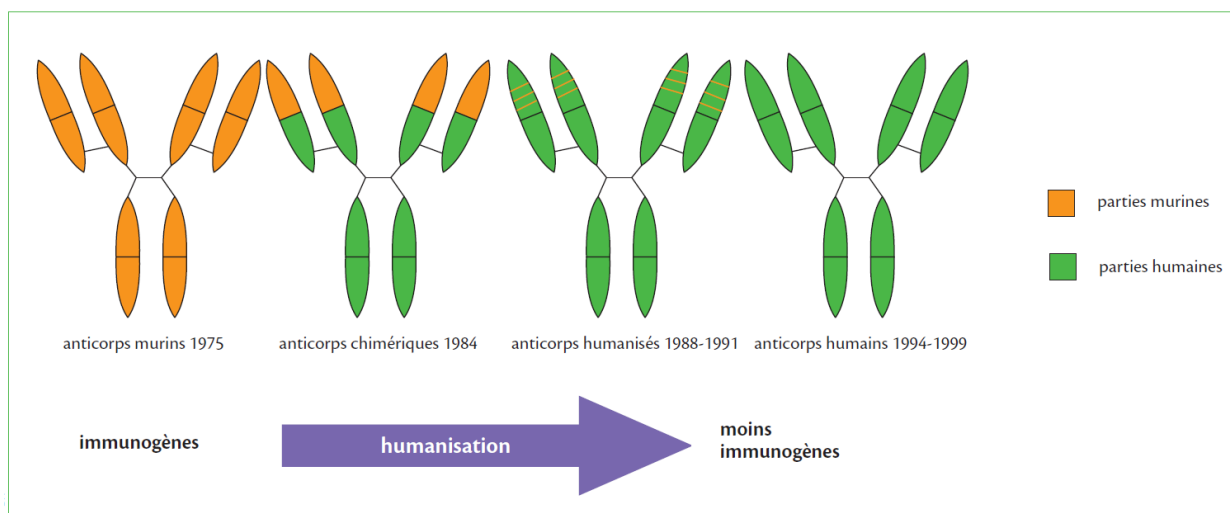


Figure 5 : Les différents anticorps monoclonaux (40)

Tout d'abord, en 1975, les expériences de Köhler et Milstein ont permis d'obtenir des anticorps murins. Ils ont tout d'abord fait fusionner des lymphocytes B (LB), issus de splénocytes de souris, avec des cellules de myélome murin *via* un agent

de fusion membranaire. Grâce à cela, ils ont obtenu des hybridomes, qu'ils ont cloné par dilution limite. La technique ELISA a permis de cribler ces clones, dans le but de n'obtenir que ceux souhaités afin qu'ils sécrètent les AcM. Ils sont actuellement conservés par cryopréservation.

Par la suite sont apparus les AcM chimériques. Il s'agit de cloner les gènes codant les régions variables des chaînes lourdes et légères d'origine murine, et de créer une séquence codant leurs régions constantes mais d'origine humaine. Ainsi, les régions variables sont d'origine murine, comme nous pouvons le voir sur la figure 5, tandis que les régions constantes sont humaines.

Par ailleurs, pour obtenir des AcM humanisés, il suffit de greffer les régions hypervariables murines, ou *complementary determining region* (CDR) (traits orange sur la Figure 5), grâce à la technique de l'ADN recombinant sur des régions servant de support d'immunoglobuline humaine.

Pour finir, afin de synthétiser des AcM humains, il faut modifier le génome de souris transgéniques pour que leurs gènes codent des IgG humaines et non plus murines.

Comme indiqué précédemment, la nomenclature nous permet de savoir quelle est la cible thérapeutique de l'AcM, comme le montre le Tableau 3.

**Tableau 3 : Nomenclature des AcM, les syllabes renseignant sur la cible thérapeutique (40)**

<b>Syllabe</b>	<b>Cible</b>
-tu-	Tumeur
-li-	Système immunitaire
-ci-	Système cardiovasculaire
-ki-	Interleukine
-vi-	Virus
-ba-	Bactérie
-fu-	Champignon
-anibi-	Angiogenèse
-ne-	Système nerveux
-nos-	Os
-les-	Lésion

Ainsi grâce à cette nomenclature : préfixe de fantaisie-cible-origine-mab, il est possible de connaître l'origine de la molécule ainsi que la cible de l'anticorps (40).

### **II.2.1.3. Adalimumab – HUMIRA®**

#### **II.2.1.3.1. Présentation**

Ce médicament immunosuppresseur a obtenu son autorisation de mise sur le marché, AMM, en septembre 2003 (41), et est commercialisé par le laboratoire Abbvie.

Son utilisation parentérale se fait par voie sous-cutanée (SC).

Il existe trois formes disponibles d'Humira® (42) :

- Boîte de 2 stylos pré-remplis injectables 40 mg/0,4 mL,
- Boîte de 2 seringues pré-remplies injectables 40 mg/0,4 mL,
- Boîte de 2 flacons à usage pédiatrique 40 mg/0,8 mL.

#### **II.2.1.3.2. Mécanisme d'action**

D'après la nomenclature étudiée précédemment, il s'agit d'un AcM humain ayant pour cible le système immunitaire.

Tout d'abord, d'un point de vue structurel, il s'agit d'une IgG de type 1 totalement humanisée, produit par des cellules ovariennes de hamster chinois comme le montre la Figure 6.

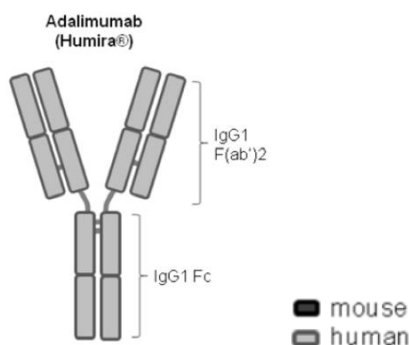


Figure 6 : Structure de l'adalimumab (43)

L'adalimumab bloque le TNF soluble et membranaire, empêchant ainsi sa fixation sur les récepteurs cellulaires p55/R1 et p75/R2, comme nous pouvons le voir sur la Figure 7. Il bloque ainsi la synthèse de nouvelles cytokines pro-inflammatoires. La cascade inflammatoire est alors bloquée. De plus, il module aussi les réponses biologiques induites ou régulées par le TNF *via* son domaine Fc, y compris les variations des taux des molécules d'adhésion responsables de la migration des leucocytes (44).

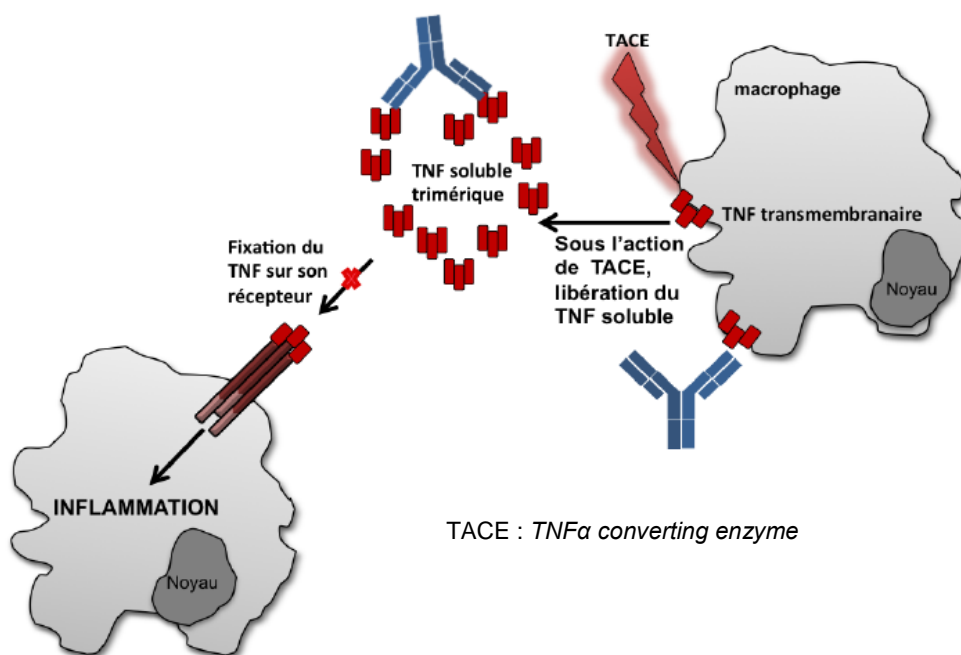


Figure 7 : Mécanisme d'action de l'adalimumab (45)

Du point de vue de la pharmacocinétique, il est important de préciser que la concentration maximale est atteinte au bout de 5 jours tandis que la demi-vie d'élimination de l'adalimumab est de 14 jours (42).

### II.2.1.3.3. Indications

Humira® est le biomédicament ayant le plus d'indications, en effet il possède l'AMM pour toutes les pathologies suivantes (44) :

Chez l'adulte :

- Polyarthrite rhumatoïde (PR) :
  - o En association au méthotrexate pour :

- Le traitement de la PR modérément à sévèrement active de l'adulte lorsque la réponse aux traitements de fond, y compris le méthotrexate est inadéquate,
  - Le traitement de la PR sévère active et évolutive chez les adultes non précédemment traités par le méthotrexate.
- Humira ® peut être donné en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement avec le méthotrexate est inadaptée.
- Spondyloarthrite axiale :
  - Humira ® est indiqué pour le traitement de la spondylarthrite ankylosante (SA), sévère et active chez l'adulte ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel,
  - Humira ® est indiqué dans le traitement de la spondyloarthrite axiale sévère sans signe radiographique de SA, mais avec des signes objectifs d'inflammation à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et/ou un taux élevé de CRP chez les adultes ayant eu une réponse inadéquate ou une intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens.
- Rhumatisme psoriasique (RP), actif et évolutif chez l'adulte lorsque la réponse à un traitement de fond antérieur a été inadéquate,
- Psoriasis en plaques, modéré à sévère, chez les patients adultes qui nécessitent un traitement systémique,
- Hidrosadénite suppurée (HS), ou maladie de Verneuil, active, modérée à sévère, chez les adultes et les adolescents à partir de 12 ans en cas de réponse insuffisante au traitement systémique conventionnel de l'HS,
- Maladie de Crohn (MC), active modérée à sévère, chez les patients adultes qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par un corticoïde et/ou un immunosuppresseur ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré,
- Rectocolite hémorragique (RCH), active, modérée à sévère chez les patients adultes ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel, comprenant les corticoïdes et la 6-mercaptopurine ou l'azathioprine, ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré,
- Uvéite infectieuse, intermédiaire, postérieure et de la panuvéite chez les patients adultes ayant eu une réponse insuffisante à la corticothérapie, chez les

patients nécessitant une épargne cortisonique, ou chez lesquels la corticothérapie est inappropriée.

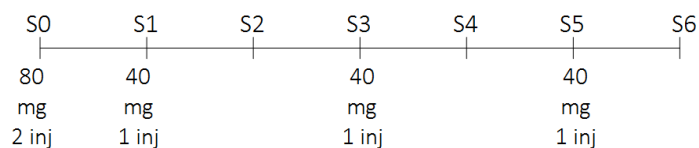
Chez l'enfant :

- Arthrite juvénile idiopathique (AJI) :
  - Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire :
    - En association au méthotrexate chez les patients à partir de 2 ans en cas de réponse insuffisante à un ou plusieurs traitements de fond,
    - Humira ® peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement par le méthotrexate est inadaptée.
  - Arthrite liée à l'enthésite : chez les patients à partir de 6 ans en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance au traitement conventionnel.
- Psoriasis en plaques chronique sévère de l'enfant à partir de 4 ans et l'adolescent en cas de réponse insuffisante à un traitement topique et aux photothérapies ou lorsque ces traitements sont inappropriés,
- MC active modérée à sévère chez l'enfant à partir de 6 ans et l'adolescent, qui n'ont pas répondu à un traitement conventionnel comprenant un traitement nutritionnel de première intention et un corticoïde et/ou un immunomodulateur, ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués,
- HS active, modérée à sévère de l'adolescent à partir de 12 ans, en cas de réponse insuffisante au traitement systémique conventionnel de l'HS,
- Uvéite antérieure chronique non infectieuse chez l'enfant à partir de 2 ans et l'adolescent, en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance au traitement conventionnel ou chez lesquels un traitement conventionnel est inapproprié.

#### *II.2.1.3.4. Posologies*

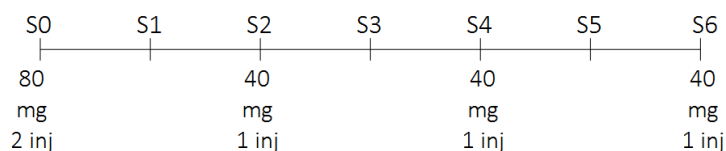
Les plans de prise diffèrent en fonction de l'indication relevant de la prescription de ce médicament. En général, une injection de 40 mg toutes les deux semaines est nécessaire. Néanmoins, voici le détail concernant les posologies des pathologies étudiées dans ce travail (44) :

Vis-à-vis du psoriasis en plaque de l'adulte, une dose de charge de 80 mg est nécessaire, suivie la semaine d'après par une injection de 40 mg (Figure 8). Par la suite, une dose de 40 mg toutes les deux semaines est généralement prescrite, même si une injection toutes les semaines peut être préconisée dans les cas compliqués.



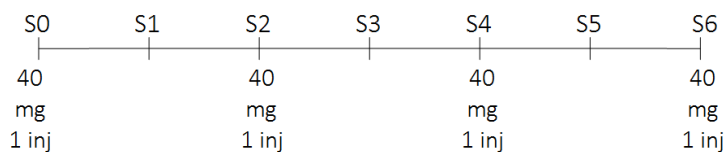
**Figure 8 : Posologie de l'adalimumab dans le traitement du psoriasis de l'adulte**

En ce qui concerne la MC, elle est traitée avec une injection de 40 mg toutes les deux semaines sauf lors de la première injection où une dose de charge de 80 mg est réalisée (Figure 9).



**Figure 9 : Posologie de l'adalimumab dans le traitement de la MC**

Pour finir, le schéma est assez simple dans la PR (Figure 10). Une injection de 40 mg toutes les deux semaines est suffisante, sauf en cas de monothérapie où l'intervalle peut être réduit à une semaine.



**Figure 10 : Posologie de l'adalimumab dans le traitement de la PR**

## **II.2.1.4. Certolizumab pegol – CIMZIA®**

### **II.2.1.4.1. Présentation**

Ce médicament immunosuppresseur a obtenu son autorisation de mise sur le marché, AMM, en octobre 2009 (46), et est commercialisé par le laboratoire UCB PHARMA SA.

Son utilisation parentérale se fait par voie SC.

Il existe deux formes disponibles pour Cimzia® (42) :

- Boîte de 2 stylos pré-remplis 200 mg/1 mL,
- Boîte de 2 seringues pré-remplies 200 mg/1 mL.

Il est important de préciser que ce médicament fait l'objet d'un plan de gestion des risques (PGR), point qui sera explicité dans le chapitre III.2.2.6.

### **II.2.1.4.2. Mécanisme d'action**

D'après la nomenclature étudiée précédemment, il s'agit d'un fragment d'AcM humanisé ayant pour cible le système immunitaire.

Tout d'abord, d'un point de vue structurel, il s'agit d'un fragment Fab humanisé d'anticorps humanisé recombinant, exprimé dans *Escherichia coli*, couplé à du polyéthylène glycol, PEG, comme l'indique la Figure 11.

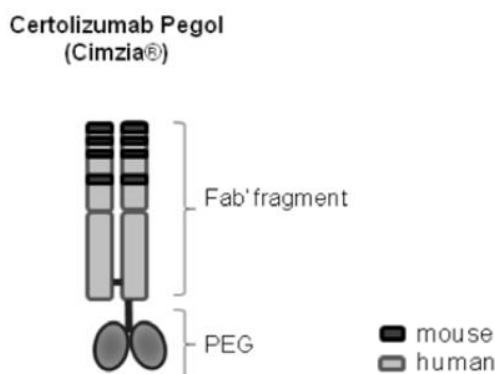


Figure 11 : Structure du certolizumab pegol (43)



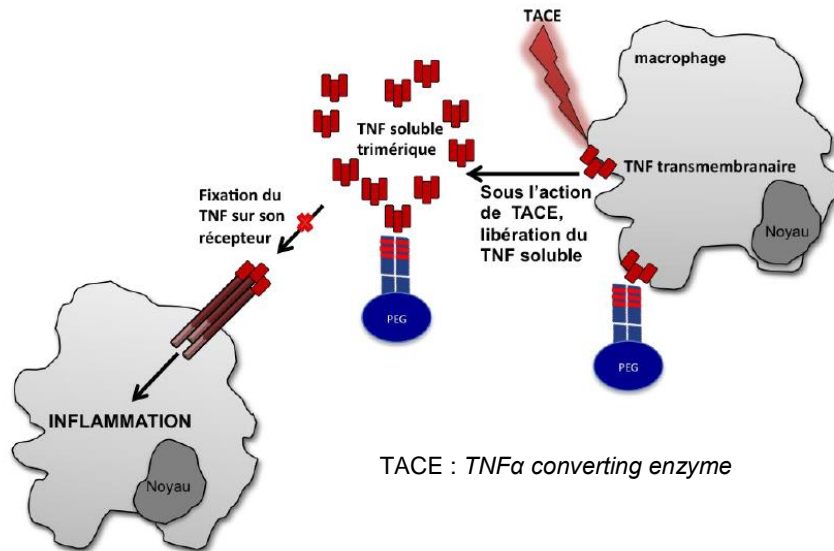


Figure 12 : Mécanisme d'action du certolizumab pegol (45)

Le certolizumab pegol neutralise le TNF $\alpha$  par son fragment Fab, aussi bien sous forme soluble que membranaire. L'ajout de PEG permet d'allonger sa demi-vie, tandis que l'absence de domaine Fc empêche la mise en place des mécanismes d'ADCC et de CDC, comme nous pouvons l'observer sur la Figure 12 (47). Cette particularité présente quelques avantages : la molécule est par définition beaucoup plus légère que les autres et de ce fait plus simple à synthétiser, de plus, c'est l'absence de mécanismes effecteurs qui peut être à l'origine d'une meilleure tolérance de ce médicament (48).

Du point de vue de la pharmacocinétique, il est important de préciser que la concentration maximale est atteinte entre 54 et 171 heures tandis que la demi-vie d'élimination du certolizumab pegol est de 14 jours (42).

#### II.2.1.4.3. Indications

Cimzia® est utilisé essentiellement en rhumatologie, en effet, il possède l'AMM pour toutes les pathologies suivantes (47) :

- Polyarthrite rhumatoïde :
  - o En association au méthotrexate :

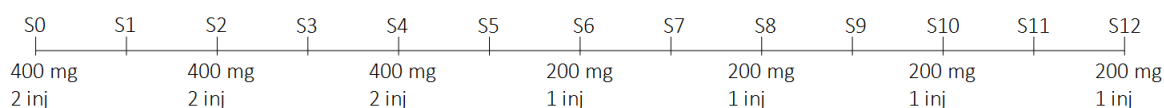
- Cimzia ® est indiqué dans le traitement de la PR active, modérée à sévère de l'adulte lorsque la réponse aux traitements de fond (DMARDs), y compris le méthotrexate est inadéquate,
    - Le traitement de la PR sévère, active et évolutive chez les adultes non précédemment traités par le méthotrexate ou les autres traitements de fond (DMARDs).
  - En monothérapie, dans le traitement de la PR active, modérée à sévère de l'adulte lorsque la réponse aux traitements de fond (DMARDs) est inadéquate en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement par cette molécule est inadaptée.
- Spondyloarthrite axiale :
  - Cimzia ® est indiqué dans le traitement de la spondyloarthrite axiale active sévère de l'adulte, incluant :
    - SA active sévère de l'adulte en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux AINS,
    - Spondyloarthrite axiale active sévère de l'adulte sans signe radiographique de SA ; mais avec des signes objectifs d'inflammation à l'IRM, et/ou un taux élevé de CRP, en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux AINS.
- Rhumatisme psoriasique :
  - En association au méthotrexate :
    - Cimzia ® est indiqué dans le traitement du RP actif de l'adulte, lorsque la réponse aux traitements de fond (DMARDs) est inadéquate.
  - En monothérapie :
    - Cimzia ® est indiqué dans le traitement du RP actif de l'adulte, lorsque la réponse aux traitements de fond (DMARDs) est inadéquate, en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement par cette molécule est inadaptée.

#### II.2.1.4.4. Posologies

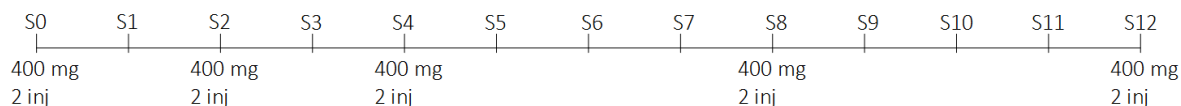
Concernant ce médicament, le plan de prise est le même quel que soit la pathologie concernée.

Tout d'abord, une dose de charge est recommandée. La dose initiale est de 400 mg, soit deux injections aux semaines 0, 2 et 4.

Par la suite, une dose d'entretien est prescrite. Deux méthodes sont possibles : soit le patient s'injecte une dose de 200 mg toutes les deux semaines (Figure 13), soit il fait deux injections de 200 mg (soit une dose totale de 400 mg) toutes les quatre semaines (Figure 14).



**Figure 13 : Posologie du certolizumab pegol avec une dose d'entretien de 200 mg dans le traitement des affections rhumatismales telles que la PR, la SA et le RP**



**Figure 14 : Posologie du certolizumab pegol avec une dose d'entretien de 400 mg dans le traitement des affections rhumatismales telles que la PR, la SA et le RP**

Néanmoins il est important de préciser que le plan de prise avec une dose d'entretien de 400 mg toutes les quatre semaines, comme indiqué sur la Figure 14 n'est prescrit qu'en cas de bonne réponse au traitement, et bien souvent après quelques mois (47).

## **II.2.1.5. Golimumab – SIMPONI®**

### **II.2.1.5.1. Présentation**

Ce médicament immunosuppresseur a obtenu sa première AMM en octobre 2009, cependant il n'est sorti de la réserve hospitalière qu'en 2012 (42). Il est commercialisé par le laboratoire MSD France.

Son utilisation parentérale se fait par voie SC.

Il existe quatre formes disponibles pour Simponi® (42):

- Boîte de 1 stylo pré-rempli 50 mg/0,5 mL,
- Boîte de 1 seringue pré-remplie 50 mg/0,5 mL,
- Boîte de 1 stylo pré-rempli 100 mg/1 mL,
- Boîte de 1 seringue pré-remplie 100 mg/1 mL.

### **II.2.1.5.2. Mécanisme d'action**

D'après la nomenclature étudiée précédemment, il s'agit d'un AcM humain ayant pour cible le système immunitaire.

Tout d'abord, d'un point de vue structurel, il s'agit d'un AcM de type IgG1, totalement humain comme l'indique la Figure 15, produit à partir d'un hybridome de souris par la technique de l'ADN recombinant.

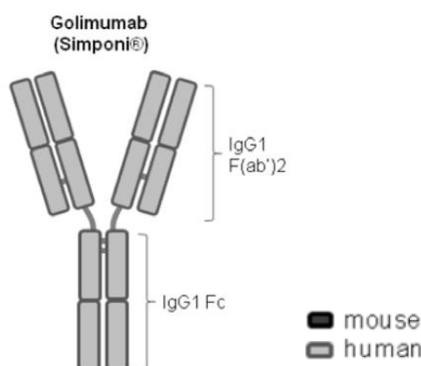


Figure 15 : Structure du golimumab (43)

Le golimumab bloque le TNF $\alpha$  sous forme soluble mais aussi sous forme membranaire (Figure 16). Cela inhibe de ce fait l'activité du TNF. Il bloque ainsi la synthèse de nouvelles cytokines pro-inflammatoires et la cascade inflammatoire est alors bloquée. De plus, il module aussi les réponses biologiques induites ou régulées par le TNF *via* son domaine Fc, y compris les variations des taux des molécules d'adhésion. Ce mécanisme d'action est donc sensiblement le même que celui de l'adalimumab (49).

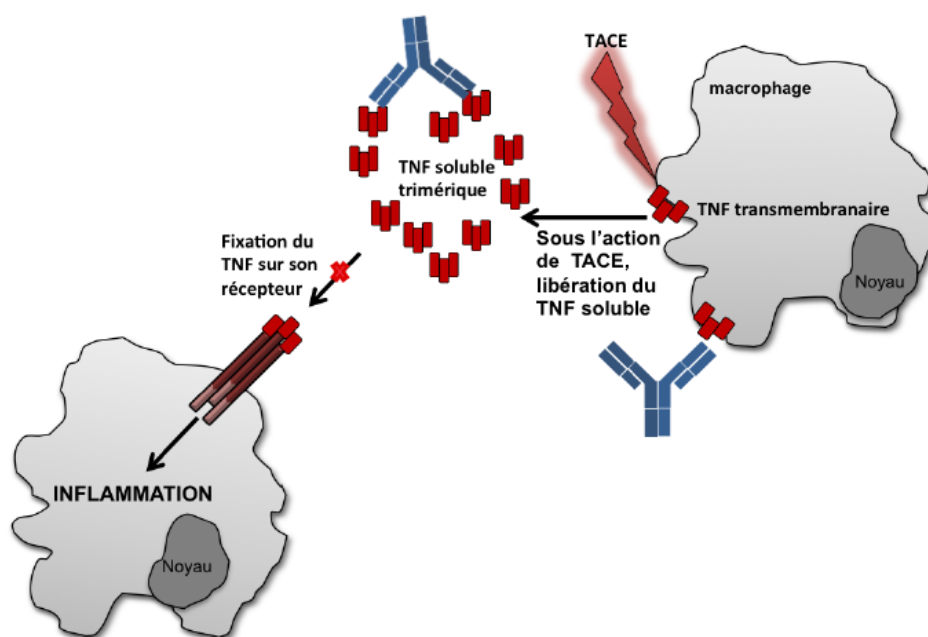


Figure 16 : Mécanisme d'action du golimumab (45)

Du point de vue de la pharmacocinétique, il est important de préciser que la concentration maximale atteinte varie entre 2 et 6 jours tandis que la demi-vie d'élimination du golimumab est de 12 +/- 3 jours (42).

### II.2.1.5.3. Indications

Bien que ressemblant à Humira ® ; Simponi ® est utilisé dans moins d'indications que ce dernier, en effet, il possède l'AMM pour toutes les pathologies suivantes (49) :

- Polyarthrite rhumatoïde :
  - o En association au méthotrexate :

- Simponi ® est indiqué dans le traitement de la PR active, modérée à sévère chez les adultes, lorsque la réponse aux traitements de fond (DMARDs), y compris le méthotrexate a été inadéquate,
  - Le traitement de la PR active, sévère et évolutive chez les adultes non traités auparavant par le méthotrexate.
- Rhumatisme psoriasique actif et évolutif chez les adultes, seul ou en association au méthotrexate, lorsque la réponse à un précédent traitement par DMARD a été inadéquate,
  - Spondyloarthrite axiale active sévère chez les adultes qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel,
    - Il est aussi indiqué dans le traitement de la spondyloarthrite axiale active non radiographiques sévère de l'adulte avec des signes objectifs d'inflammation, se traduisant par un taux élevé de CRP et/ou des signes visibles à l'IRM en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux AINS.
  - Rectocolite hémorragique active, modérée à sévère, chez les patients qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel comprenant les corticoïdes et la 6-mercaptopurine ou l'azathioprine, ou chez lesquels ce traitement est mal toléré ou contre-indiqué,
  - Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire, en association avec le méthotrexate, chez les enfants ayant un poids corporel d'au moins 40 kilogrammes, qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un précédent traitement par le méthotrexate.

#### *II.2.1.5.4. Posologies*

La principale différence avec Humira ® réside dans le fait que le schéma posologique de Simponi ® est plus simple. En effet, seule une injection par mois est nécessaire.

Les plans de prises diffèrent en fonction des pathologies à traiter. Concernant celui qui nous intéresse dans le cadre de ce travail, c'est-à-dire pour la PR, une dose de 50 mg de golimumab tous les mois, à la même date chaque mois est suffisante, comme nous pouvons le voir sur la Figure 17. Cependant, il est important de rappeler que l'injection doit se faire de manière concomitante avec la prise de méthotrexate (49).



Figure 17 : Posologie du golimumab dans le traitement de la PR

## **II.2.2. RECEPTEURS SOLUBLES : ETANERCEPT – ENBREL®**

Il existe actuellement deux moyens de neutraliser le TNF $\alpha$ . La première étant de cibler la molécule avec un AcM, comme nous venons de le voir. La seconde consiste à leurrer physiologiquement le TNF. Pour cela, un récepteur soluble est utilisé. Il s'agit d'une protéine recombinante copiant l'action naturelle de protéines endogènes. En effet, comme nous l'avons abordé précédemment, le TNF est régulé de façon naturelle en cas d'inflammation. Ainsi, circule librement une partie des p55/R1 et des p75/R2, qui a été préalablement clivée par des métalloprotéases, et qui va fixer le TNF sans entraîner de réponse pathogène. C'est donc ce mécanisme de régulation endogène que mime l'éтанercept.

### **II.2.2.1. Présentation**

Ce médicament immunosuppresseur a obtenu l'AMM en février 2000, c'est donc le plus ancien des anti-TNF $\alpha$  disponibles en ville (42). Il est commercialisé par le laboratoire PFIZER.

Son utilisation parentérale se fait par voie SC.

Il existe 5 formes disponibles :

- Boîte de 4 seringues pré-remplies 25 mg/0,5 mL,
- Boîte de 4 seringues pré-remplies 25 mg/0,5 mL,
- Boîte de 4 stylos pré-remplis 50 mg/1 mL,
- Boîte de 4 flacons contenant le solvant et 4 seringues pré-remplies à usage pédiatrique à 10 mg/mL,

- Boîte de 4 flacons contenant le solvant et 4 seringues pré-remplies à usage pédiatrique à 25 mg/mL.

### **II.2.2.2. Mécanisme d'action**

D'un point de vue structurel, l'éтанercept est un dimère de la protéine de fusion p75 du récepteur au TNF de type 2. Il correspond au domaine de liaison extracellulaire du TNF-R2, couplé à un fragment d'immunoglobuline de type IgG1 humaine. Ce fragment n'est pas complet, en effet il ne contient que les domaines CH2 et CH3 de l'IgG1, la région CH1 n'étant pas présente. Le tout forme une protéine de fusion de 934 acides aminés, produit par génie génétique dans des cellules ovariennes de hamster chinois (50), dont la structure est représentée dans la Figure 18.

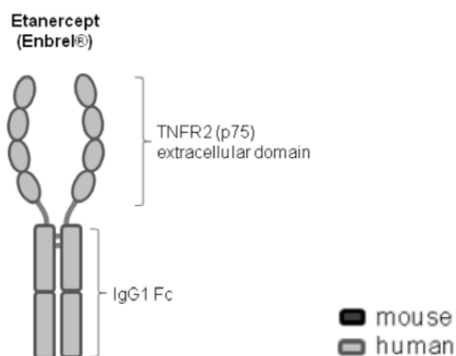


Figure 18 : Structure de l'éтанercept (43)

L'éтанercept est donc un inhibiteur compétitif de la liaison du TNF à ses récepteurs de surface. Du fait de son aspect dimérique, la liaison entre le TNF et cette protéine recombinante présente une affinité plus importante que pour ses récepteurs endogènes monomériques p55/R1 ou p75/R2. D'autre part, le fragment Fc n'est pas présent pour acquérir un caractère bi-fonctionnel comme pour la plupart des IgG1, mais pour allonger la demi-vie plasmatique de la molécule. L'absence d'effet CDC ou ADCC est probablement lié au fait qu'il ne s'agisse pas d'une IgG complète. Comme le représente la Figure 19, la fixation du sTNF ou du tmTNF sur l'éтанercept le rend biologiquement inactif. De plus, il peut également fixer la lymphotoxine  $\alpha$ , aussi appelée TNF $\beta$  (50).



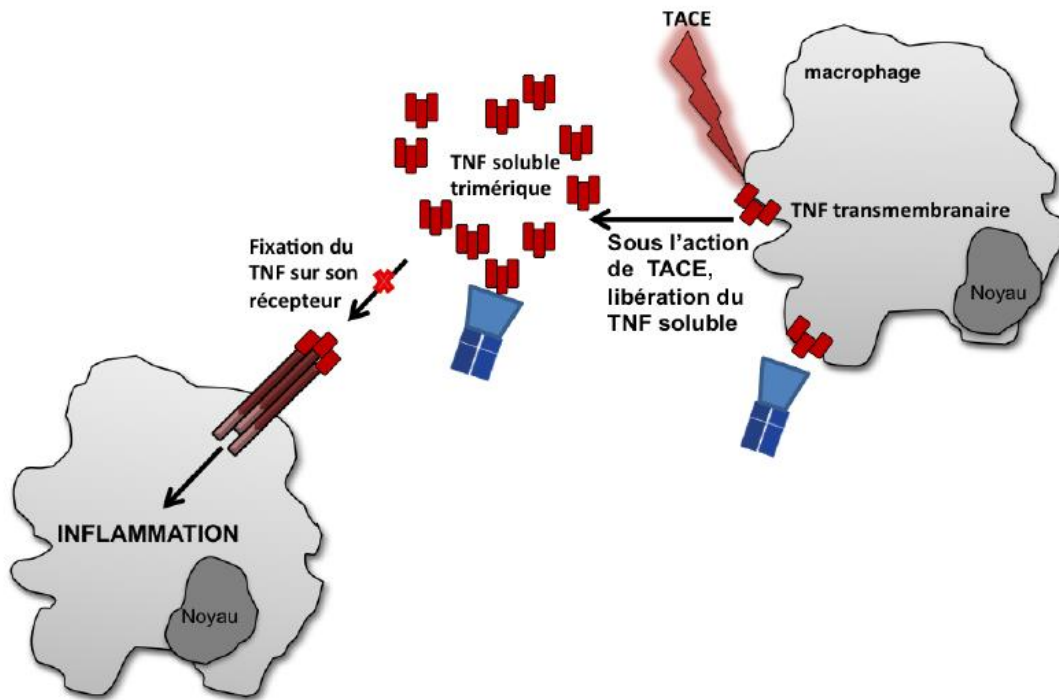


Figure 19 : Mécanisme d'action de l'étaanercept (45)

Du point de vue de la pharmacocinétique, il est important de préciser que la concentration maximale est atteinte en 48 heures tandis que la demi-vie d'élimination de l'étaanercept est d'environ 70 heures (42).

### **II.2.2.3. Indications**

Enbrel ® est indiqué dans plusieurs pathologies rhumatismales et dermatologiques. En revanche, aucune indication en gastro-entérologie n'est autorisée. En effet, ce médicament possède diverses AMM (50) :

Chez l'adulte :

- Polyarthrite rhumatoïde :
  - En association au méthotrexate dans le traitement de la PR modérément à sévèrement active en cas de réponse inadéquate aux traitements de fond, y compris le méthotrexate,
  - En monothérapie, Enbrel ® est indiqué en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement avec ce dernier est inadaptée,

- Enbrel ® est aussi indiqué dans le traitement de la PR sévère, active et évolutive de l'adulte non précédemment traitée par le méthotrexate.
- Rhumatisme psoriasique actif et évolutif en cas de réponse inadéquate au traitement de fond antérieur,
- Spondyloarthrite axiale :
  - Sévère et active de l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel,
  - Traitement de la spondyloarthrite axiale non radiographique sévère de l'adulte avec des signes objectifs d'inflammation, se traduisant par un taux élevé de CRP et/ou des signes visibles à l'IRM, en cas de réponse inadéquate aux AINS.
- Psoriasis en plaques modéré à sévère de l'adulte en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques y compris la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie.

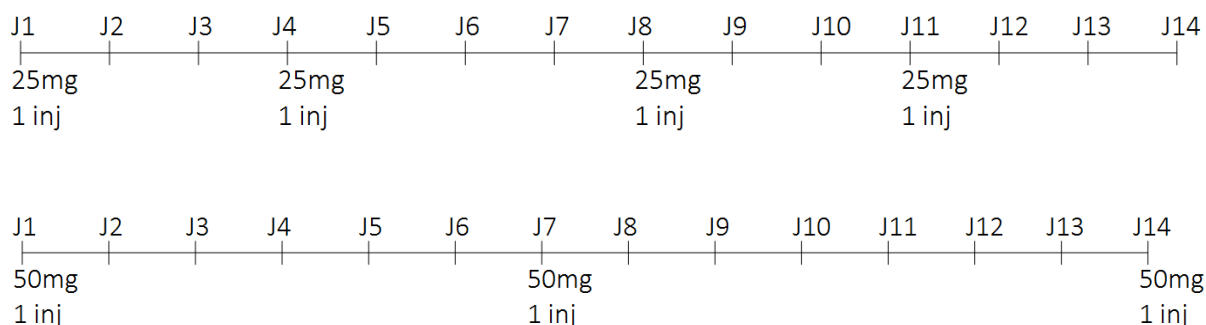
Chez l'enfant :

- Arthrite juvénile idiopathique :
  - Traitement de la polyarthrite (facteur rhumatoïde positif ou négatif) et de l'oligoarthrite extensive de l'enfant à partir de 2 ans et de l'adolescent en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au méthotrexate,
  - Traitement de l'arthrite psoriasique de l'adolescent à partir de l'âge de 12 ans en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au méthotrexate,
  - Traitement de l'arthrite liée à l'enthésite de l'adolescent à partir de l'âge de 12 ans en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au traitement de référence.
- Psoriasis en plaques sévère chronique de l'enfant à partir de 6 ans et de l'adolescent en cas de contrôle inadéquat, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques ou à la photothérapie.
- 

#### **II.2.2.4. Posologies**

Le schéma posologique dépend des pathologies. Deux plans de prise sont possibles concernant celles dont ce travail fait l'objet.

Il est préconisé aux patients atteints de PR de s'injecter 25 mg d'étanercept deux fois par semaine. Cependant, aux patients répondant bien au traitement, une injection de 50 mg une fois par semaine est possible, comme indiqué dans la Figure 20.



**Figure 20 : Posologie de l'étanercept 25 mg et 50 mg dans le traitement de la PR**

Concernant le psoriasis en plaques, le schéma posologique est le même, la seule différence réside dans le fait qu'en cas d'action insuffisante du traitement, une augmentation de dose à 50 mg deux fois par semaine peut être envisagée mais seulement pendant 12 semaines. Les doses normales devront être reprises au bout de ce laps de temps, sachant que la durée de traitement théorique ne doit pas dépasser 24 semaines (50).

### **II.2.3. SYNTHESE**

Le Tableau 4 synthétise ce qui a été dit précédemment. Il regroupe le type de molécule, le mécanisme d'action mais aussi les indications de ces différents médicaments.

Tableau 4 : Synthèse des anti-TNF $\alpha$

	Présentation	Mécanisme d'action	Indications		
			Pso-riasis	MC	PR
<i>Adalimumab</i>	AcM humain		X	X	X
<i>Golimumab</i>					X
<i>Certolizumab</i>	AcM humanisé				X
<i>Etanercept</i>	Protéine de fusion associant la fraction p75 du récepteur soluble du TNF $\alpha$ avec le fragment Fc d'une IgG1		X		X

### III. ENTRETIEN PHARMACEUTIQUE

---

#### III.1. RAPPELS SUR LES EP

L'entretien pharmaceutique (EP) est un rendez-vous entre le patient et le pharmacien d'officine, dans le but d'assurer sa prise en charge de façon personnalisée et optimale, afin de garantir les meilleures conditions d'initialisation, de suivi, d'observance et d'évaluation du traitement. Il est proposé aux patients souffrant de pathologies chroniques (7). Cet EP a été abordé pour la première fois grâce à la loi portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et au territoire, la loi dite HPST, parue le 21 juillet 2009 (6).

En effet, l'article 38 de cette loi n°2009-879 indique la modification du chapitre V du titre II du livre Ier de la 5<sup>ème</sup> partie du code de la santé publique (CSP). En outre, d'après l'article L.5125-1, les pharmaciens d'officine peuvent participer à l'éducation thérapeutique et aux actions d'accompagnement de patients définies aux articles L.1161-1 à L.1161-5. De même, ils peuvent désormais proposer des conseils et prestations destinés à favoriser l'amélioration ou le maintien de l'état de santé des personnes (51). Bien que la prise en charge du patient en officine ait toujours eu besoin de conseils et de personnalisation de l'information, cette autorisation légale a permis de développer les EP de manière nationale.

C'est la parution au journal officiel (JO), le 6 mai 2012, de la nouvelle convention nationale des pharmaciens titulaires d'officine qui a délimité les actions possibles du pharmacien dans le cadre de cet EP (52), par le biais de l'avenant n°1, signé entre l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (Uncam), les trois syndicats représentatifs des pharmaciens d'officine, ainsi que l'Union nationale des organismes complémentaires d'assurance maladie (Unocam), le 10 janvier 2013. Son entrée en vigueur date du 28/06/2013 (53). Ce dernier doit donc permettre :

- De renforcer les rôles de conseil, d'éducation et de prévention du pharmacien auprès des patients,
- De valoriser l'expertise du pharmacien sur le médicament,
- D'évaluer la connaissance par le patient de son traitement,

- De rechercher l'adhésion thérapeutique du patient et l'aider à s'approprier son traitement,
- D'évaluer, à terme, l'approbation par le patient de son traitement.

Grâce à cet outil, le pharmacien peut donc prendre en charge de façon optimale et personnalisée les patients, les deux objectifs finaux étant d'accompagner les malades chroniques et de prévenir les risques iatrogènes.

En effet, pour pouvoir adhérer à ce dispositif, les patients doivent être atteints de pathologie chronique, et être traités pour au moins 6 mois. Ainsi, dans ce contexte, le pharmacien peut proposer cette prise en charge pour améliorer l'observance et améliorer la sécurité de ces malades.

Actuellement, il existe des EP formalisés pour le suivi des patients asthmatiques, sous AVK, ou sous AOD. Ils ont été autorisés par le biais d'avenants complétant la convention nationale des pharmaciens titulaires d'officine de mai 2012 initiale (53) :

- L'avenant n°1, entré en vigueur le 28 juin 2013, a permis la mise en place des EP sur les AVK,
- L'avenant n°4, autorise quant à lui les EP pour les patients asthmatiques depuis le 3 juillet 2014,
- L'avenant n°8 traite des EP pour les patients sous AOD et son entrée en vigueur date du 29 juin 2016,
- L'avenant n°11, publié au journal officiel le 16 décembre 2017, propose une refonte de l'organisation des EP tels que nous les connaissons. En effet, un entretien d'évaluation sera proposé pour permettre de cibler les besoins du patient. En fonction des conclusions de celui-ci, le pharmacien proposera des entretiens thématiques afin de s'adapter encore plus au malade et de personnaliser la prise en charge. Ces nouveaux supports sont actuellement à l'étude.
- L'avenant n°12, signé le 16 mars 2018, permet de mettre en place à l'officine des bilans partagés de médication à destination des personnes âgées polymédiquées. Néanmoins, ces bilans ne sont pas des EP tels que ceux explicités dans ce travail, de ce fait, la mise en place à l'officine et la rémunération sont différentes et ne seront pas développées ici.

Les entretiens pharmaceutiques sont rémunérés par la sécurité sociale si le pharmacien s'engage à en réaliser deux la première année, puis un ou deux autres les années suivantes, en complément de deux suivis de l'observance, *via* le questionnaire de Morisky, présenté dans la partie III.3.3. Le remboursement s'effectue pour une année N au début du semestre de l'année N+1. Ainsi, si le suivi d'un patient n'a pas été effectué, le pharmacien ne perçoit pas de paiement.

Concernant la mise en place concrète de l'EP, il est important de prendre rendez-vous avec le patient afin de pouvoir le préparer en amont. Cette préparation est importante pour les deux parties, en effet, le patient peut prendre le temps de réfléchir à des questions s'il en a et le pharmacien peut situer le contexte de cette prescription vis-à-vis de ce patient. De plus, la durée de cette entrevue doit être fixée à l'avance, elle est en général de quarante-cinq minutes pour le premier EP et dure environ une trentaine de minutes pour le deuxième. Cette notion temporelle se doit d'être abordée lors de la prise de rendez-vous afin de faciliter l'organisation des deux protagonistes.

Le professionnel de santé doit s'inscrire dans une démarche d'éducation thérapeutique avant d'aborder l'entretien. En effet, plusieurs notions sont nécessaires afin que l'échange soit constructif. Tout d'abord, le pharmacien doit utiliser des questions ouvertes ou bien semi-ouvertes afin de laisser le patient s'exprimer librement. Les questionnaires utilisés, aussi bien ceux validés par la haute autorité de santé (HAS), que celui faisant l'objet de ce travail, ne sont que des outils afin de ne pas oublier de points à aborder. Ils ne doivent en aucun cas être lus et interprétés sans personnalisation. Par ailleurs, le pharmacien se doit d'avoir une attitude empathique vis-à-vis du patient.

Cependant, la mise en place d'EP se situe un peu à la frontière entre une démarche d'éducation thérapeutique validée et le conseil officinal. D'après l'OMS, l'éducation thérapeutique du patient (ETP) « vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique. Elle fait partie intégrante et de façon permanente de la prise en charge du patient. Elle comprend des activités organisées, y compris un soutien psychosocial, conçu pour rendre les patients conscients et informés de leur maladie, des soins, de l'organisation et des procédures hospitalières, et des comportements liés à la santé et à la maladie. Ceci a pour but de les aider, ainsi que leurs familles, à comprendre leur maladie et leur traitement, à collaborer ensemble et à assumer leurs

responsabilités dans leur propre prise en charge, dans le but de les aider à maintenir et améliorer leur qualité de vie. » (54). Ainsi, quatre étapes sont indispensables pour entrer dans une démarche d'ETP, après prescription du médecin. Tout d'abord, un diagnostic éducatif est effectué pour recueillir les besoins et les attentes du patient, en fonction de cela, un parcours propre à chaque malade doit être déterminé pour définir les compétences à acquérir ou à mobiliser. Par la suite, les différentes séances d'éducation thérapeutique du patient sont planifiées pour améliorer la qualité de vie et l'autonomie du patient, ainsi que l'évaluation de ses progrès pour un suivi. L'EP découle donc de l'ETP, le pharmacien doit utiliser les mêmes techniques de communication, néanmoins, c'est quand même lui qui apporte les réponses aux interrogations grâce à un discours semi-directif, *via* les grilles d'entretien validées ou celles créées dans le cadre de ce travail.

Bien que les finalités soient semblables, nous remarquons grâce à ces définitions que ces deux démarches sont différentes.

### **III.2. OUTIL : QUESTIONNAIRE PROFESSIONNEL**

Un questionnaire pour le suivi des patients traités par anti-TNF $\alpha$  depuis au moins six mois a été élaboré dans le cadre de ce travail et se trouve en annexe 4. Le but étant d'apporter un support pour réaliser des EP à ces patients, en s'inspirant des entretiens validés par la HAS.

Cet outil a été réalisé sur la base du questionnaire préconisé pour la mise en place des EP sur les médicaments AVK (55). Le choix des questions a été basé sur les particularités de ce type de médicaments qui seront explicitées par la suite. Cependant, seuls les deux premiers entretiens dans la première année ont été proposés aux patients, d'où l'absence de colonne pour le troisième rendez-vous, car cette étude ne s'est déroulée que sur une année, entre mars 2017 et mars 2018. Le suivi étant patient dépendant, la même grille peut être utilisée pour les années ultérieures, le nombre d'EP devant être déterminé par le pharmacien en accord avec le patient, en regard des besoins de ce dernier.

Rappelons que ces entretiens n'ont pas été validés, c'est pourquoi aucune rémunération n'est possible.



### **III.2.1. INFORMATIONS GENERALES SUR LE PATIENT**

La première partie de ce guide d'EP consiste à recueillir les informations administratives du patient et à introduire le contexte de l'entrevue. En effet, les noms des médicaments, du prescripteur sont demandés ainsi que l'historique du patient vis-à-vis de ce médicament. Par ailleurs, le patient est pris en compte dans sa globalité, c'est pourquoi les autres médicaments sont également recensés et l'aspect psychologique est évoqué. En effet, avec une simple question abordant le ressenti du patient, il est possible de cerner le moral ainsi que l'adhésion du patient au traitement. De plus, les questions relatives aux habitudes de vie ou aux difficultés sensorielles et motrices vont elles aussi dans ce sens. Par exemple, un patient ayant une PR invalidante avec des déformations en col de cygne aura du mal à faire les injections lui-même. De même, un patient ayant un travail extérieur et manuel sera plus à risque de se blesser, ce qui permet alors d'accentuer les points relatifs à la prévention. Nous voyons bien ici que cette phase d'introduction est primordiale pour accompagner le patient en tant qu'individu, plus que comme un simple malade, cela permet alors de guider l'EP et d'impliquer d'autant plus le patient.

### **III.2.2. NOTIONS GENERALES SUR LE TRAITEMENT ANTI-TNF $\alpha$**

La seconde partie de ce guide est le cœur de l'EP. Elle va évoquer le traitement sous toutes ses formes et surtout avec toutes ses contraintes. Il convient pour chacun des thèmes évoqués, de laisser le patient s'exprimer avant de revoir avec lui les points à éclaircir s'il y en a. Après avoir rappelé les questions de chacune des sous-parties, nous y répondrons.

### **III.2.2.1.Principes du traitement**

Dans un premier temps, une première série de questions permet d'évaluer la connaissance qu'a le patient de sa maladie et de son traitement (Tableau 5).

Tableau 5 : Grille d'entretien - principes du traitement

	Entretien n°1	Entretien n°2
1. Pourquoi ce traitement vous est-il prescrit ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
2. Que pouvez-vous me dire de votre maladie ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
3. Que savez-vous du mécanisme d'action du traitement ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
4. Ce traitement présente-t-il des risques ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
5. Comment utilisez-vous ce médicament ? - Dose - Fréquence - Observance	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
6. Expliquez-moi la façon de faire vos injections	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
7. Comment conservez-vous ce traitement ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
8. Comment gérez-vous la destruction du médicament ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA

Les quatre premières questions sont nécessaires pour aborder l'aspect théorique de ce type de maladie et de ces traitements. En effet, pour permettre la bonne adhésion du patient au traitement il est nécessaire de le comprendre. Ces points ont été explicités dans les parties précédentes de ce travail, néanmoins il est primordial de les traiter de façon claire pour le patient. Afin d'être plus explicite, le pharmacien peut utiliser des schémas concrets, comme ceux présents en annexe 5 (56), pour que le patient puisse visualiser l'impact espéré du traitement sur sa maladie. Par ailleurs, ces explications permettent alors de comprendre la raison sous-jacente au risque infectieux des anti-TNF $\alpha$ , qui sera développée par la suite.

Les autres questions de cet item sont relatives aux aspects pratiques de ces médicaments. En effet, comme dit précédemment, il s'agit d'injections sous-cutanées (SC), nécessitant donc certaines précautions. Le fait de demander au patient de rappeler la dose ainsi que les fréquences d'administration (explicitées dans la

deuxième partie de ce travail) de son traitement permet d'évaluer l'observance. Rien qu'avec cette question, il est possible de déceler si le patient est rigoureux, quelques moyens simples peuvent alors être évoqués ensemble pour améliorer le quotidien du patient s'il est hésitant sur cette réponse comme un calendrier sur le réfrigérateur par exemple, ou une alarme sur le smartphone pour minimiser le risque d'oubli. Par ailleurs, il est facile pour le pharmacien de vérifier au préalable si le malade est observant ou non lorsqu'il vérifie le rythme des renouvellements *via* le dossier pharmaceutique (DP), qui trace tous les médicaments reçus par le patient dans toutes les pharmacies depuis les quatre derniers mois.

En ce qui concerne la méthodologie relative aux injections en elles-mêmes, plusieurs points sont importants. Etant donné que la première injection est réalisée la plupart du temps en structure ou accompagnée d'un infirmier, ce ne sont que des rappels (57). Voici le déroulé de l'injection :

- Choix du moment de la journée : le patient doit instaurer une routine autour de l'injection et la réaliser dans le calme,
- Sortir la boîte du réfrigérateur une dizaine de minutes avant l'injection afin que le produit soit moins froid,
- Se laver les mains et les essuyer avec un mouchoir en papier ou une serviette propre,
- Nettoyer le plan de travail à l'alcool ou à l'eau de javel diluée,
- Choix de la zone à piquer : cuisse, abdomen ou bras (si l'injection est réalisée par une tierce personne),
  - o Rappeler qu'il faut alterner les sites d'injection, pour cela les noter dans le carnet de suivi (qui sera abordé par la suite). La zone doit être distante d'au moins trois centimètres par rapport à la dernière injection. L'idéal étant d'alterner les quatre zones : abdomen côté gauche puis abdomen côté droit puis cuisse côté droit puis cuisse côté gauche afin de faire un « carré ». Si seulement deux zones sont utilisées, changer de côté à chaque fois,
  - o Rappeler que la zone choisie doit être de la peau saine, sans plaie ni vergeture, et à une paume de main du nombril au niveau de l'abdomen.
- Désinfecter la zone à piquer,
- Contrôler le produit :
  - o Date de péremption,
  - o Aspect :

- Humira ® : limpide et incolore (44),
  - Enbrel ® : limpide et incolore à jaune pâle (50),
  - Cimzia ® et Simponi ® : limpide à légèrement opalescent et incolore à jaune pâle (47), (49).
- Injecter lentement le produit :
    - Faire le pli cutané,
    - Pour les stylos : le positionner à 90° par rapport à la peau, appuyer et attendre une dizaine de secondes avant de l'enlever,
    - Pour les seringues : la positionner à 45° par rapport à la peau, injecter doucement en appuyant sur le piston.
  - Désinfecter le point de piqûre sans frotter ni masser,
  - Mettre un pansement si léger saignement,
  - Mettre le stylo ou la seringue dans un collecteur à déchets d'activités de soins à risques infectieux (DASRI).

Afin d'appuyer toutes ces étapes, le pharmacien peut présenter au patient le schéma présenté en annexe 6.

La question suivante concernant la conservation permet d'aborder la thermosensibilité de ces produits. Le patient doit bien connaître cette notion afin de ne pas s'administrer un produit mal conservé et donc dangereux pour lui. De plus, cette question permet d'aborder la chaîne du froid dans son ensemble, notamment en ce qui concerne les moments de transport du médicament. Il est indispensable d'utiliser une glacière, disponible sur demande du patient auprès des laboratoires, ou *a minima* une pochette de transport, donnée par la pharmacie lors de la délivrance de produits thermosensibles. Par ailleurs, cela permet d'introduire les démarches à entreprendre lors d'un départ en vacances par exemple, néanmoins, ce point précis sera repris par la suite. Le Tableau 6 regroupe les modalités de conservation de chacun des produits.

Concernant la destruction du médicament, il est important de rappeler au patient de ne pas jeter le déchet de soin dans le circuit classique mais de le jeter dans les boîtes à DASRI afin qu'il soit détruit dans un circuit adapté. Ce type de collecteur est disponible dans la plupart des pharmacies qui le fournit et le récupère une fois rempli.

**Tableau 6 : Conservation des médicaments à activité anti-TNF $\alpha$**

<i>Médicament</i>	<i>Thermosensibilité</i>	<i>Photosensibilité</i>	<i>Remarques</i>
<b>Humira</b> ® (44) <i>Adalimumab</i>	A conserver entre 2 et 8°C, au réfrigérateur. Peut être conservé à une température ne dépassant pas 25°C pendant 14 jours, une fois ce délai passé, il ne peut pas être remis au réfrigérateur et doit être jeté. Ne doit pas être congelé.	A conserver dans son emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.	Une fois la chaîne du froid rompue, le médicament ne peut pas être remis au réfrigérateur.
<b>Cimzia</b> ® (47) <i>Certolizumab</i>	A conserver entre 2 et 8°C, au réfrigérateur. Ne doit pas être congelé.		
<b>Simponi</b> ® (49) <i>Golimumab</i>			
<b>Enbrel</b> ® (50) <i>Etanercept</i>	A conserver entre 2 et 8°C, au réfrigérateur. Peut être conservé à une température ne dépassant pas 25°C pendant 4 semaines, une fois ce délai passé, il ne peut pas être remis au réfrigérateur et doit être jeté. Ne doit pas être congelé.		Une fois la chaîne du froid rompue, le médicament ne peut pas être remis au réfrigérateur. Les flacons peuvent être utilisés pour les injections dans les six heures suivant la reconstitution du produit.

### III.2.2.2. Surveillance biologique et médicale du traitement

Les anti-TNF $\alpha$  étant des médicaments immunosuppresseurs, il est nécessaire de s'assurer de la bonne santé du patient avant l'instauration du traitement. De même, une fois mis en place, le suivi doit être optimal et rigoureux (Tableau 7).

Tableau 7 : Grille d'entretien - surveillance biologique et médicale du traitement

	Entretien n°1	Entretien n°2
9. Qu'avez-vous fait avant de débiter le traitement ? Pourquoi ? - Vaccins - Prise de sang (quantiféron) - Radiographie panoramique dentaire - Radiographie des poumons	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
10. Dans quel but faites-vous des prises de sang ? A quelle fréquence ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
11. Qu'en-est-il de votre suivi médical ? - Fréquence ? - Dermatologue - Dentiste - Gynécologue - Vaccination	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA

La neuvième question de ce questionnaire permet d'aborder le bilan pré-thérapeutique réalisé. En effet, au vu des effets indésirables potentiels, il est important de s'assurer de l'absence de pathologie sous-jacente. Le médecin doit procéder par étapes, comme le recommande les fiches pratiques (58) du Club Rhumatisme et Inflammation (CRI).

Ces médicaments ont beaucoup d'effets indésirables graves, c'est pourquoi il faut veiller à ce que le patient ne présente aucune pathologie susceptible d'être enclenchée par les biothérapies avant leur mise en place. A l'interrogatoire, le praticien doit donc vérifier l'absence de :

- Antécédents de cancer solide, hémopathie, lymphome,
  - o La conduite à tenir en fonction diffère selon le type de néoplasie (59) :
    - En cas d'absence d'antécédent de cancer, le dépistage recommandé est le même que dans la population générale (frottis cervicovaginal, mammographie...), auquel est associé un

examen complet de la peau par un dermatologue avant la mise en place du traitement,

- En cas d'antécédent de cancer solide inférieur à cinq ans, l'instauration d'un traitement par anti-TNF $\alpha$  n'est pas approuvée hormis en cas de cancer localisé, sans envahissement, et en l'absence d'alternative thérapeutique, sous contrôle étroit du médecin référent,
  - En cas d'antécédent de cancer solide supérieur à cinq ans et présumé guéri, l'utilisation de biothérapie est possible, en accord avec le spécialiste qui a pris en charge la tumeur.
  - En cas d'antécédents d'hémopathie maligne en rémission ou non, la prescription d'anti-TNF $\alpha$  est possible en accord avec l'hématologue en l'absence de réponse des autres traitements (59).
- Antécédents de contact avec un cas de tuberculose,
- En effet, le risque de survenue de tuberculose est quatre fois plus élevé chez les patients atteints de PR traités par biothérapie que chez les patients traités par les autres traitements de fond (60), il est donc important de savoir si le patient présente un risque de réactivation de tuberculose afin de mettre en place un traitement prophylactique le cas échéant :
    - En ce qui concerne le dépistage, les recommandations de l'agence française de sécurité des produits de santé (AFSSAPS) de 2005, actuellement connue sous le nom d'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), préconisant d'utiliser une intradermoréaction à la tuberculine (IDR), sont actuellement obsolètes (60). En effet, l'IDR est difficile à interpréter, une vaccination antérieure du patient par le BCG le rendant positif. De ce fait, l'HAS a validé en 2006 l'utilisation des tests de détection de la production d'interférons dans le sang en remplacement de l'IDR dans le dépistage d'une tuberculose latente avant la mise en route d'un traitement par anti-TNF $\alpha$  (54). Ces tests de relargage de l'interféron (IFN $\gamma$ ) tels que le QuantiFERON-Gold ® ou le T-SPOT.TB ®, sont des tests d'immunisation au même titre que l'IDR mais sont plus simples à utiliser : ils ne nécessitent pas de lecture ultérieure de l'induration

induite par l'IDR par le médecin, et ils ne sont pas biaisés par la vaccination antérieure du malade. Néanmoins, il n'existe actuellement pas de consensus clair pour l'usage de l'un ou l'autre de ces tests (61).

- En fonction des résultats obtenus, différents schémas thérapeutiques sont proposés :
  - En l'absence de tuberculose latente ou active, le traitement par anti-TNF $\alpha$  peut être démarré,
  - En cas de tuberculose latente, un traitement préventif doit être mis en place. Sont concernés les sujets ayant eu une primo-infection non traitée ou les sujets à fort risque de réactivation tuberculeuse (les patients ayant fait une tuberculose dans le passé, mais ayant été traités avant 1970 ou n'ayant pas eu un traitement d'au moins 6 mois comprenant au moins 2 mois de biothérapie, patients ayant été en contact proche avec un sujet ayant développé une tuberculose pulmonaire, patients pour qui l'image thoracique est anormale et pour qui une incertitude perdure sur un traitement antibiotique stérilisant, patients pour qui l'IDR avec induration est supérieure à 5 mm ou phlycténulaire, n'ayant jamais fait de tuberculose active et n'ayant jamais reçu de traitement, patients pour qui le test de relargage à l'interféron est positif). Ce traitement prophylactique doit être débuté trois semaines avant la mise en route de l'anti-TNF $\alpha$  avec :
    - Une association de rifampicine à 10 mg/kg/jour et d'isoniazide dosée entre 3 et 5 mg/kg/jour pendant 3 mois,
    - De l'isoniazide seul dosé entre 3 et 5 mg/kg/jour pendant 9 mois chez les sujets intolérants à la rifampicine,
    - Rappelons qu'un malade ayant un antécédent de tuberculose correctement traitée n'est pas considéré à risque.
  - En cas de tuberculose active, la prescription d'un traitement complet de la maladie est recommandée. Il s'agit d'une quadrithérapie associant de la rifampicine à 10 mg/kg/jour, de l'isoniazide dosé entre 3 et 5 mg/kg/jour, de l'éthambutol à 20 mg/kg/jour et du pyrazinamide à 30 mg/kg/jour pendant deux mois



suivi de l'association rifampicine/isoniazide pendant 4 à 16 mois en fonction de la sévérité de la maladie. Quoi qu'il en soit, il n'est pas recommandé de commencer le traitement par anti-TNF $\alpha$  avant la fin du traitement antituberculeux, le délai minimal d'avant mise en route de la biothérapie étant de deux mois (58).

- Antécédents de sclérose en plaque, de névrite optique ou de neuropathie démyélinisante,
  - o Ces maladies peuvent être dans de rares cas déclenchées par le traitement anti-TNF $\alpha$ , et étant donné la gravité de ces pathologies, il convient d'éliminer leur présence sous-jacente pour minimiser le risque d'apparition.
- Antécédents d'infections sévères, chroniques et/ou récidivantes (bactériennes, virales),
  - o Plusieurs types d'infections peuvent être évoqués : le sida (par le virus de l'immunodéficience humaine [VIH]), la varicelle et le zona (par le virus de la varicelle et du zona [VZV]), l'herpès, le paludisme, l'histoplasmosse, la légionellose ainsi que les hépatites B et C. Les conduites à tenir face à chacune de ces situations sont différentes et relèvent de discussions auprès de spécialistes de ces pathologies. Néanmoins, les anti-TNF $\alpha$  sont à utiliser avec beaucoup de précautions, et seulement en l'absence d'alternative thérapeutique, sous couvert d'un traitement adapté à l'infection chronique et récidivante (61).
- Antécédents d'affections prénéoplasiques (polypose, broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO), oesophagite),
- Antécédent d'affection auto-immune systémique (lupus, hépatite, vascularite),
  - o Ces maladies peuvent être dans de rares cas déclenchées par le traitement anti-TNF $\alpha$ , et étant donné la gravité de ces pathologies, il convient d'éliminer leur présence en amont pour minimiser le risque d'apparition.
- Pneumopathie interstitielle, BPCO, asthme sévère,
  - o Le risque lors de l'administration d'un immunosuppresseur dans un contexte de BPCO est la survenue d'une surinfection, il convient donc d'être plus attentif aux signes évocateurs,

- En revanche, lors d'une pneumopathie interstitielle, les anti-TNF $\alpha$  ne sont pas recommandés en raison du risque de décompensation de la fonction pulmonaire (58).
- Dyspnée d'effort et autres signes fonctionnels d'insuffisance cardiaque,
  - Ces traitements pouvant entraîner dans de rares cas une insuffisance cardiaque congestive, il est important de s'assurer de la bonne santé sur le plan cardiaque du patient avant l'instauration de ce genre de thérapie.
- Vaccination récente avec un vaccin vivant atténué,
  - Tout d'abord, rappelons que les vaccins concernés sont ceux ciblant la fièvre jaune, la rougeole, les oreillons et la rubéole (vaccin sous forme combinée ROR), la tuberculose (par le vaccin BCG), la varicelle et le zona et la grippe (par voie nasale),
  - Avant la mise en route du traitement, les recommandations préconisent de vérifier le statut vaccinal du patient envers chacune de ces pathologies et l'intérêt de la vaccination pour lui. En effet, l'usage d'un vaccin vivant est formellement contre-indiqué chez les patients recevant des immunosuppresseurs. Dans le cas où une vaccination serait nécessaire pour le patient, la mise sous anti-TNF $\alpha$  devra être retardée de trois semaines. En revanche, si le patient est déjà sous traitement, le délai entre l'interruption du traitement et la vaccination dépend de la molécule, comme nous pouvons le constater dans le Tableau 8.

**Tableau 8 : Délai d'attente entre l'arrêt ou la reprise d'un biomédicament et l'administration des vaccins selon les recommandations nationales (Haut Conseil de la Santé Publique [HCSP], CRI) et Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) (62)**

Vaccin	Traitement	<i>Adalimumab</i>	<i>Certolizumab</i>	<i>Golimumab</i>	<i>Etanercept</i>
Vivant atténué	Arrêt	10 à 12 semaines avant l'administration du vaccin		8 à 12 semaines avant l'administration du vaccin	2 à 12 semaines avant l'administration du vaccin
	Reprise	3 semaines après l'administration du vaccin			
Inactivé	Arrêt	Pas d'arrêt			
	Reprise	Pas d'arrêt			

- Grossesse, désir de grossesse.
  - o Ce point sera repris en détail par la suite, néanmoins, les recommandations préconisent l'usage d'une contraception efficace chez la femme en âge de procréer avant la mise en route du traitement anti-TNF $\alpha$ . S'il y a un désir d'enfant, le traitement pourra être continué jusqu'à la conception. En cas de grossesse, il faudra alors le suspendre, même si un usage jusqu'au deuxième trimestre peut être discuté avec le médecin. Chez l'homme, il n'y a pas d'adaptation de traitement à réaliser (63).

A l'examen clinique, le praticien reste dans la même démarche et doit de ce fait vérifier l'absence de :

- Fièvre,
- Infection,
- Adénopathies,
  - o En effet, toute infection aiguë doit être soignée avant la mise en place de ce type de traitement.
- Signes orientant vers une néoplasie et/ou une hémopathie,
- Signes d'insuffisance cardiaque décompensée,
- Signes d'auto-immunité,
- Signes d'affection démyélinisante,
- Signes broncho-pulmonaires.

Concernant les vaccinations, le médecin :

- Propose une mise à jour des vaccins,
  - o Elle s'effectue selon les modalités du calendrier vaccinal. De plus, en fonction des sérologies effectuées avant la mise en route du traitement, il peut discuter avec le patient de la vaccination contre l'hépatite B, qui ne retardera pas la mise en route du traitement ou la vaccination contre le VZV, qui décalera le début de la thérapie, comme expliqué précédemment.
- Propose une vaccination contre le pneumocoque si elle n'a pas été faite dans les trois à cinq ans précédents,
  - o En effet, cette prévention doit être réalisée à l'instauration du traitement anti-TNF $\alpha$  et tous les trois à cinq ans chez les patients traités. Le schéma habituellement proposé comporte une vaccination par le vaccin conjugué

13-valent (Prevenar13 ®) puis le vaccin polysaccharidique non conjugué au moins huit semaines plus tard (Pneumovax ®) (62).

- Propose une vaccination saisonnière contre la grippe,
  - o En particulier avec un vaccin inactivé type Influvac ®, Vaxigrip ®, ou Immugrip ® l'utilisation du vaccin par voie nasale étant contre-indiquée (63).

Concernant les examens complémentaires à demander en première intention, il convient de réaliser :

- Un hémogramme,
- Une électrophorèse des protéines sériques,
- Un dosage des transaminases,
- Les sérologies des hépatites B et C, et, sur accord du patient, du VIH,
- Le dosage des anticorps anti-nucléaires (ACAN), et, s'ils sont positifs, le dosage des anticorps anti-ADN natif,
  - o En effet, l'apparition d'auto-anticorps peut entraîner à terme l'apparition de maladies auto-immunes, telles que le lupus, les maladies démyélinisantes ou les vascularites (64). Cependant, les études sont contrastées en ce qui concerne ces anticorps, les maladies auto-immunes induites sont rares et la diminution d'efficacité du traitement est inconstante, il convient donc de traiter leur apparition au cas par cas (65).
- Une radiographie du thorax,
  - o Afin d'exclure toute infection pulmonaire sous-jacente.
- Une radiographie panoramique dentaire,
  - o Pour soigner une éventuelle infection latente.
- Une intradermoréaction à la tuberculine à 5 UI (Tubertest ®), un dosage de l'IFN $\gamma$  par les tests QuantiFERON-Gold ® ou un T-SPOT.TB ®, en fonction des pratiques médicales de la structure.

Sur ces examens, il faut alors vérifier l'absence de :

- Cytopénie ou autre anomalie de l'hémogramme,
- Gammopathie monoclonale ou hypogammaglobulinémie,
- Cytolyse hépatique,
- Infection virale chronique active,
- Anomalies de la radiographie du thorax,

- Vérifier que l'induration lue après 48 à 72 heures après l'intradermoréaction est inférieure à cinq millimètres ou la négativité du test QuantiFERON-Gold® ou T-SPOT.TB®.

En effet, tous ces éléments contre-indiquent la prescription d'anti-TNF $\alpha$ , il est donc primordial de dépister toute anomalie préexistante. Le pharmacien doit les connaître pour répondre aux interrogations du patient en ce qui concerne le bilan pré-thérapeutique qui a été réalisé, et pour orienter au plus vite le malade en cas d'effet indésirable durant le traitement.

La dixième question aborde le rythme du suivi biologique. Il n'existe cependant pas de consensus à ce niveau, c'est pourquoi le Club de réflexion des cabinets et groupes d'hépatogastroentérologie (CREGG) a émis son avis en tant qu'expert (66). Selon lui, il est conseillé de pratiquer une numération formule sanguine (NFS), un bilan hépatique, un dosage des plaquettes, de la CRP et des bêta-HCG avant l'initiation du traitement, au bout de quinze jours, puis une fois par mois pendant trois mois, et pour finir tous les trois mois. Quoi qu'il en soit, de rares cas de pancytopenie (diminution des trois lignées sanguines caractérisée par une anémie [l'hémoglobine étant inférieure à 12 g/dL chez les femmes et à 13 g/dL chez les hommes], une leucopénie [le taux de granulocytes étant inférieur à 1800/mm<sup>3</sup>] et une thrombopénie [les plaquettes étant inférieures à 150000/mm<sup>3</sup>]), y compris d'anémie aplasique (diminution du taux de globules rouges par raréfaction des cellules hématopoïétiques de la moelle) dont certaines d'évolution fatale ont été rapportées avec les anti-TNF $\alpha$ . Il faut donc rappeler aux patients qu'une consultation médicale d'urgence est nécessaire en cas de fièvre persistante, d'ecchymoses ou de saignements, de douleur pharyngée et de pâleur, symptômes évocateurs d'un trouble sanguin ou d'une infection. L'arrêt du biomédicament sera alors nécessaire ainsi qu'une NFS en urgence.

Concernant le suivi médical, il n'existe pas non plus de consensus ni d'obligation à consulter les spécialistes tels que le dermatologue, le dentiste, le gynécologue. Les recommandations qui s'appliquent sont donc les mêmes que dans la population générale : il est raisonnable de voir ces médecins une fois par an. Cette question permet alors d'aborder ce suivi car, en l'absence d'obligation, il se peut que le médecin prescripteur n'évoque pas ces consultations de façon systématique. De même, une consultation annuelle chez l'ophtalmologiste peut être proposée par le médecin prescripteur en raison du risque d'uvéite à la suite de la prise d'anti-TNF $\alpha$  (en particulier avec l'éta nercept (59)).

### **III.2.2.3. Les autres médicaments**

Cette sous-partie aborde les interactions possibles avec d'autres médicaments et, de ce fait, elle évoque aussi la contraception (Tableau 9).

Tableau 9 : Grille d'entretien - les autres médicaments

	Entretien n°1	Entretien n°2
12. Si le patient est en âge de procréer : Qu'en est-il de votre contraception ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
13. Parlez-moi des autres traitements ? Avez-vous des précautions supplémentaires à prendre ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA

La douzième question aborde la contraception et, de façon sous-jacente, la grossesse. Comme vu précédemment, par mesure de précaution il est demandé aux femmes en âge de procréer d'avoir un moyen de contraception avant la mise en route du traitement. Cependant, en cas de désir d'enfants, le centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT), différencie les conduites à tenir en fonction du sexe du patient (67).

Si le patient est une femme, la prise d'adalimumab pendant le premier trimestre ne présente aucun élément malformatif selon les études réalisées à ce jour. Il en est de même pour le certolizumab et l'étanercept, le golimumab ne présente *a priori* pas de risque non plus mais les études sont moins nombreuses. Ces molécules passent la barrière placentaire, donc le fœtus et/ou enfant est considéré comme immunodéprimé pendant les six mois qui suivent la dernière prise d'anti-TNF $\alpha$ . C'est pourquoi il est recommandé de suspendre le traitement à partir du début du deuxième trimestre. Néanmoins, la prise pendant la deuxième moitié de la grossesse de ce type d'immunosuppresseur chez la mère n'a pas d'effet malformatif sur le nouveau-né, la poursuite du traitement n'est donc pas formellement contre-indiquée. Dans ce cas de figure, la vigilance doit être accrue en ce qui concerne la vaccination du nourrisson, car les vaccins vivants atténués, que nous avons énumérés précédemment, sont alors interdits dans les premiers mois de sa vie. En ce qui concerne l'allaitement, la fraction d'adalimumab qui passe dans le lait est très légère (<2%), et en l'absence de surinfection dans les études relatives à l'administration d'anti-TNF $\alpha$  dans les douze premiers mois de vie, il est donc possible pour la mère d'allaiter. Le certolizumab ne semble pas passer du tout dans le lait, ce qui de ce fait autorise l'allaitement. En ce

qui concerne l'étanercept, la fraction de médicament passant dans le lait est elle aussi inférieure à 2%, et, en l'absence d'effet particulier, il est possible d'allaiter sous Enbrel®. En revanche, il n'existe aucune étude relative au golimumab, c'est pourquoi il est déconseillé d'allaiter car le principe de précaution s'applique. Quoi qu'il en soit et quel que soit l'anti-TNF $\alpha$  utilisé, il faut avant tout rassurer la patiente quant à la toxicité de son traitement.

En ce qui concerne la prise d'une biothérapie chez l'homme désireux d'avoir des enfants, aucune interruption de traitement n'est à prévoir, le traitement n'étant pas mutagène et les études réalisées, bien que peu nombreuses, ne font part d'aucun élément inquiétant.

La treizième question aborde la prise d'autres médicaments. Rappelons que les patients sous anti-TNF $\alpha$  peuvent avoir d'autres traitements de fond tels que le méthotrexate, comme nous avons pu le voir dans les parties précédentes de ce travail. En effet, certains de ces médicaments n'ont l'AMM que s'ils sont associés au méthotrexate, un immunosuppresseur antimétabolite appartenant au groupe des antifolates (il est antinéoplasique à de plus fortes doses). Il agit par inhibition compétitive de l'enzyme dihydrofolate réductase, permettant de réduire la production d'acide dihydrofolique en différents acides tétrahydrofoliques, nécessaires dans la biosynthèse de nucléotides puriques et de thymidylates. De ce fait, la synthèse, la réparation de l'ADN et la réplication cellulaire sont inhibées. Cet effet est mis à profit dans le psoriasis car la vitesse de production des cellules épithéliales de la peau est nettement supérieure à celle de la peau normale. En revanche, le mécanisme d'action précis est inconnu en ce qui concerne la polyarthrite rhumatoïde, mais c'est l'effet immunosuppresseur qui semble être à l'origine de l'action de ce médicament dans les pathologies rhumatismales et gastroentérologiques. Le méthotrexate doit être administré une seule fois par semaine, le patient et le médecin déterminent ensemble le schéma de prise avec : le jour de la semaine retenu pour la prescription de méthotrexate et le (ou les) jour(s) de prise d'acide folique. En effet, par son mécanisme d'action, l'immunosuppresseur a besoin d'un antidote afin de limiter les effets indésirables hépatiques ou gastriques et ainsi augmenter la tolérance de la molécule. De plus, le suivi biologique est strict : avant la mise en route du traitement, un bilan complet hématologique (NFS et plaquettes), rénal (créatinine selon Cockcroft) et hépatique (aspartate aminotransférase (ASAT), alanine aminotransférase (ALAT), phosphatases alcalines (PAL), albumine, bilirubine et sérologies des hépatites B et C) sont demandés. Durant les trois premiers mois de traitement, une analyse

hebdomadaire hématologique est prescrite tandis que les analyses rénales et hépatiques ne sont que mensuelles. Par la suite, un bilan mensuel est nécessaire. Les doses sont strictement individuelles et peuvent être progressives ou non, quoi qu'il en soit, une posologie allant de 7,5 à 15 mg par semaine est cohérente (68). Lorsqu'elle est associée à un traitement anti-TNF $\alpha$ , l'administration de méthotrexate est principalement associée à une réduction de l'incidence des anticorps antimédicament, ou *Anti-Drugs Antibody* (ADA), dans la prise en charge de la PR et de la MC. Bien que les anti-TNF $\alpha$  utilisés en ville soient humanisés ou humains, une immunogénicité reste possible. Celle-ci est à l'origine de la synthèse d'ADA, pouvant entraîner des chocs anaphylactiques, des vascularites ou bien être à l'origine d'une diminution de la réponse au traitement, de résistance voire même d'échappement thérapeutique. L'association au méthotrexate permet donc de limiter la réponse immune contre l'agent médicamenteux biologique. Dans le traitement du psoriasis, aucune étude n'a évalué l'effet de l'administration d'immunosuppresseurs sur le développement des ADA mais il semblerait que leur association permette de les inactiver et ainsi puisse maintenir la réponse clinique (69). Par ailleurs, il est possible que le patient prenne d'autres médicaments vis-à-vis de sa pathologie ou d'autres maladies, les réponses du pharmacien se feront donc au cas par cas.

Par leur mécanisme d'élimination particulier, ces molécules sont peu sujettes aux interactions médicamenteuses d'ordre pharmacocinétique. En effet, elles ne subissent pas d'élimination par voie rénale ou hépatique comme la plupart des médicaments, mais sont éliminées de l'organisme par captation cellulaire : d'une part par endocytose et destruction par les lysosomes et d'autre part, par l'apparition d'une immunogénicité et la production d'auto-anticorps dégradant ces molécules (70). Le peu d'interactions médicamenteuses existant est donc d'ordre pharmacodynamique avec une addition des effets indésirables, c'est pourquoi l'association de tous ces anti-TNF $\alpha$  à l'anakinra (inhibiteur de l'interleukine-1), à l'abatacept (protéine de fusion composée du domaine extracellulaire de la molécule CTLA-4 (cytotoxique T-lymphocyte antigen-4)) ou au canakinumab (AcM dirigé contre l'interleukine 1) est déconseillée, en raison du risque de majoration de l'immunodépression, du risque accru d'infections graves et de neutropénies (71). De même, l'association de plusieurs anti-TNF $\alpha$  entre eux n'est pas recommandée. Pour finir, comme cela est expliqué précédemment, l'administration de vaccins vivants atténués est formellement contre-indiquée. En revanche, l'association de ces molécules à d'autres traitements tels qu'un AINS ou un



corticoïde est autorisée, en l'absence de données démontrant une intolérance accrue à ces médicaments (58).

### **III.2.2.4. Vie quotidienne**

Cette partie permet d'aborder les habitudes de vie à adopter sous anti-TNF $\alpha$  (Tableau 10).

**Tableau 10 : Grille d'entretien - vie quotidienne**

	<b>Entretien n°1</b>	<b>Entretien n°2</b>
<i>14. Parlez-moi du carnet de suivi Jour de prise Zone d'injection, inflammation?</i>	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
<i>15. En quoi les règles d'hygiène sont-elles importantes pour vous dans le cadre de ce traitement ?</i>	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
<i>16. Quelle est votre attitude si vous vous apercevez que vous avez oublié votre dernière injection?</i>	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
<i>17. Comment gérez-vous la douleur et les réactions au site d'injection?</i>	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
<i>18. Si vous partez en vacances, qu'anticipez-vous avant le départ ? - Certificat médical en anglais - Glacière - Pas de vaccin vivant atténué</i>	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
<i>19. Quel est votre comportement par rapport au soleil ?</i>	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
<i>20. Si vous jardinez, quelle sera votre attitude ?</i>	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA

La première question de cet item aborde le carnet de suivi. Celui-ci est distribué au début du traitement afin d'aider le patient à gérer son traitement mais aussi pour faciliter le dialogue entre médecin et patient. En effet, il permet de recenser les points suivants :

- Les coordonnées de tous les professionnels de santé : médecin traitant, pharmacie, infirmier...

- Les informations concernant la maladie et la vie médicale : date des premiers symptômes, diagnostic, autres pathologies, interventions chirurgicales, allergies...
- Les informations concernant le traitement : biothérapies et autres prescriptions,
- Les dates des injections : le carnet permet de noter les dates initialement prévues pour la prise du traitement et les dates où l'injection a été réellement faite. De plus, une silhouette est présente pour noter la zone corporelle où elle a été réalisée afin de varier les sites,
- L'évolution de la maladie *via* un questionnaire,
- L'impact de la maladie et du traitement sur la qualité de vie *via* un questionnaire,
- Le recueil des dates importantes concernant le suivi médical : rendez-vous avec les médecins, vaccination, prise de sang...
- Le ressenti du patient dans les semaines précédant un rendez-vous avec le spécialiste afin de préparer au mieux la consultation,
- Les autres événements de santé et examens apportés,
- Pour finir, le carnet permet d'avoir une ordonnance pré-remplie en anglais en cas de départ en vacances et présente une échelle visuelle analogique à remplir en fonction de son ressenti sur la maladie afin d'en suivre l'évolution.

Cet outil est donc indispensable, en particulier au début de la prise en charge, afin de rassembler toutes les données nécessaires à un bon suivi du patient. Il est important pour le pharmacien de savoir que ces carnets ne sont malheureusement pas toujours distribués. Ils sont disponibles sur le site d'Abbvie, laboratoire commercialisant le médicament Humira® (72). Après avoir créé un compte avec le patient, celui-ci pourra soit télécharger le carnet, soit le recevoir par la poste. Une fois en possession du malade, il est intéressant de reprendre chacune des rubriques afin d'en discuter ensemble, les dates prévues des injections peuvent être pré-remplies jusqu'au prochain rendez-vous médical afin que le patient ait de la visibilité sur son traitement.

Concernant les règles d'hygiène, il est important que le patient comprenne qu'il est plus sensible vis-à-vis des infections et qu'il doit, de ce fait, être encore plus rigoureux. Un rappel concernant le lavage de mains est primordial, en particulier en période d'épidémie. De même, le patient doit éviter de côtoyer d'autres personnes ayant une infection aiguë, les jeunes enfants... Par ailleurs, en cas de coupure, la désinfection est obligatoire et dans les plus brefs délais. Pour finir, tous ces conseils relèvent avant tout du bon sens dans le but d'éviter une infection.

La seizième question aborde le fait d'oublier une injection. Les conduites à tenir dans ce cas diffèrent en fonction des traitements. En effet, les rythmes d'administration de ces médicaments étant différents en fonction des molécules, le laps de temps autorisé entre deux injections n'est pas le même (Tableau 11). Il est primordial que le patient ait ces éléments en mémoire afin de savoir comment réagir si un oubli se produit. Néanmoins, en cas de doute, il faut bien lui rappeler que ses professionnels de santé, aussi bien ses médecins que son pharmacien, sont à son écoute afin de décider ensemble de la conduite à tenir. De plus, le patient doit notifier cet oubli dans son carnet de suivi afin de pouvoir en faire part à son médecin référent lors de la consultation suivante. Si plusieurs oublis sont observés, des méthodes simples telles que la mise en place d'une alarme sur le téléphone ou un calendrier sur le frigo peuvent être abordées ensemble afin de limiter leur apparition.

**Tableau 11 : Conduite à tenir en cas d'oubli d'injection en fonction de l'anti-TNF $\alpha$  (73)**

Médicament	Si oubli de moins de...	Si oubli de plus de...	Date de la prochaine injection
<b>Humira</b> ® <i>Adalimumab</i>	7 jours → Faire l'injection	7 jours → Ne pas la faire	Pas de décalage → Date prévue initialement
<b>Cimzia</b> ® <i>Certolizumab</i>	Dès que le patient s'aperçoit de l'oubli → Faire l'injection		Pas de décalage → Date prévue initialement
<b>Simponi</b> ® <i>Golimumab</i>	2 semaines → Faire l'injection	2 semaines → Faire l'injection	Si oubli de moins de 2 semaines → Pas de décalage : date prévue initialement Si oubli de plus de 2 semaines → Décalage : reprendre 1 mois après l'injection réalisée en retard
<b>Enbrel</b> ® <i>Etanercept</i>	3 jours → Faire l'injection	3 jours → Ne pas la faire	Pas de décalage → Date prévue initialement

La question suivante aborde la douleur au point d'injection. Les réactions cutanées apparaissent en général lors des premières injections et ne se produisent plus par la suite. Il s'agit le plus souvent de lésion papulo-œdémateuse érythémateuse chaude, douloureuse et prurigineuse, régressant spontanément au bout de quelques jours. Un traitement antihistaminique associé ou non à une corticothérapie orale peut

s'avérer nécessaire, c'est pourquoi en cas de réaction de ce type, il est conseillé d'aller consulter (74). Néanmoins, des gestes simples peuvent prévenir et limiter les risques :

- Réchauffer le produit à injecter en le sortant du réfrigérateur une dizaine de minutes avant,
- Placer une poche réfrigérée sur la zone avant de la désinfecter afin de désensibiliser la peau,
- Injecter le produit lentement s'il s'agit d'une seringue (changer la méthode d'injection peut parfois s'avérer nécessaire),
- Après l'injection, il vaut mieux éviter de masser ou de frotter,
- Varier les sites d'injections (cuisse ou abdomen, à gauche ou à droite) pour limiter le risque de lipodystrophie (désorganisation de la masse grasseuse) et donc de réaction (72).

Cependant, en cas de douleur plus importante, de réaction allergique marquée, de fièvre, de frissons, de nausées, de céphalées, de prurit, d'urticaire, de dyspnée, d'hypertension, de chute tensionnelle voire d'état de choc le patient doit consulter immédiatement son médecin référent ou *a minima*, son médecin généraliste. Cet effet indésirable doit être pris en charge le plus rapidement possible, car il peut s'agir d'une réaction d'hypersensibilité systémique. Néanmoins, ce type de réaction est plus fréquent avec l'usage d'anticorps chimériques tel que l'infliximab, c'est pourquoi leur utilisation se fait à l'hôpital, les anticorps humanisés ou humains utilisés en ville sont beaucoup mieux tolérés.

Si le patient part en vacances, il doit préparer le voyage bien en amont. Tout d'abord, en fonction de la destination, il doit vérifier si des vaccins sont nécessaires sur le site [www.vaccination-info-service.fr](http://www.vaccination-info-service.fr). Si certains sont obligatoires, comme la fièvre jaune ou l'hépatite A, le médecin référent doit donner son accord et stopper la prise d'anti-TNF $\alpha$  si besoin, comme cela est expliqué dans le Tableau 8. Il n'y a donc pas de consensus concernant ce point, c'est au cas par cas, en fonction de la balance bénéfique/risque pour le malade.

Par ailleurs, le patient doit s'assurer que la chaîne du froid ne soit pas rompue pendant le trajet. Des glacières de transport sont disponibles sur demande auprès des laboratoires commercialisant les produits. Si le voyage nécessite un trajet en avion, il est primordial de ne pas mettre le médicament en soute pour ne pas qu'il soit congelé, il doit rester en cabine et dans l'idéal être placé dans le réfrigérateur sur demande à l'équipage. Il est vrai, cependant, que certains de ces produits comme Humira® ou

Enbrel ® peuvent rester à température ambiante durant plusieurs semaines, néanmoins, cette spécificité n'est à n'utiliser qu'en dernier recours. En effet, la température lors d'un voyage n'est pas fixe et les variations engendrées ne sont pas optimales pour le produit. En fonction du médicament pris par le patient, l'idéal pour lui est d'intercaler ses vacances entre les injections. Si la durée de voyage est inférieure à deux semaines, il est préférable de faire l'injection juste avant de partir et de la faire en rentrant (sous adalimumab, certolizumab ou golimumab). Le rythme d'injection du golimumab facilite quant à lui ces ajustements car il ne nécessite qu'une injection par mois (58).

D'autre part, si le patient voyage à l'étranger, un certificat médical en anglais doit être rempli par le médecin prescripteur pour pouvoir passer la douane sans encombre. Ce dernier est disponible à la fin du carnet de suivi ou est téléchargeable sur le site [www.abbviecare.fr](http://www.abbviecare.fr).

Concernant la gestion des déchets de soin, le patient doit penser à emporter avec lui un collecteur vide pour éviter les difficultés lors des contrôles douaniers, sachant qu'il est recommandé de les laisser dans une pharmacie assurant ce type de collecte, dans le pays dans lequel on voyage.

En ce qui concerne les règles d'hygiène, bien rappeler au patient qu'il doit être d'autant plus vigilant dans les pays à risque infectieux plus important (n'utiliser que de l'eau en bouteille, se laver les mains, éviter les aliments crus...) et qu'il est important d'emporter une trousse de secours pour désinfecter une éventuelle blessure.

La dix-neuvième question est dans le même esprit, car elle aborde la prévention vis-à-vis du soleil. Bien que les études soient partagées (74), ces molécules peuvent entraîner des carcinomes cutanés, c'est pourquoi il est primordial de protéger sa peau des rayons ultraviolets. L'utilisation d'une crème de jour ayant une protection solaire peut être envisagée toute l'année ainsi qu'un écran total lors des beaux jours. Le dermatologue peut rappeler ces éléments de prévention lors des consultations annuelles de suivi et donner ses préconisations.

La dernière question de cet item reprend l'aspect préventif à adopter lors de l'utilisation d'anti-TNF $\alpha$ . En effet, lorsque le patient jardine, il est essentiel pour lui de porter des gants afin d'éviter de se blesser par exemple. Cette situation particulière mentionnée dans la grille est à adapter au patient et à ses activités, cette question

permet d'insister une nouvelle fois sur l'aspect d'anticipation d'éventuels effets indésirables.

### **III.2.2.5. Conduites à tenir**

Toute cette partie consiste à sensibiliser le patient sur les conduites à tenir en cas d'évènements divers, prévus ou non. Certains de ces points ont déjà été explicités précédemment mais il est bon d'insister sur ces éléments avec le patient (Tableau 12).

Tableau 12 : Grille d'entretien - conduites à tenir

	Entretien n 1	Entretien n°2
21. Lorsque vous allez chez le dentiste, quel est votre comportement ? - En cas de soin simple - En cas d'extraction dentaire	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
22. Que faites-vous en cas d'intervention chirurgicale programmée ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
23. Comment décelez-vous les premiers signes d'infection ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
24. Vis-à-vis d'une infection, quelle est votre démarche ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
25. Vis-à-vis d'une brûlure ou d'un traumatisme ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
26. Quelle serait votre attitude si vous envisagez de concevoir un enfant ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
27. En cas de réaction au point d'injection, que faites-vous ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA

Tout d'abord, nous avons déjà évoqué l'importance d'un suivi régulier chez le dentiste. Une bonne hygiène bucco-dentaire et des soins préventifs réguliers sont préconisés (58). Néanmoins, en fonction des soins prévus, la préparation au rendez-vous ne sera pas la même. Il est primordial de prévenir le dentiste que le patient suit un traitement par anti-TNF $\alpha$ . En effet, en cas de simple détartrage, aucun ajustement de traitement ne sera nécessaire, tandis qu'en cas d'extraction dentaire programmée, le traitement par biothérapie devra être interrompu. Ces délais diffèrent en fonction de l'immunosuppresseur prescrit et du type de soin comme nous pouvons le voir dans le Tableau 13. Ces ajustements posologiques se font au cas par cas, en fonction du soin et de la balance bénéfice/risque pour le patient. Il peut arriver qu'une simple antibiothérapie préventive suffise en cas de soin à risque infectieux relativement faible,

comme c'est souvent le cas en odontologie. Concernant le pharmacien, il est utile de savoir que ces ajustements posologiques peuvent être nécessaires, pour demander plus d'explications au patient, lorsque ce dernier nous présente une ordonnance provenant de son dentiste. Il arrive en effet que le malade prenne rendez-vous sans en parler à son médecin traitant ou spécialiste, c'est alors au pharmacien de s'assurer que le dentiste soit prévenu du traitement en cours.

**Tableau 13 : Conduite à tenir en cas de soins dentaires en fonction de l'anti-TNF $\alpha$  (73)**

Médicament	Soins simples : Carie, détartrage,	Soins à risque infectieux : Abscesses, extraction, pose d'implant, chirurgie
<b>Humira</b> ® <i>Adalimumab</i>	Aucune interruption	Arrêt 4 semaines avant l'intervention, reprise après cicatrisation, Traitement préventif par antibiothérapie possible
<b>Cimzia</b> ® <i>Certolizumab</i>		Traitement préventif par antibiothérapie, Arrêt au cas par cas
<b>Simponi</b> ® <i>Golimumab</i>		Abscesses, extraction, implant : traitement préventif par antibiothérapie Chirurgie : arrêt 4 à 10 semaines avant l'intervention
<b>Enbrel</b> ® <i>Etanercept</i>		Arrêt 2 semaines avant l'intervention, reprise après cicatrisation, Traitement préventif par antibiothérapie possible

En ce qui concerne les interventions chirurgicales programmées, la démarche est la même. Le chirurgien doit être prévenu de la prise d'anti-TNF $\alpha$  par le patient afin de pouvoir ajuster la date de l'opération avec l'arrêt du traitement de fond. Le laps de temps nécessaire dépend du risque infectieux de l'intervention et de la molécule administrée comme nous pouvons le voir dans le Tableau 14. La reprise de l'anti-TNF $\alpha$

ne peut être remise en place que 2 semaines au plus tôt après l'intervention, en cas de cicatrisation complète et d'absence d'infection (58).

En revanche, si une opération est nécessaire en urgence, le praticien doit être très rigoureux dans la prise en charge post-opératoire. Tout d'abord, l'arrêt de l'immunosuppresseur est indispensable, une antibiothérapie prophylactique peut être envisagée en cas d'intervention à haut risque infectieux tandis que la surveillance post-intervention est primordiale afin de déceler tout incident infectieux. La reprise du traitement n'est possible qu'en cas de cicatrisation complète, une fois que l'antibiothérapie est terminée et que l'équipe soignante s'est assurée de l'absence d'infection.

**Tableau 14 : Durée d'arrêt préalable à une intervention chirurgicale programmée en fonction du risque septique per-opératoire et de la molécule (58)**

Molécule (demi-vie)	Risque septique per-opératoire :			
	Faible (2 demi-vies)	Moyen (3 demi-vies)	Elevé (4 demi-vies)	Très élevé (5 demi-vies)
<i>Adalimumab</i> (~15 jours)	30 jours ~ 4 semaines	45 jours ~ 6 semaines	60 jours ~ 8 semaines	75 jours ~ 10 semaines
<i>Certolizumab</i> (10-15 jours)	30 jours ~ 4 semaines	45 jours ~ 6 semaines	60 jours ~ 8 semaines	75 jours ~ 10 semaines
<i>Golimumab</i> (10-15 jours)	30 jours ~ 4 semaines	45 jours ~ 6 semaines	60 jours ~ 8 semaines	75 jours ~ 10 semaines
<i>Etanercept</i> (~70 heures)	10 jours ~ 2 semaines	15 jours ~ 2 semaines	20 jours ~ 3 semaines	25 jours ~ 4 semaines

Il est intéressant de rappeler au patient de garder sur lui une carte indiquant le fait qu'il est sous traitement anti-TNF $\alpha$  afin d'alerter les secours en cas d'accident. Ces dernières sont présentes dans les boîtes de traitement ou sur demande auprès des laboratoires.

Les deux questions suivantes permettent de rappeler encore une fois la conduite à tenir en cas d'infection. En cas de fièvre, de frissons, d'asthénie, de toux, de dyspnée, d'éruption cutanée, de brûlures mictionnelles, de réapparition brutale de douleurs articulaires, d'accentuation d'un syndrome inflammatoire biologique, d'hyperleucocytose ou de majoration de la CRP, il y a suspicion d'infection bactérienne ou opportuniste. Dans ce cas, l'arrêt immédiat de la biothérapie s'impose. La prise en charge s'effectue en fonction du contexte, un prélèvement à visée bactériologique est



souvent nécessaire avant de débiter l'antibiothérapie, qui doit être la plus rapide possible. En cas de signes respiratoires, une nouvelle radiographie du thorax s'avère nécessaire afin d'identifier au mieux la pathologie sous-jacente et ainsi de la traiter de la meilleure des façons. En cas de signes infectieux généraux importants (fièvre élevée, frissons, état de choc), le patient doit être dirigé directement vers une unité hospitalière spécialisée. Rappelons que toute infection importante doit être déclarée au centre de pharmacovigilance. La reprise du traitement immunosuppresseur ne pourra se faire qu'après avis médical, une fois le traitement anti-infectieux terminé, et en l'absence de réapparition des signes huit jours après la fin de l'antibiothérapie (58).

De même, en cas de fièvre, d'amaigrissement, de syndrome pseudo-grippal avec arthralgies ou myalgies, de signes cutanés, oculaires, digestifs, gynécologiques, neurologiques ou en cas de cytolysse hépatique, une infection virale peut être évoquée. Comme lors d'une suspicion d'atteinte bactérienne, il faut interrompre la biothérapie et consulter le médecin pour qu'il puisse évaluer la sévérité de l'atteinte et prescrire un traitement antiviral en cas de besoin. Si cette infection est à l'origine de lésions viscérales importantes (hépatite A ou B, VIH) le traitement doit être définitivement suspendu. En revanche, le traitement peut être repris après guérison spontanée ou grâce à un traitement spécifique.

Il est intéressant pour le pharmacien de savoir que les infections bactériennes concernant le tractus respiratoire (bronchites et pneumonies), les os et les articulations, les voies urinaires (pyélonéphrites), la peau (dermohypodermite) ou les parties molles (dermohypodermite aiguë nécrosante) sont les plus fréquentes. Des cas de réactivation d'infection par le virus de l'hépatite B ou de la varicelle et du zona existent dans la littérature, c'est pourquoi il faut être particulièrement vigilant au comptoir (58).

Il est donc important pour le malade de connaître ces éléments et d'aller consulter dès les premiers signes. Lors de l'EP, il est évident qu'il ne faut pas faire peur au patient avec ces éléments, mais il faut le sensibiliser, pour cela, le schéma présenté en annexe 7 est un bon récapitulatif de la marche à suivre.

En cas de brûlure ou traumatisme, la démarche est la même, il est tout d'abord recommandé de désinfecter la plaie, et, en fonction de la gravité, de suspendre l'anti-TNF $\alpha$  jusqu'à cicatrisation complète si besoin (58).

Le fait de vouloir des enfants a été traité dans la partie relative aux autres médicaments. Quoi qu'il en soit, il est primordial de ne rien faire sans en avoir parlé au médecin spécialiste qui donnera la marche à suivre. De fait, les recommandations entre les différentes références n'étant pas les mêmes, c'est au praticien de décider ce qu'il juge meilleur pour le ou la patient(e) en fonction de la balance bénéfique/risque. Le CRAT émet les recommandations citées précédemment, tandis que le CRI tempère entre les données de la littérature et les RCP des différents médicaments. En effet, en l'absence d'effet tératogène dans les études, le CRI discute lui aussi des délais extrêmement longs préconisés dans les RCP entre l'arrêt du traitement et le début d'une grossesse chez la femme (adalimumab et certolizumab : 5 mois, golimumab et étanercept : pas de recommandation), car ces derniers peuvent être à l'origine d'une mauvaise observance et d'une perte de chance pour la patiente (58).

Pour finir, la dernière question de cette partie aborde la réaction au point d'injection, élément qui a été explicité dans la partie évoquant la vie quotidienne. Ici, le but est de sensibiliser le patient sur le fait de consulter son médecin en cas de réaction allergique.

### **III.2.2.6. Les professionnels de santé**

Cette partie permet d'aborder l'aspect législatif de ce type de médicament (Tableau 15).

Tableau 15 : Grille d'entretien - les professionnels de santé

	Entretien n°1	Entretien n°2
28. Qui peut vous prescrire votre traitement ? (Fréquence, ordonnance d'exception)	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
29. Vers qui vous tournez-vous facilement en cas de question ou de problème rencontré ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
30. Avez-vous déjà pensé à vous adresser à d'autres personnes touchées par la même pathologie et suivant un traitement semblable ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA

En effet, il s'agit de médicaments d'exception, ne pouvant être délivrés que sur présentation d'une ordonnance d'exception à 4 volets (pour rappel, le premier feuillet

est à conserver par l'assuré, les deux et troisième sont transmis à la caisse primaire tandis que le quatrième doit être conservé par le pharmacien pour une durée de trois ans minimum). Ce sont des médicaments à prescription initiale hospitalière : seul un spécialiste hospitalier peut choisir d'instaurer ce type de thérapie, tandis qu'un spécialiste de ville pourra le renouveler. Toutefois, la prescription ne peut excéder un an, le délai de présentation de l'ordonnance est de trois mois et seul un mois de traitement ne peut être délivré à chaque fois. Comme dit précédemment, le renouvellement est possible par un spécialiste libéral dans la mesure où le patient présente une ordonnance hospitalière de moins d'un an (75). Le Tableau 16 permet de rappeler quels sont les spécialistes autorisés à prescrire ces molécules en fonction de leur spécialité. Il est donc important que le patient sache que son médecin traitant ne peut pas lui prescrire ce traitement, il faut donc être attentif aux dates de rendez-vous avec le spécialiste pour assurer le renouvellement des ordonnances sans difficulté.

**Tableau 16 : Spécialistes autorisés à prescrire des anti-TNF $\alpha$  en fonction des molécules (75)**

	<b>Humira<sup>®</sup></b> <i>Adalimumab</i>	<b>Cimzia<sup>®</sup></b> <i>Certolizumab</i>	<b>Simponi<sup>®</sup></b> <i>Golimumab</i>	<b>Enbrel<sup>®</sup></b> <i>Etanercept</i>
<i>Dermatologues</i>	x			X
<i>Rhumatologues</i>	x	x	x	X
<i>Hépto/gastro-entérologues</i>	x		x	
<i>Spécialistes en médecine interne</i>	x	x	x	X
<i>Ophthalmologues</i>	x			
<i>Pédiatres</i>	x		x	X

Par ailleurs, pour les patients traités par Cimzia<sup>®</sup>, il est primordial que les professionnels de santé sachent que ce médicament fait l'objet d'un plan de gestion des risques (PGR). Il s'agit de renforcer la surveillance de certains médicaments, en y instaurant une surveillance proactive et orientée des risques de la molécule, en supplément des alertes de pharmacovigilance du circuit classique. « Un PGR comprend des mesures dont l'objectif est de détecter et quantifier tout signal d'effets indésirables, de mieux connaître le profil de sécurité d'emploi du médicament afin d'en

minimiser les risques. Ces mesures sont spécifiques et adaptées pour chaque risque et doivent être mises en application selon un calendrier défini. Ainsi, à côté des mesures de pharmacovigilance, le PGR peut inclure, si nécessaire, un plan de minimisation des risques comprenant notamment des actions de communication autour des risques à destination des professionnels de santé et/ou des patients et visant à mieux maîtriser la sécurité d'emploi et le bon usage du médicament. Un PGR accompagne toute nouvelle demande d'AMM ou toute demande impliquant un changement significatif de l'AMM existante (nouveau dosage, nouvelle voie d'administration, nouveau procédé de fabrication d'un produit issu de biotechnologies, nouvelle indication). Un PGR peut également être mis en place à la demande des autorités compétentes (Agence européenne des médicaments ou *European medicines agency* [EMA] et/ou ANSM), lorsqu'un nouveau problème de sécurité d'emploi est identifié, et ce, à toutes les étapes de la vie du médicament. Le PGR est rédigé par le demandeur ou le titulaire de l'AMM et soumis aux autorités compétentes pour évaluation. Dès la demande d'AMM et tout au long de la vie du médicament, les autorités compétentes s'assurent que les actions les plus adaptées pour mieux caractériser le risque et surveiller le médicament sont mises en place. Dans certaines situations, l'ANSM peut être amenée à mettre en place un PGR national en complément du PGR européen, notamment lorsque les conditions de délivrance, les pratiques médicales ou l'offre thérapeutique sont spécifiques » (76). Concernant Cimzia ®, il s'agit d'un PGR européen, dont les motifs suivants justifient le renforcement de la protection :

- Infections graves, incluant des tuberculoses et des infections opportunistes invasives,
- Risque potentiel de pathologies malignes, incluant des lymphomes,
- Risque potentiel d'anémie aplasique, de neutropénie, de thrombocytopénie, de pancytopénie et de leucopénie,
- Risque potentiel d'insuffisance cardiaque congestive et d'évènements cardiaques ischémiques,
- Risque potentiel d'affections démyélinisantes,
- Risque potentiel d'affections auto-immunes incluant lupus et syndrome lupique,
- Risque potentiel d'immunogénicité incluant sarcoïdose et réactions d'hypersensibilité graves,
- Risque potentiel de réactivation du virus de l'hépatite B,
- Risque potentiel d'évènements hémorragiques graves.

Ainsi, grâce à ce PGR, on remarque l'extension de trois études de phase III afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité de Cimzia ®, ainsi que la mise en place de deux études post-AMM : l'une pour évaluer la qualité du sperme chez des sujets sains après l'administration d'une dose unique de 400 mg de certolizumab, et l'autre pour évaluer la réponse immunitaire des patients traités par Cimzia ® après vaccination antigrippale et antipneumococcique. Ces deux études terminées ont permis de rassurer les autorités car la qualité du sperme n'a pas été altérée, et les vaccinations ont été efficaces et bien tolérées dans l'échantillon de patients de l'étude. Par ailleurs, un plan de minimisation du risque est à disposition des professionnels de santé et des patients afin de les informer.

Il est donc important pour le pharmacien d'avoir ces éléments en tête afin de pouvoir répondre aux éventuelles interrogations du patient traité par ce médicament, de plus, une carte de surveillance, disponible sur le site du laboratoire <https://www.ucb-france.fr/>, doit être donnée au patient.

La question 29 du questionnaire permet de rappeler au patient que tous les professionnels ont un rôle à jouer dans sa prise en charge, elle doit être pluridisciplinaire et globale pour être optimale. En cas de besoin, il est évident que ses médecins et/ou pharmacien se mettent en relation afin de trouver des solutions au plus vite.

Pour finir, la dernière question de cet item permet d'aborder le sujet des associations de malades si le patient en ressent le besoin. Ces dernières sont souvent présentes à l'hôpital et dépendent des régions, c'est pourquoi il est intéressant de se renseigner avant l'EP pour aiguiller le patient, ou ses proches si l'un d'entre eux ressent le besoin de parler de la maladie ou du traitement.

### **III.2.3. CONCLUSIONS**

Après avoir abordé tous ces sujets avec le patient, il est important de faire une synthèse courte de ce qui a été dit, et d'insister une nouvelle fois sur les points qui ont pu poser quelques problèmes. De plus, afin d'impliquer davantage le patient, il est important de le laisser s'exprimer sur son ressenti ainsi que sur d'éventuelles interrogations qui n'ont pas été abordées dans l'entretien (Tableau 17).

**Tableau 17 : Grille d'entretien - conclusion pour le patient**

	<b>Entretien n°1</b>	<b>Entretien n 2</b>
31. Avez-vous d'autres questions ? Voulez-vous aborder d'autres sujets ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non

Pour le pharmacien, il est aussi important de faire un bilan afin de convenir d'un nouveau rendez-vous, et, s'il le juge utile, de demander à un proche d'assister à ce nouvel échange. Il peut aussi prendre contact avec le praticien en cas de défaut d'observance par exemple (Tableau 18).

**Tableau 18 : Grille d'entretien - conclusion pour le pharmacien**

	<b>Entretien n°1</b>	<b>Entretien n°2</b>
32. Petite synthèse de l'entretien et durée approximative		
33. Appréciation du pharmacien sur le niveau d'information du patient		
34. Principaux points sur lesquels il faudra revenir en priorité lors de l'entretien suivant		
35. Prévoir la présence d'un accompagnant pour l'entretien suivant	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
36. Prévoir l'orientation du patient vers le prescripteur	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
37. Prévoir une prise de contact avec le prescripteur	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non

Pour résumer tout ce qui a été dit, le site de l'association nationale de défense contre l'arthrite rhumatoïde (ANDAR) fournit des fiches (annexes 8, 9, 10 et 11), afin que le patient ait un support concernant tout ce qui a été évoqué (73).

### III.3. ANALYSE ET RETOUR D'EXPERIENCES

Durant cette étude, qui a duré une année (de mars 2017 à mars 2018), les EP ont été proposés à tous les patients pour qui la pharmacie délivre un anti-TNF $\alpha$  depuis au moins 6 mois. Cette notion de durée permet de s'assurer qu'il s'agit d'un traitement chronique, un des éléments nécessaires à l'éligibilité des malades pour les EP validés (AVK, asthme et AOD). Grâce à cela, cinq patients ont été recrutés. Ils sont principalement atteints de maladie de Crohn, c'est notamment le cas de quatre d'entre eux, tandis que le cinquième souffre de psoriasis, comme nous pouvons le constater dans le Tableau 19. Les patients venant à la pharmacie de façon ponctuelle n'ont donc pas été inclus dans ce travail. Par ailleurs, et nous y reviendrons par la suite, le sixième patient à qui cet EP a été proposé n'a pas été suivi de la même manière. Le Tableau 19 reflète donc les EP réalisés au cours de ce travail.

Tableau 19 : Récapitulatif des patients éligibles au dispositif d'EP

	Médicament	Pathologie	EP n°1	EP n°2
Mme R.	Humira ®	MC	Réalisé dans le cadre d'un suivi de traitement	Réalisé dans le cadre d'un suivi de traitement
Mr L.	Humira ®	MC	Réalisé dans le cadre d'un suivi de traitement	Arrêt du traitement
Mr B.	Humira ®	Psoriasis	N'a pas voulu	N'a pas voulu
Mr C.	Humira ®	MC	Réalisé dans le cadre d'un suivi de traitement	Arrêt du traitement
Mr F.	Humira ®	MC	N'a pas voulu	N'a pas voulu
Mr M.	Humira ®	Spondylarthrite ankylosante	Réalisé dans le cadre d'une instauration de traitement	Réalisé dans le cadre d'un suivi de traitement

### **III.3.1. RECRUTEMENT DES PATIENTS**

Dans un premier temps, le recrutement n'est pas toujours facile, la plupart des patients pense déjà tout connaître de leur traitement. Ce type de médicament nécessite un apprentissage à l'instauration du traitement par le biais d'une infirmière. En effet, s'agissant d'injection sous-cutanée, il est important que la première administration soit réalisée en présence d'un professionnel afin qu'il puisse s'assurer de la bonne technique utilisée par le patient. D'autre part, comme cela a été vu précédemment, il y a un délai entre le rendez-vous évoquant les biothérapies avec le spécialiste et la prescription effective du médicament. Tout le bilan pré-thérapeutique doit être réalisé, et de la documentation est remise au patient pendant ce laps de temps afin de lui laisser le temps de s'approprier le traitement. Par ailleurs, il est bien évident que toutes les informations et les conduites à tenir sont expliquées par le médecin spécialiste lors des consultations. Les patients ne comprennent pas forcément ce qu'un rendez-vous avec le pharmacien pourra leur apporter de plus. En ce qui concerne les patients de cette étude, beaucoup sont traités depuis plusieurs mois ou années, ils pensent donc bien connaître les spécificités inhérentes à leur médicament, leur intérêt vis-à-vis d'un entretien avec le pharmacien n'est donc, *a priori*, pas forcément important. Il est donc nécessaire de s'intéresser à leur suivi médical ou à leur état de santé de ces dernières semaines lors d'un renouvellement de traitement afin d'engager la discussion. Si le pharmacien décèle une hésitation sur le suivi ou sur une des conduites à tenir, la proposition de l'EP va probablement plus intéresser le malade. Une fois le sujet abordé, il est important de prendre rendez-vous avec la personne quelques jours plus tard afin de lui laisser le temps de réfléchir à d'éventuelles questions, et surtout de l'informer de la durée que prendra le rendez-vous, soit environ quarante-cinq minutes. La création d'un outil supplémentaire, sous la forme d'un quizz rapide, pourrait mettre en avant les lacunes des patients et ainsi accroître leur intérêt vis-à-vis de la proposition d'un EP.

Dans mon cas, sur les cinq patients éligibles, Mme R. et Mr. L ont accepté dès le premier abord. Pour trois autres patients, Mr C. ayant seulement 17 ans, c'est avec sa mère que le sujet a été évoqué, elle lui en a parlé et a pris rendez-vous lors de son passage suivant à la pharmacie. Mr F. étant en déplacement toute la semaine, c'est sa mère qui vient chercher son traitement et elle n'a pas jugé intéressant de lui en parler. Pour finir, en ce qui concerne Mr B., il n'a pas pu se libérer, mais a noté qu'en



cas de besoin il pouvait nous contacter. Tout ce qui concerne le sixième patient vu dans le cadre de cette étude sera vu dans la partie III.3.4.

Le recrutement des patients est donc essentiel, un bon questionnement lors de la délivrance permet d'engager la discussion avec le patient. S'il s'avère que le patient ne connaît pas un élément dans la gestion de son traitement, c'est, à mon sens, à ce moment qu'il faut proposer l'EP. Ainsi, le patient, conscient de ses lacunes, comprendra plus facilement ce qu'une telle entrevue pourra lui apporter et sera plus enclin à accepter. Quoi qu'il en soit, le rendez-vous doit être pris lors de cette délivrance, car il est probable que l'intérêt du malade soit plus faible quelques jours ou semaines plus tard.

## **III.3.2. ENTRETIEN PHARMACEUTIQUE**

### ***III.3.2.1. Questionnaire***

Comme pour toute démarche d'ETP, il est primordial de s'intéresser au patient dans sa globalité et de le laisser parler, pour cela, il est indispensable de poser des questions ouvertes, en particulier au début de l'entrevue, afin de voir où en est le patient vis-à-vis de sa prise en charge. Par la suite, en pratiquant l'écoute active, il est bien souvent nécessaire de recentrer le débat sur le sujet de l'entretien avec des questions semi-fermées. La grille qui a été réalisée dans le cadre de ce travail ne sert que de support, elle ne doit en aucun cas être utilisée sans adaptation vis-à-vis du patient, sinon l'EP risque de se transformer en interrogatoire et ne pas être aussi constructif que voulu. En effet, le but est d'amener le patient aux réponses en le guidant grâce au discours du pharmacien, il faut qu'elles viennent de lui afin qu'il les retienne le mieux possible et puisse s'approprier les conduites à tenir.

Le questionnaire utilisé pour ces EP a été conçu de la même manière que ceux utilisés et validés par les autorités de santé. Néanmoins, les questions sont posées directement au patient contrairement à celui utilisé dans les AVK. Prenons pour exemple la première question : « Savez-vous à quoi sert votre traitement ? » ou « Le patient sait-t-il à quoi sert « nom de la spécialité AVK prescrite » ». Nous voyons bien que le fait de s'adresser directement au patient est une aide pour le pharmacien réalisant l'entretien. Les questions peuvent, au besoin, être utilisées telles qu'elles sont

rédigées. Cependant, comme cela a été dit précédemment, il ne s'agit que d'une trame de fond, en cas de lecture simple, l'entretien sera très dirigé et, de ce fait, moins utile et moins apprécié par le patient. A mon sens, il ne doit avant tout servir que de support pour ne pas oublier d'éléments. Par ailleurs, le but étant de faire parler le patient, nous avons ajouté une case « Remarques, informations complémentaires » à la fin de chaque série de questions, dans le but de noter les éléments importants inhérents au thème abordé. Le système de notation utilisé avec acquis, partiellement acquis ou non acquis donne une précision sur le niveau de connaissances du patient mais n'est pas parfait. Il est en effet pharmacien dépendant, car tous ne noteront pas de la même manière, c'est pourquoi la possibilité d'ajouter des informations supplémentaires est une façon de personnaliser encore plus l'entretien. De ce fait, lors du deuxième rendez-vous, le pharmacien se réfèrera tout autant aux « notes » qu'aux remarques.

D'autre part, le questionnaire est constitué d'un grand nombre de questions car il permet d'aborder tous les points relatifs au traitement. En fonction du type de patient, c'est aussi bien un atout qu'un inconvénient. Pour quelqu'un qui connaît très bien son médicament, c'est l'occasion de discuter de la globalité des éléments importants et le cas échéant, d'accentuer un peu un thème. En revanche, dans le cas d'une personne chez qui les anti-TNF $\alpha$  sont moins bien compris, le questionnaire est assez lourd, l'entretien qui en découle est alors beaucoup plus long et le patient risque de ne pas se rappeler de tout ce qui aura été évoqué.

Personnellement, lors des EP, j'ai rencontré ces deux types de patients. Dans le cas de Mme R., toutes les questions ont pu être abordées sans problème, sa connaissance du traitement étant tout à fait correcte. Quelques points concernant un éventuel départ en vacances ont été rappelés mais dans l'ensemble nous avons pu discuter ensemble de toutes les conduites à tenir. Pour elle, l'EP a plutôt servi de rappels concernant ce qu'elle savait déjà, mais elle a bien ajouté que, prenant ce médicament depuis quelques années, une « routine » s'est installée dans la prise en charge. Cela a donc été bénéfique de revoir tous ces éléments ensemble afin de rappeler que ces médicaments sont loin d'être anodins. En revanche, en ce qui concerne Mr L., l'EP a été très différent. Etant une personne d'une nature peu bavarde, même les questions ouvertes n'ont pas amené beaucoup de dialogue. Par ailleurs, il s'est avéré qu'il ne connaissait pas très bien les risques inhérents au traitement, les conduites à tenir ont donc été revues. Cependant, les points relatifs à des situations de vie particulières (départ en vacances, chirurgie programmée...) ont été abordés mais de façon succincte. Le but était surtout de donner toutes les clés à Mr L. pour

qu'il puisse gérer au mieux son traitement dans la vie quotidienne. Dans le cas d'un patient tel que lui, il est impossible de répondre à toutes les questions dans le détail. La création d'EP à « thèmes » pourrait être une solution mais cela est difficile à mettre en place en pratique. En effet, cela nécessiterait une première rencontre afin de cibler les lacunes du patient, pour lui proposer ensuite un ou plusieurs rendez-vous concernant les points à approfondir. La mise en place d'un tel système risque d'alourdir la prise en charge en demandant au patient de revenir plusieurs fois à la pharmacie. Par ailleurs, cela pourrait se faire de deux façons : tous les entretiens pourraient être réalisés en individuel, ou bien des ateliers de groupe sur un thème choisi pourraient être créés, comme cela se fait en ETP. Néanmoins, ce genre de prise en charge est difficilement réalisable à l'échelle d'une officine, le nombre de patients traités par ces médicaments n'est pas très important, et tous ne sont pas intéressés par ce type de prise en charge. De plus, au point de vue personnel, cela demanderait beaucoup de temps pour des entretiens ne recevant aucune rémunération. De ce fait, l'EP avec l'outil créé dans le cadre de ce travail possède ses limites, et il me semble de plus compliqué de réaliser d'autres types de rendez-vous à l'officine.

### **III.3.2.2. Apports d'informations et durée de l'EP**

Lors du recrutement, l'intérêt de l'EP doit être rappelé au patient : il s'agit d'un temps d'échange afin de revoir la globalité du traitement, dans le but de répondre aux éventuelles interrogations du patient et de s'assurer de sa bonne compréhension. Le patient ne voyant son spécialiste en général qu'une fois ou deux dans l'année, c'est un moyen de s'assurer de la bonne observance du malade en dehors de ces rendez-vous.

Le pharmacien se doit de préparer en amont l'EP afin d'avoir à disposition toutes les documentations qu'il jugera nécessaires de donner au patient à la fin du rendez-vous. En théorie, tout ce qui est évoqué n'est que rappels pour le malade, car il ne s'agit ici que de traitements chroniques. Le but de l'entretien est donc de réactiver sa mémoire en le guidant au travers des questions aux réponses qui sont normalement connues. Néanmoins, ce n'est pas toujours le cas, et il se peut que le patient ne connaisse pas ou très mal les conduites à tenir. Dans ce cas, l'entretien servira plus à apporter de nouvelles connaissances, le pharmacien doit cependant garder en tête qu'une bonne pédagogie est essentielle. En effet, pour que le malade retienne les

informations, il doit les avoir comprises. Beaucoup d'éléments sont évoqués, c'est pourquoi il est important de faire reformuler le patient après chaque salve de questions pour s'assurer de sa bonne compréhension. De plus, le fait de lui laisser la parole à la fin de l'entrevue lui permet de s'exprimer librement sur ses interrogations s'il lui en reste, ou sur son ressenti vis-à-vis de son médicament et de sa prise en charge. En conclusion de l'EP, les documents présents en annexes 6 à 11 peuvent être donnés pour que le patient ait la synthèse de ce qui a été dit.

En ce qui concerne le temps à prévoir pour réaliser cet EP, il doit être fixé à l'avance. Nous avons déterminé à quarante-cinq minutes la durée maximale pour le premier entretien et à une demi-heure pour les rendez-vous de suivi. Afin de préserver l'intérêt et de garder l'attention du patient, un rendez-vous plus long serait difficile à tenir. Néanmoins, dans mon cas, il s'est avéré que ce délai a été compliqué à respecter, en particulier pour les patients tels que Mr C., atteint de maladie de Crohn. Cet adolescent de 17 ans a eu le besoin d'expliquer sa maladie et en quoi elle représente un handicap, avant d'évoquer le traitement, car il souffre d'importantes difficultés dans sa vie quotidienne, aussi bien au lycée que dans ses activités parascolaires. Dans ces situations, les patients ont avant toute chose besoin d'écoute, et les rendez-vous médicaux étant en général assez courts, ils se confient alors aisément au pharmacien qui a du temps à leur consacrer. Malgré tout, même si ce délai est parfois difficile à tenir, il est primordial de le respecter au mieux afin que cet EP ne soit pas trop lourd.

### **III.3.3. SUIVI DES MALADES**

En ce qui concerne les EP validés (AVK, AOD et patients asthmatiques), le suivi demandé est le suivant : la première année, les patients doivent être vus pour un premier entretien, puis pour un second environ six mois plus tard. Jusqu'à fin 2017, si le pharmacien réalisait ces deux entretiens, il était rémunéré 40€ par an et par patient. Les années suivantes, afin d'obtenir une rémunération de 30€, le pharmacien pouvait réaliser deux nouveaux EP ou, si le patient était bien observant, n'en faire qu'un seul, dans la mesure où deux suivis de l'observance avaient été réalisés, *via* le questionnaire de Morisky présenté en Figure 21 (53). Un score égal à 6 lors de ces deux évaluations permettait de ne faire qu'un seul EP, le patient étant en effet bien observant. En revanche, un score inférieur indique que le patient connaît des difficultés

dans la prise de son médicament, c'est pourquoi deux entretiens étaient encore nécessaires la deuxième année. Le but de ces entretiens étant donc d'assurer le suivi des patients de façon pérenne. Il faut savoir toutefois que le patient, même s'il a adhéré au dispositif est libre d'en sortir au moment où il le souhaite. Depuis la parution au journal officiel de l'avenant n°11, le 14 décembre 2017, la rémunération a changé : désormais, le pharmacien est rémunéré 50€ la première année et 30€ les années suivantes (53), même si les nouvelles modalités de prise en charge ne sont pas encore publiées.

Nom du patient : .....	Date : ... / ... / ...	oui	non
<b>1</b> Ce matin, avez-vous oublié de prendre votre médicament ?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>2</b> Depuis la dernière consultation, avez-vous été en panne de médicament ?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>3</b> Vous est-il arrivé de prendre votre traitement avec retard par rapport à l'heure habituelle ?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>4</b> Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que, certains jours, votre mémoire vous fait défaut ?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>5</b> Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que, certains jours, vous avez l'impression que votre traitement vous fait plus de mal que de bien ?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>6</b> Pensez-vous que vous avez trop de comprimés à prendre ?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Compter un point par réponse notée « non » :

- bonne observance : score = 6
- faible observance : score 4 ou 5
- non-observance : score < = 3

Figure 21 : Questionnaire de Morisky de suivi de l'observance (53)

En ce qui concerne les EP mis en place dans le cadre de ce travail, la démarche a été simplifiée. En effet, compte tenu de la durée limitée de cette étude, un premier entretien a été proposé aux patients, puis un deuxième quelques mois plus tard. Les études sur l'année N+1 n'ont pas pu être mises en place. Il est important de noter que ce travail est purement expérimental, aucune rémunération n'a été demandée à la sécurité sociale, les supports ne faisant pas l'objet de documents validés.

La population ciblée, patients traités par un anti-TNF $\alpha$ , bien qu'en augmentation, n'est pas nombreuse : en effet, si l'on se base sur le nombre de boîtes remboursées par la sécurité sociale en 2017, soit 1 071 508, et sur les 21737 officines recensées en 2018 par le conseil national de l'ordre des pharmaciens (77), chaque officine délivre en moyenne 49 boîtes par an d'anti-TNF $\alpha$ . Si l'on extrapole, cela correspond à un nombre moyen de 4 à 5 patients par officine sur l'année, ce qui est le cas dans notre étude.

D'un point de vue personnel, dans le cadre des anti-TNF $\alpha$ , les patients que j'ai été amenée à rencontrer étaient tous en activité et plutôt jeunes. Comme nous pouvons le voir dans Tableau 19, certains n'ont pas accepté de premier EP jugeant que ce n'était pas nécessaire pour eux. Sur les trois patients que j'ai pu voir dans ce cadre, un a accepté de me revoir au bout de huit mois, un autre a stoppé le traitement (et n'a pas eu de nouvelle prescription de biomédicament) tandis que le dernier souhaite être revu après son rendez-vous chez le spécialiste. Il espère changer de thérapie, Humira® n'étant pas suffisamment efficace à ses yeux. Un suivi aussi rigoureux que celui préconisé dans les EP sur les AVK n'est pas aisé à mettre en place : le deuxième entretien peut paraître superflu ou trop rapproché du premier si l'on tient compte des posologies de ces médicaments, allant d'une injection par semaine à une injection par mois. Par ailleurs, lors des suivis d'observance des années N+1, le questionnaire de Morisky n'est adapté, ni aux posologies, ni à la galénique de ces biomédicaments. Une surveillance accrue lors des délivrances ainsi qu'un questionnement relatif aux conduites à tenir semblent tout aussi valables dans le suivi de ces patients. En cas d'hésitation de la part du malade, un nouvel entretien peut être proposé. Le but ici est de mettre le pharmacien d'officine au cœur de la prise en charge de ces patients, afin qu'ils aient bien conscience que l'officine est le premier lieu disponible pour eux en cas de doute concernant leur état de santé ou leur médicament.

### **III.3.4. MISE EN PLACE DE L'EP DES L'INSTAURATION DU TRAITEMENT**

Ce travail est avant tout destiné aux patients chroniques comme cela a été expliqué précédemment. Néanmoins, Mr M. a été vu en entretien dans un tout autre contexte. Son rhumatologue a indiqué vouloir lui prescrire un anti-TNF $\alpha$  et a fait tout

le bilan pré-thérapeutique que nous avons déjà mentionné. Après avoir discuté de ces médicaments avec lui à l'officine, il a été convenu avec le rhumatologue qu'il soit vu en EP avant la mise en route du traitement pour expliciter toutes les conduites à tenir au patient. La grille d'entretien n'étant pas optimale dans ce cas de figure, il a fallu s'adapter et accentuer sur la compréhension du mécanisme d'action des médicaments afin qu'il comprenne les raisons des examens médicaux effectués en amont de la prescription et les conduites à tenir. Dans le cas présent, le rendez-vous a duré environ une heure afin de pouvoir répondre à toutes les interrogations du patient, la documentation a servi de support et nous l'avons annotée ensemble afin d'impliquer d'autant plus le patient. Par la suite, il sera revu dans le même contexte que celui prévu initialement.

### **III.3.5. COMMUNICATION AVEC LE CORPS MEDICAL**

Lors de ce travail, l'information du médecin traitant n'a pas été obligatoire. En effet, elle est abordée dans la partie concluant l'entretien, la communication avec le médecin traitant ou le spécialiste n'étant demandé qu'en cas de difficultés importantes du patient dans sa prise en charge.

Afin de favoriser l'interdisciplinarité, il pourrait être intéressant de prévenir systématiquement les médecins du patient qu'il a été reçu par le pharmacien dans le cadre d'un EP. Ainsi, cela favoriserait la continuité des soins et la coordination entre les professionnels de santé, comme le recommande l'article 10 de la convention nationale des pharmaciens d'officine de mai 2012 (52). Pour cela, un courrier type pourrait être réalisé contenant une synthèse de l'EP entre le patient et le pharmacien.

# CONCLUSION

---

Les biothérapies ciblant le TNF $\alpha$  ont permis d'apporter de nouveaux espoirs dans la prise en charge de patients atteints de pathologies inflammatoires chroniques telles que le psoriasis, la maladie de Crohn ou la polyarthrite rhumatoïde. Même si nous avons vu que les physiopathologies de ces maladies ne sont pas encore totalement élucidées, cette cytokine, le TNF $\alpha$ , présente une place centrale dans le processus accentué d'inflammation, au cœur de ces pathologies.

Ces thérapies ont permis d'améliorer la qualité de vie des patients en diminuant le processus inflammatoire de ces malades. Néanmoins, par leur action immunosuppressive, de nombreux effets indésirables existent. Au vu de leur prescription ambulatoire et de leur mode d'administration, il est primordial que le patient comprenne son traitement et ses précautions d'emploi. En effet, bien que pris en charge par leurs médecins spécialistes et généralistes, les patients peuvent ne pas parfaitement assimiler certaines informations. C'est pourquoi la proposition d'entretien pharmaceutique sur ces médicaments a toute sa place dans les nouvelles missions du pharmacien d'officine, relatives à la loi HPST de 2009.

Le pharmacien d'officine a une place privilégiée auprès du patient par sa proximité et sa disponibilité, cet atout doit être mis à profit dans le schéma de soins. Après une rencontre en entretien pharmaceutique, une relation particulière de confiance s'installe entre le malade et le pharmacien. Ainsi, ce professionnel de santé devient un interlocuteur privilégié dans la prise en charge du patient, ce qui favorise de ce fait l'interdisciplinarité avec les médecins référents du patient.

L'outil créé dans le cadre de ce travail permet d'avoir un support dans la réalisation de tels entretiens, grâce à cela, aucun élément important n'est oublié dans la discussion. Cette grille, par toutes ses rubriques, permet de garantir le suivi et la sécurité d'utilisation de ce type de traitement.

Par ailleurs, le métier de pharmacien d'officine est en pleine évolution, la loi HPST et les évolutions législatives lui octroyant de nouvelles missions. Ce professionnel va être amené à avoir un rôle plus important dans le suivi des patients, dans les démarches de prévention et dans la prise en charge globale du patient. Les rendez-vous pharmaceutiques sont en plein essor avec la mise en place d'EP



formalisés destinés aux patients asthmatiques, traités par AVK ou AOD. La mise en place de bilan partagé de médication à destination des patients âgés polymédiqués, ou encore l'autorisation de vacciner contre la grippe vont aussi dans ce sens. La reconnaissance de ces activités va également permettre de rémunérer différemment les pharmaciens d'officine, c'est pourquoi il faut être attentif à leur mise en place. Ainsi, même si les anti-TNF $\alpha$  n'ont pas encore été étudiés par les autorités de santé, le fait de réaliser des entretiens sur les immunosuppresseurs pourrait constituer une nouvelle thématique de ces EP.

Enfin, le pharmacien étant actuellement surtout sollicité lors du contrôle des traitements chroniques, peut-être serait-il bon qu'il le soit bientôt lors d'une instauration de traitement, dans une démarche globale d'éducation thérapeutique du patient ?

# BIBLIOGRAPHIE

---

1. Code de la santé publique - Article L5121-1. Code de la santé publique.
2. ameli.fr - Medic'AM [Internet]. [cité 21 mai 2018]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/medicament/medic-am/medic-am-2002-2007.php>
3. ameli.fr - Medic'AM [Internet]. [cité 21 mai 2018]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/medicament/medic-am/medic-am-2008-2013.php>
4. ameli.fr - Medic'AM [Internet]. [cité 21 mai 2018]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/medicament/medic-am/medic-am-mensuel-2015.php>
5. ameli.fr - Medic'AM [Internet]. [cité 21 mai 2018]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/medicament/medic-am/medic-am-mensuel-2017.php>
6. LOI n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires. 2009-879 juill 21, 2009.
7. Arrêté du 4 mai 2012 portant approbation de la convention nationale organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance maladie.
8. Psoriasis [Internet]. [cité 24 avr 2017]. Disponible sur: <http://www.inserm.fr/thematiques/physiopathologie-metabolisme-nutrition/dossiers-d-information/psoriasis>
9. Batteux F, Weill B. Immunopathologie et réactions inflammatoires. 1re édition. De Boeck; 2003. (Sciences médicales).
10. Ammar M, Souissi-Bouchlaka C, Gati A, Zaraa I, Bouhaha R, Kouidhi S, *et al.* Le psoriasis : physiopathologie et immunogénétique. *Pathol Biol.* 2014;62(1):10-23.
11. Jullien D. Physiopathologie du psoriasis. *Ann Dermatol Vénérologie.* 2012;139:S68-72.

12. Jean-François NICOLAS. Psoriasis : physiopathologie. Comment l'épithélium peut orienter la réponse immunitaire ou un « ménage à trois » : épithélium, cellule dendritique et lymphocyte. Bull Acad Natle Méd. 2014;198(1):17-30.
13. VIDAL - Psoriasis en plaques de l'adulte - Prise en charge [Internet]. [cité 5 sept 2017]. Disponible sur: [https://www.vidal.fr/recommandations/1625/psoriasis\\_en\\_plaques\\_de\\_l\\_adulte/prise\\_en\\_charge/](https://www.vidal.fr/recommandations/1625/psoriasis_en_plaques_de_l_adulte/prise_en_charge/)
14. CDU-HGE. Chapitre 18 - Item 279 - UE 8 Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin chez l'adulte et l'enfant. In: Abrégé d'hépatogastro-entérologie et de chirurgie digestive. 3<sup>e</sup> éd. Elsevier Masson; 2015. p. 484. (Abrégé).
15. Bienvenu F. C-reactive protein (CRP). Httpwwwem-Premiumcomdatatraitessbioemb-47267 [Internet]. 16 mai 2007 [cité 24 mai 2018]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com/article/61058/resultatrecherche/4>
16. Dubost JJ, Soubrier M, Meunier MN, Sauvezie B. De la vitesse de sédimentation au profil inflammatoire. Rev Médecine Interne. 1994;15(11):727-33.
17. Lamoril J, Deybach J-C, Bouizegarène P. Maladie de Crohn et génétique: connaissances actuelles. Immuno-Anal Biol Spéc. 2007;22(3):137-50.
18. Hugot J-P, Viala J. Physiopathologie de la maladie de Crohn : l'indispensable pour le clinicien [Internet]. FMC-HGE. [cité 21 mai 2018]. Disponible sur: <http://www.fmcgastro.org/textes-postus/postu-2015/physiopathologie-de-la-maladie-de-crohn-lindispensable-pour-le-clinicien/>
19. Speca S, Dubuquoy L. Inflammation chronique de l'intestin et rhumatismes inflammatoires : physiopathologie. Rev Rhum Monogr. 2016;83(4):197-202.
20. Kökten T, Hansmannel F, Melhem H, Peyrin-Biroulet L. Physiopathologie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). HEGEL - Hépatogastro-Entérologie Libérale [Internet]. 2016 [cité 10 mai 2018];(2). Disponible sur: <http://hdl.handle.net/2042/60106>
21. Cătană C-S, Berindan Neagoe I, Cozma V, Magdaş C, Tăbăran F, Dumitraşcu DL. Contribution of the IL-17/IL-23 axis to the pathogenesis of inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol WJG. 21 mai 2015;21(19):5823-30.

22. VIDAL - Crohn (maladie de) - Prise en charge [Internet]. [cité 13 avr 2018]. Disponible sur: [https://www.vidal.fr/recommandations/3751/crohn\\_maladie\\_de/prise\\_en\\_charge/](https://www.vidal.fr/recommandations/3751/crohn_maladie_de/prise_en_charge/)
23. Polyarthrite rhumatoïde [Internet]. [cité 24 avr 2017]. Disponible sur: <http://www.inserm.fr/thematiques/physiopathologie-metabolisme-nutrition/dossiers-d-information/polyarthrite-rhumatoide>
24. Morel J, Miossec P, Combe B. Immunopathologie de la polyarthrite rhumatoïde. EMC - Rhumatol-Orthopédie. 2004;1(3):218-30.
25. Saraux A. Interprétation des examens biologiques habituellement prescrits en pathologie rhumatologique inflammatoire. Httpwwwem-Premiumcomdatatraitesmgm-39663 [Internet]. [cité 24 mai 2018]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com/article/37174/resultatrecherche/2>
26. Polyarthrite rhumatoïde (PR) [Internet]. Polyarthrite rhumatoïde (PR) | Univadis. [cité 12 sept 2017]. Disponible sur: <https://www.univadis.fr/viewclinical-guide/polyarthrite-rhumatoide-pr-116132>
27. Pillon F, Michiels Y. Épidémiologie et physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde. Actual Pharm. déc 2013;52(531):1-2.
28. Dumontet E, Bigot-Corbel E. Physiopathologie de l'atteinte osseuse et articulaire dans la polyarthrite rhumatoïde. Rev Francoph Lab. nov 2012;2012(446):65-72.
29. Richez C, Barnetche T, Schaeffer T, Truchetet M-E. La polyarthrite rhumatoïde : une physiopathologie mieux connue ? Rev Rhum Monogr. 2017;84(4):311-7.
30. VIDAL - Polyarthrite rhumatoïde - Prise en charge [Internet]. [cité 19 sept 2017]. Disponible sur: [https://www.vidal.fr/recommandations/1481/polyarthrite\\_rhumatoide/prise\\_en\\_charge/](https://www.vidal.fr/recommandations/1481/polyarthrite_rhumatoide/prise_en_charge/)
31. Gauduchon P, Maignan S, Université de Caen Normandie, Université de Caen : UFR des sciences pharmaceutiques. Le facteur nécrosant de tumeurs alpha ou cachectine / Stéphane Maignan [Internet]. [s.n.]. [S.l.]; 1993 [cité 25 janv 2018].

Disponible sur: <http://documentation.unicaen.fr/Default/doc/FLORA/406613/le-facteur-necrosant-de-tumeurs-alpha-ou-cachectine-stephane-maignan>

32. Dominique Wachsmann - EA4438 - Faculté de Pharmacie - Strasbourg/Ilkrlrch ; Pauline Soulas-Sprauel - CNRS - UPR9021, IBMC - Strasbourg ; Pierre Mlossec - Hôpital Edouard Herrlot - Lyon ; Daniel Wendling - CHU Jean Minjoz - Besançon. Chapitre 6 : les communications intercellulaires : les cytokines et leur réseau. In: Immunopathologie pour le Praticien [Internet]. [cité 25 janv 2018]. Disponible sur: [http://www.cri-net.com/ckfinder/userfiles/files/formation/fichesImmuno/Chap\\_6.pdf](http://www.cri-net.com/ckfinder/userfiles/files/formation/fichesImmuno/Chap_6.pdf)
33. Chatenoud Lucienne, Bach Jean-François. Chapitre 7. Fonctions des lymphocytes B et T. In: Immunologie. 6ème édition. Lavoisier; (De la biologie à la clinique).
34. Cantagrel A, Degboé Y, Constantin A, Davignon J-L. Le TNF- $\alpha$ , l'interleukine-6 et l'interleukine-1 : trois cytokines centrales de la polyarthrite rhumatoïde. Rev Rhum Monogr. 2017;84(4):325-30.
35. Horiuchi T, Mitoma H, Harashima S, Tsukamoto H, Shimoda T. Transmembrane TNF- $\alpha$ : Structure, function and interaction with anti-TNF agents. Rheumatol Oxf Engl. 2010;49:1215-28.
36. Code de la santé publique - Article L5111-1. Code de la santé publique.
37. Lecomte T, Payance A, Aubourg A, Watier H, Paintaud G. Les anticorps monoclonaux thérapeutiques : une classe médicamenteuse majeure en pathologie digestive. Hépatogastro Oncol Dig. 2012;19(2).
38. Poucheret P, Costentin J. Biothérapie et anticorps monoclonaux. In: Poucheret P, Costentin J, éditeurs. Pharmacologie à l'officine (2e édition) [Internet]. 2e édition. Paris: Content Repository Only!; 2017. p. 230-3. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294750397000402>
39. Magdelaine-Beuzelin C, Ohresser M, Watier H. FcRn, un récepteur d'IgG aux multiples facettes. médecine/sciences. déc 2009;25(12):1053-6.
40. Bardet C, Cook-Moreau J. Les anticorps monoclonaux : apprenons à les connaître. Actual Pharm. 2013;52(530):18-22.

41. humira\_-\_ct7304.pdf [Internet]. [cité 10 févr 2018]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-05/humira\\_-\\_ct7304.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-05/humira_-_ct7304.pdf)
42. Thériaque [Internet]. [cité 10 févr 2018]. Disponible sur: <http://www.theriaque.org/>
43. Geiler J, Buch M, McDermott M. Anti-TNF Treatment in Rheumatoid Arthritis. *Curr Pharm Des.* 2011;17:3141-54.
44. VIDAL - HUMIRA 40 mg/0,4 ml sol inj en stylo prérempli - Synthèse [Internet]. [cité 22 mai 2018]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/Medicament/humira-169160.htm>
45. Kaplon H, Carnoy C. Acthéra, guide des anticorps monoclonaux et protéines de fusion à usage thérapeutique. Université de Lille; 2015.
46. cimzia\_-\_ct-7358.pdf [Internet]. [cité 10 févr 2018]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-03/cimzia\\_-\\_ct-7358.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-03/cimzia_-_ct-7358.pdf)
47. VIDAL - CIMZIA 200 mg sol inj en stylo prérempli - Synthèse [Internet]. [cité 22 mai 2018]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/Medicament/cimzia-178996.htm>
48. Mathieu H. Points d'actualité sur les biothérapies ciblant le TNF-alpha en 2013 [Internet]. Université de Lorraine; 2013 [cité 14 mai 2018]. Disponible sur: [http://docnum.univ-lorraine.fr/public/BUPHA\\_T\\_2013\\_MATHIEU\\_HENRI.pdf](http://docnum.univ-lorraine.fr/public/BUPHA_T_2013_MATHIEU_HENRI.pdf)
49. VIDAL - SIMPONI 100 mg sol inj en stylo prérempli - Synthèse [Internet]. [cité 22 mai 2018]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/Medicament/simponi-133694.htm>
50. VIDAL - ENBREL 50 mg sol inj en stylo prérempli - Synthèse [Internet]. [cité 22 mai 2018]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/Medicament/enbrel-94385.htm>
51. LOI n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires - Article 38 | Legifrance [Internet]. [cité 16 févr 2018]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/eli/loi/2009/7/21/2009-879/jo/article\\_38](https://www.legifrance.gouv.fr/eli/loi/2009/7/21/2009-879/jo/article_38)
52. convention-pharmaciens-titulaires-officine\_journal-officiel.pdf [Internet]. [cité 16 févr 2018]. Disponible sur:

- [https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/5319/document/convention-pharmaciens-titulaires-officine\\_journal-officiel.pdf](https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/5319/document/convention-pharmaciens-titulaires-officine_journal-officiel.pdf)
53. Avenants [Internet]. [cité 16 févr 2018]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/pharmacien/textes-referance/textes-conventionnels/avenants>
  54. Haute Autorité de Santé - HAS - Accueil [Internet]. [cité 26 avr 2018]. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr/portail/>
  55. [entretien-pharmaceutique-avk-fiche-suivi\\_assurance-maladie.pdf](https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/5457/document/entretien-pharmaceutique-avk-fiche-suivi_assurance-maladie.pdf) [Internet]. [cité 22 févr 2018]. Disponible sur: [https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/5457/document/entretien-pharmaceutique-avk-fiche-suivi\\_assurance-maladie.pdf](https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/5457/document/entretien-pharmaceutique-avk-fiche-suivi_assurance-maladie.pdf)
  56. Anti TNF alpha : tout savoir sur les anti TNF | AbbVie Care [Internet]. [cité 1 mars 2018]. Disponible sur: <https://www.abbviecare.fr/tout-savoir-sur-les-anti-tnf/>
  57. Anti-TNF alpha : Tout savoir sur l'injection du traitement |AbbVie Care [Internet]. [cité 1 mars 2018]. Disponible sur: <https://www.abbviecare.fr/mon-injection/>
  58. CRI-net.com - Club Rhumatismes et Inflammations [Internet]. [cité 15 mars 2018]. Disponible sur: <http://www.cri-net.com/>
  59. Goëb V, Ardizzone M, Arnaud L, Avouac J, Baillet A, Belot A, *et al.* Recommendations for using TNF $\alpha$  antagonists and French Clinical Practice Guidelines endorsed by the French National Authority for Health. *Joint Bone Spine.* 2013;80(6):574-81.
  60. Lioté H, Lioté F. Place des tests à l'interféron (IGRAs) dans le dépistage de la tuberculose latente (TBL) avant prescription d'agents anti-TNF : le point. *Rev Rhum.* 2011;78(2):116-21.
  61. Bdioui F. Anti-TNF $\alpha$  et tuberculose. HEGEL - HEpato-GastroEntérologie Libérale [Internet]. 2013 [cité 3 mai 2018];(2). Disponible sur: <http://hdl.handle.net/2042/51157>
  62. Morel J, Czitrom SG, Mallick A, Sellam J, Sibilia J. Les vaccinations dans les rhumatismes inflammatoires chroniques de l'adulte : le calendrier vaccinal et les

- recommandations en cas de traitement de fond classique et biologique. Rev Rhum. 2016;83(2):92-8.
63. Goëb V, Ardizzone M, Arnaud L, Avouac J, Baillet A, Belot A, *et al.* Conseils d'utilisation des traitements anti-TNF et recommandations nationales de bonne pratique labellisées par la Haute Autorité de santé française. Rev Rhum. 2013;80(5):459-66.
  64. Caramaschi P, Bambara LM, Pieropan S, Tinazzi I, Volpe A, Biasi D. Anti-TNFalpha, autoanticorps et maladies auto-immunes. Rev Rhum. 2009;76(7):616-25.
  65. Desplat-Jégo S. Evolution des auto-anticorps sous biothérapies. Rev Francoph Lab; 2016(484, Supplement 1):55-8.
  66. Le CREGG - Club de Réflexion des Cabinets et Groupes d'Hépatogastroentérologie - CREGG [Internet]. [cité 15 mars 2018]. Disponible sur: <https://www.cregg.org/>
  67. CRAT - Centre de référence sur les agents tératogènes chez la femme enceinte [Internet]. [cité 15 mars 2018]. Disponible sur: <https://lecrat.fr/>
  68. VIDAL - IMETH 10 mg cp séc - Synthèse [Internet]. [cité 22 mars 2018]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/Medicament/imeth-90763.htm>
  69. Jullien D. Anticorps anti-médicament, auto-anticorps et traitements biologiques du psoriasis. Ann Dermatol Vénéréologie. 2012;139:S58-67.
  70. Pharmacomédicale.org [Internet]. [cité 3 mai 2018]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/>
  71. Thesaurus des interactions médicamenteuses. 2016;234.
  72. AbbVie Care [Internet]. [cité 23 mars 2018]. Disponible sur: <https://www.abbviecare.fr/>
  73. Polyarthrite-andar.com - site officiel pour tout savoir sur la PR [Internet]. [cité 29 mars 2018]. Disponible sur: <http://www.polyarthrite-andar.com/>
  74. Viguier M, Richette P, Bachelez H, Aubin F. Surveillance dermatologique d'un patient traité par les molécules ciblant le TNF alpha. Rev Rhum Monogr. 2011;78(3):166-72.



75. Meddispar - Accueil [Internet]. [cité 29 mars 2018]. Disponible sur: <http://www.meddispar.fr/>
76. VIDAL - Plan de gestion des risques [Internet]. [cité 24 mai 2018]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/infos-pratiques/id11094.htm>
77. Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 19 avr 2018]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/>
78. A quoi il faut être vigilant [Internet]. Abbvie Care. 2017 [cité 24 mai 2018]. Disponible sur: <https://www.abbviecare.fr/a-quoi-il-faut-etre-vigilant/>

# ANNEXES

---

Annexe 1 : Arbre décisionnel de prise en charge du psoriasis en plaques chez l'adulte

Annexe 2 : Arbre décisionnel de prise en charge de la maladie de Crohn

Annexe 3 : Arbre décisionnel de prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde

Annexe 4 : Questionnaire d'entretien pharmaceutique

Annexe 5 : Schémas destinés aux patients pour expliciter le psoriasis, la PR et la MC

Annexe 6 : Méthodologie de l'injection d'un anti-TNF $\alpha$

Annexe 7 : Conduite à tenir en cas d'infection

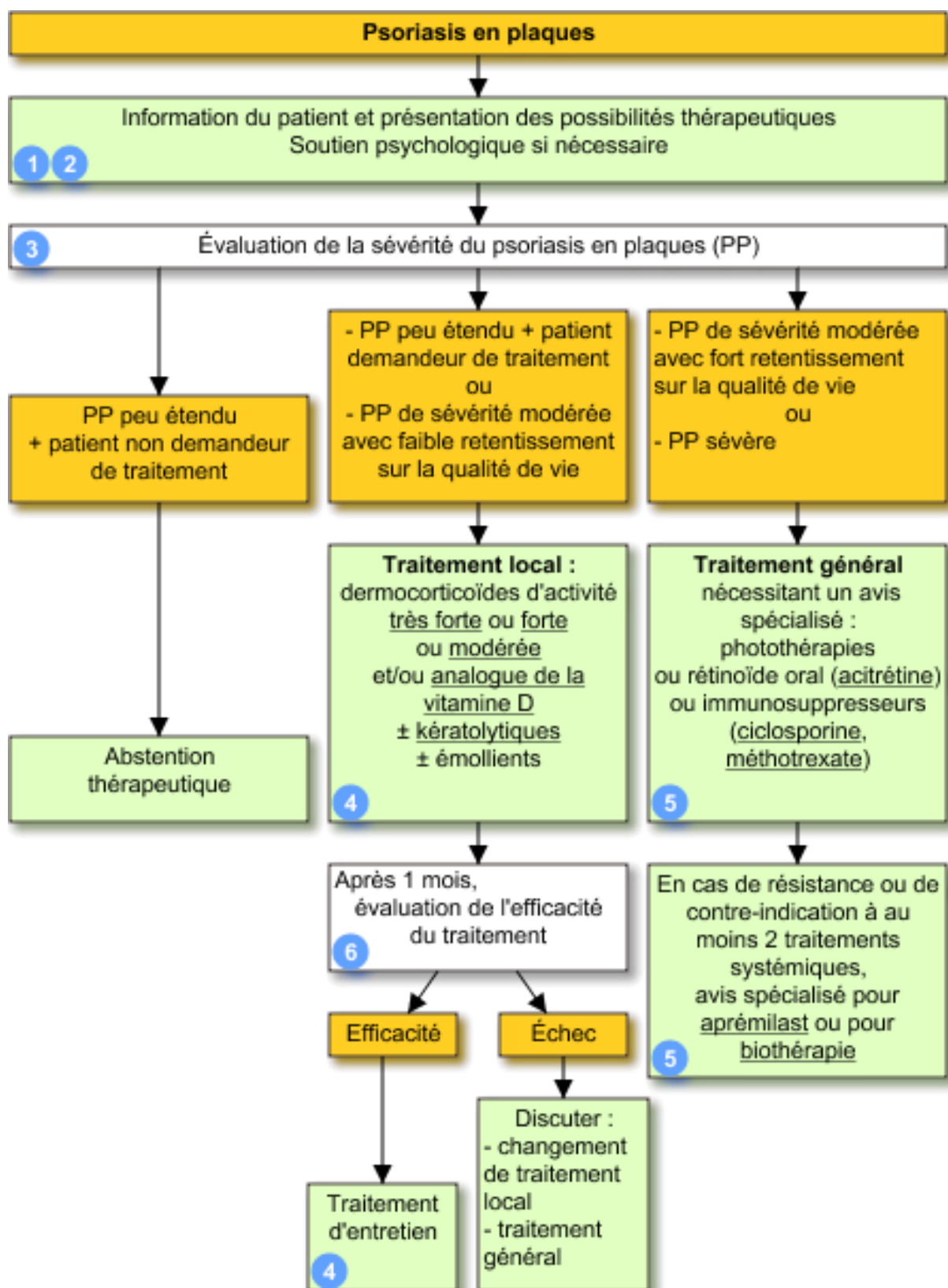
Annexe 8 : Fiche de l'ANDAR : Humira ®

Annexe 9 : Fiche de l'ANDAR : Cimzia ®

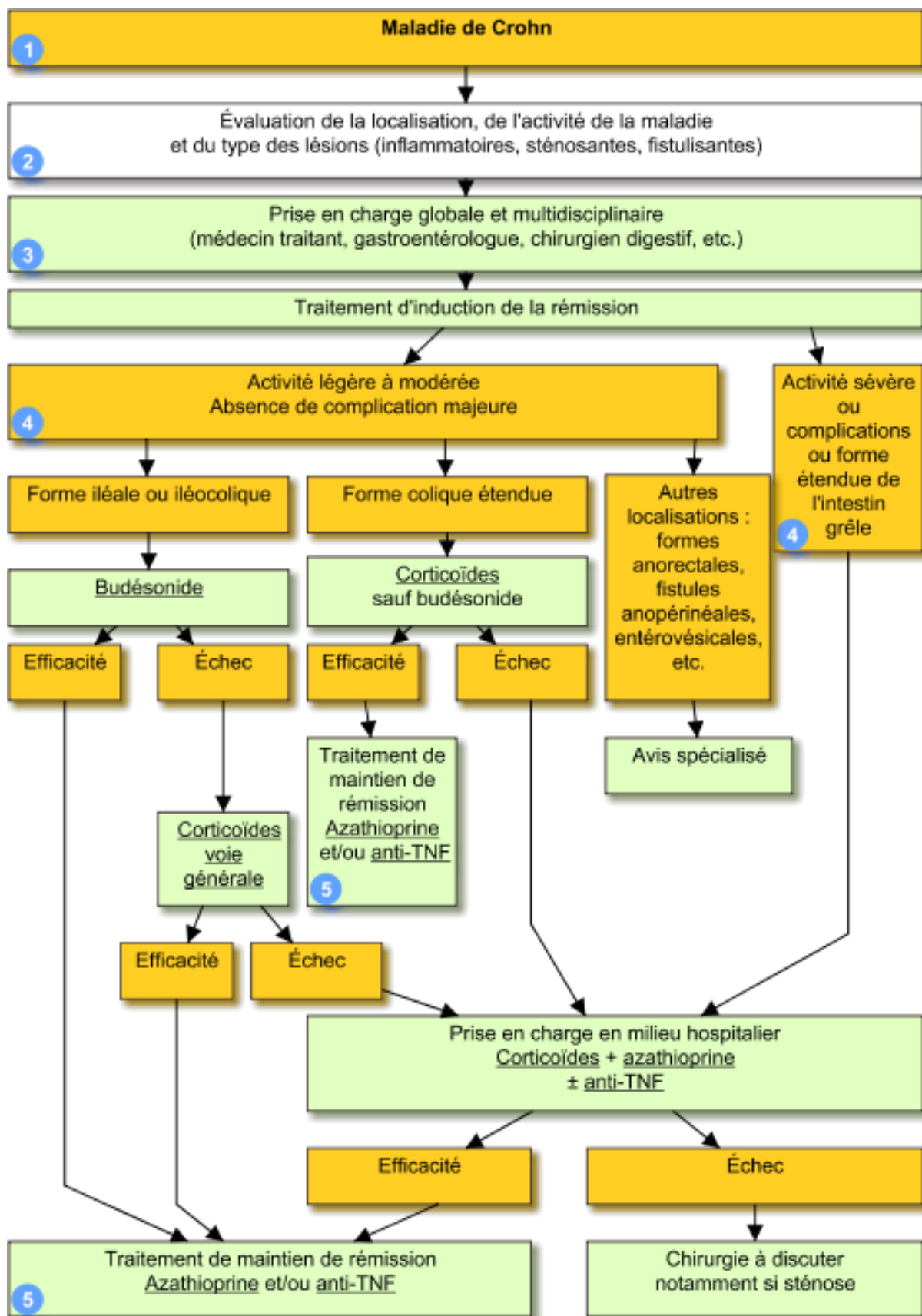
Annexe 10 : Fiche de l'ANDAR : Simponi ®

Annexe 11 : Fiche de l'ANDAR : Enbrel ®

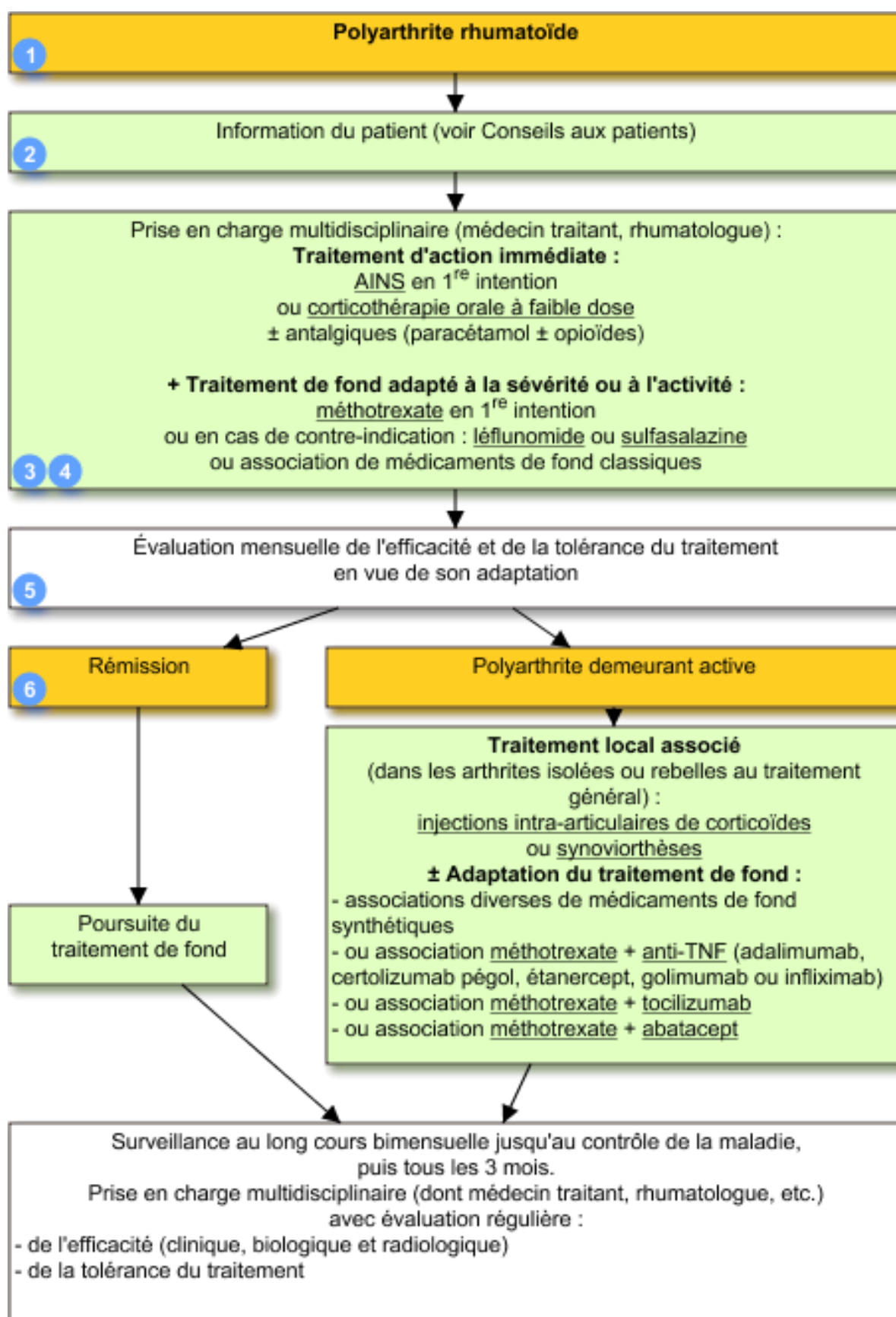
Annexe 1 : Arbre décisionnel de prise en charge du psoriasis en plaques chez l'adulte (13)



Annexe 2 : Arbre décisionnel de prise en charge de la maladie de Crohn (22)



(30)



## QUESTIONNAIRE D'ENTRETIEN PHARMACEUTIQUE

### INFORMATIONS GENERALES SUR LE PATIENT

Nom : .....  
 Prénom : .....  
 Date de naissance : .....  
 N° sécurité sociale : .....  
 Adresse : .....

	Date	Pharmacien
Entretien n°1		
Entretien n°2		

*Le questionnaire qui suit est un support pour réaliser l'entretien et ne pas oublier d'éléments. Il ne doit en aucun cas être la seule formulation possible, laissez le patient s'exprimer sans faire d'interrogatoire trop formel.*

*A : acquis / PA : partiellement acquis / NA : non acquis*

	Entretien n°1	Entretien n°2
Nom de l'anti-TNF $\alpha$ prescrit		
Nom du prescripteur		
Autres médicaments prescrits		
Historique de la prescription d'anti-TNF $\alpha$		
Carnet de suivi et carte d'anti-TNF $\alpha$		
Difficultés motrices, sensitives, sensorielles		
Habitudes de vie pouvant augmenter le risque d'infections (jardinage...)		
Ressenti du patient vis-à-vis de son traitement		

# NOTIONS GENERALES SUR LE TRAITEMENT ANTI-TNFALPHA

## PRINCIPES DU TRAITEMENT

	Entretien n°1	Entretien n°2
1. Pourquoi ce traitement vous est-il prescrit ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
2. Que pouvez-vous me dire de votre maladie ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
3. Que savez-vous du mécanisme d'action du traitement ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
4. Ce traitement présente-t-il des risques ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
5. Comment utilisez-vous ce médicament ? - Dose - Fréquence - Observance	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
6. Expliquez-moi la façon de faire vos injections	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
7. Comment conservez-vous ce traitement ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
8. Comment gérez-vous la destruction du médicament ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
Remarques, informations complémentaires		

## SURVEILLANCE BIOLOGIQUE ET MEDICALE DU TRAITEMENT

	Entretien n°1	Entretien n°2
9. Qu'avez-vous fait avant de débiter le traitement ? Pourquoi ? - Vaccins - Prise de sang (quantiféron) - Radiographie panoramique dentaire - Radiographie des poumons	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
10. Dans quel but faites-vous des prises de sang ? A quelle fréquence ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
11. Qu'en-est-il de votre suivi médical ? - Fréquence ? - Dermatologue - Dentiste - Gynécologue - Vaccination	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
Remarques, informations complémentaires		

## LES AUTRES MEDICAMENTS

	Entretien n°1	Entretien n°2
12. Si le patient est en âge de procréer : Qu'en est-il de votre contraception ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
13. Parlez-moi des autres traitements ? Avez-vous des précautions supplémentaires à prendre ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
Remarques, informations complémentaires		



## VIE QUOTIDIENNE

	Entretien n°1	Entretien n°2
14. Parlez-moi du carnet de suivi Jour de prise Zone d'injection, inflammation?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
15. En quoi les règles d'hygiène sont-elles importantes pour vous dans le cadre de ce traitement ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
16. Quelle est votre attitude si vous vous apercevez que vous avez oublié votre dernière injection?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
17. Comment gérez-vous la douleur et les réactions au site d'injection?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
18. Si vous partez en vacances, qu'anticipez-vous avant le départ ? - Certificat médical en anglais - Glacière - Pas de vaccin vivant atténué	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
19. Quel est votre comportement par rapport au soleil ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
20. Si vous jardinez, quelle sera votre attitude ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
Remarques, informations complémentaires		

## CONDUITES A TENIR

	Entretien n 1	Entretien n°2
21. Lorsque vous allez chez le dentiste, quel est votre comportement ? - En cas de soin simple - En cas d'extraction dentaire	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
22. Que faites-vous en cas d'intervention chirurgicale programmée ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA
23. Comment décelez-vous les premiers signes d'infection ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> PA <input type="checkbox"/> NA



## **CONCLUSION POUR LE PATIENT**

	<b>Entretien n°1</b>	<b>Entretien n 2</b>
31. Avez-vous d'autres questions ? Voulez-vous aborder d'autres sujets ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Remarques, informations complémentaires		

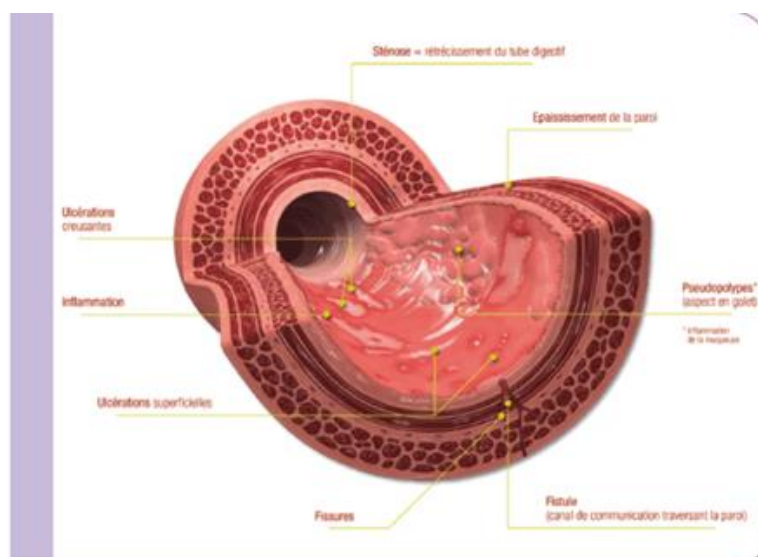
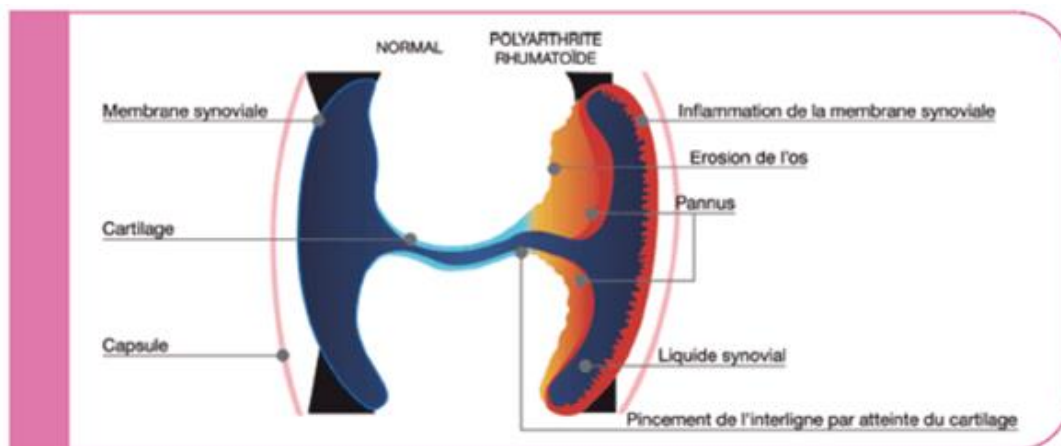
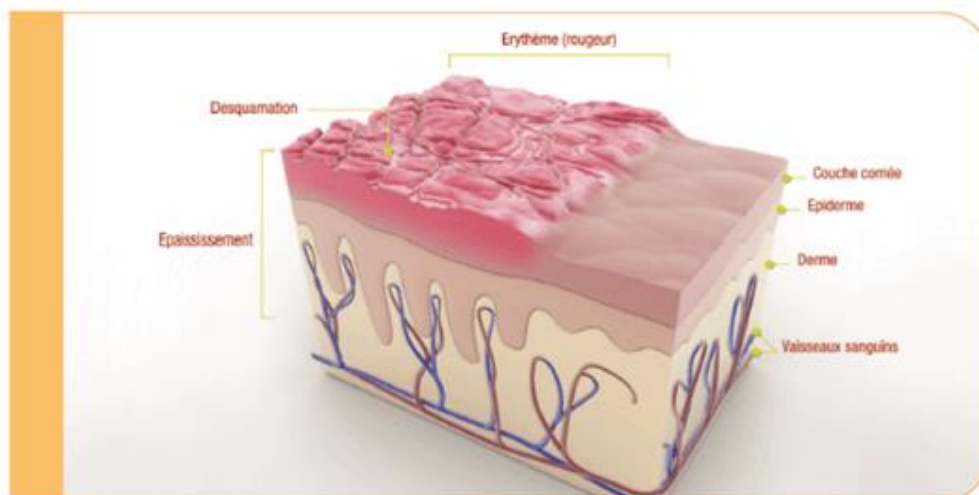
## **CONCLUSION POUR LE PHARMACIEN**

	<b>Entretien n°1</b>	<b>Entretien n°2</b>
32. Petite synthèse de l'entretien et durée approximative		
33. Appréciation du pharmacien sur le niveau d'information du patient		
34. Principaux points sur lesquels il faudra revenir en priorité lors de l'entretien suivant		
35. Prévoir la présence d'un accompagnant pour l'entretien suivant	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
36. Prévoir l'orientation du patient vers le prescripteur	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
37. Prévoir une prise de contact avec le prescripteur	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non

## **SUIVI DE L'ACCOMPAGNEMENT**

*A convenir avec le patient : envisager avec lui le nombre et la fréquence des entretiens.*

Annexe 5 : Schémas destinés aux patients pour expliciter le psoriasis, la PR et la MC (56)



# Comment se passe mon injection sous-cutanée ?

## Préparer mon injection sous-cutanée.

Choisir un moment calme de la journée.



**1**

**Se laver les mains au savon** et les essuyer avec une serviette propre ou des mouchoirs en papier.  
**Préparer l'injection sur un plan de travail propre.**



**2**

Sortir du réfrigérateur la boîte du médicament quelques minutes avant l'injection **afin qu'il ne soit pas trop froid.**



**3**

Choisir une zone à piquer : cuisse ou abdomen et **distante de la dernière zone d'injection d'au moins 3 cm.**



**4**

Avant l'injection, **désinfecter la zone à piquer.** Après l'injection, désinfecter à nouveau le point de piqûre avec une compresse imbibée d'alcool sans frotter.



**5**

Jeter le matériel d'injection immédiatement après usage **dans le collecteur de déchets.** Ne surtout pas jeter ce matériel dans la poubelle des ordures ménagères.

Pour une information complète veuillez vous reporter à l'article ci-dessus.

[www.abbviecare.fr](http://www.abbviecare.fr)



\* avec vous

## En cas d'infection, quelques règles simple à retenir.

À la moindre infection ou suspicion d'infection (fièvre, frisson, fatigue inhabituelle, plaie, infection urinaire, ...) ne prenez pas votre traitement et consultez votre médecin.



**1** J'ai une infection, de la fièvre ou des frissons.



**2** Je ne fais pas mon injection



**3** Je consulte mon médecin immédiatement.



**4** Je prends le traitement que mon médecin vient de me prescrire **durant toute la durée recommandée.**



**5** Je ne recommence mes injections **que lorsque mon infection est traitée et avec l'accord de mon médecin.**

Pour une information complète veuillez vous reporter à l'article ci-dessus.

[www.abbviecare.fr](http://www.abbviecare.fr)



\* avec vous



Bien connaître **HUMIRA®**  
pour mieux vivre son traitement

Bien connaître **HUMIRA®**  
pour mieux vivre son traitement

Bien connaître **HUMIRA®**  
pour mieux vivre son traitement

ANDAR  
149, avenue du Maine • 75014 Paris  
andar@polyarthrite-andar.org  
Un site Internet certifié HON : www.polyarthrite-andar.org  
Un forum de discussion : www.parfondeclair.fr



Pour vous procurer d'autres fiches appelez le

N° Vert 0 800 001 159

APPEL GRATUIT DEPUIS UN POSTE FIXE

télécharger les fiches sur le site :  
www.polyarthrite-andar.org

## Réponses aux questions les plus fréquentes

### Comment m'organiser si je dois subir une opération ?

Informez votre médecin si vous devez vous faire opérer car Humira® diminue vos défenses immunitaires. Il pourra peut-être décider de décaler l'intervention ou d'arrêter Humira® au moins quelques semaines avant l'opération. En cas d'intervention chirurgicale urgente, votre médecin peut mettre en place les mesures adéquates pour qu'elle se déroule dans les meilleures conditions. Dans tous les cas, Humira® ne sera repris qu'après cicatrisation complète et en l'absence d'infection.

### Puis-je me faire soigner les dents ?

Le traitement habituel d'une carie ou un détartrage ne demandent pas de précaution particulière et restent possibles pendant votre traitement par Humira®. Pour les opérations dentaires à risque infectieux (pose d'implant, extraction, abcès...), il est recommandé d'arrêter Humira® 4 semaines avant l'intervention. Dans tous les cas de figure, votre médecin peut vous prescrire un traitement préventif par antibiotiques.

### Puis-je me faire vacciner ?

Oui, les vaccins contre la grippe (tous les ans) ou le pneumocoque (tous les 3 à 5 ans), ainsi que la plupart des vaccins sont recommandés lorsque vos défenses immunitaires sont diminuées. Les vaccins à éviter lorsqu'on prend Humira® sont les vaccins « vivants atténués » tels que le vaccin contre la fièvre jaune, contre la tuberculose (BCG), contre la rougeole (ROR), contre la varicelle et contre la poliomyélite (par voie orale).

### Comment apprendre à réaliser soi-même l'injection ?

L'injection est facile, elle nécessite une simple désinfection de la peau sur la zone d'injection. Humira® se présente sous la forme d'une seringue ou d'un « stylo d'injection » pré rempli. Pensez à sortir le médicament du réfrigérateur un quart d'heure avant l'injection pour le ramener à température ambiante. Les premières injections peuvent être réalisées par votre médecin ou par une infirmière. Il existe également des documents pour vous expliquer les différentes étapes de l'injection qui vous guideront si vous choisissez de la réaliser vous-même.

### Qui peut renouveler mon ordonnance ?

Votre première prescription de médicament a été faite par un médecin à l'hôpital. Par la suite, vous pouvez renouveler votre ordonnance auprès de votre rhumatologue habituel et chercher votre traitement en pharmacie. Cependant, vous devez revoir un médecin en consultation hospitalière tous les 12 mois pour le renouvellement obligatoire de l'ordonnance d'exception.

### Puis-je m'exposer au soleil ?

L'exposition au soleil n'est pas contre-indiquée, il vous suffit d'appliquer les mêmes règles de protection qui s'adressent à tout le monde. Cependant une surveillance dermatologique régulière est conseillée.

### Quand va-t-on savoir si le traitement est efficace ?

L'efficacité du traitement peut prendre plusieurs semaines avant de se manifester, le maximum est attendu, en fonction des personnes, autour de la douzième semaine de traitement. Dans l'attente des premiers effets bénéfiques, maintenez le lien avec votre médecin. Il peut vous prescrire un traitement anti-douleur adapté en attendant l'effet maximum du traitement.

### Que dois-je faire si j'ai oublié de prendre Humira® ?

Ne vous inquiétez pas. Si vous avez oublié depuis moins de sept jours, faites votre injection. Si vous avez plus de sept jours de retard, ne faites pas l'injection. Ensuite reprenez le rythme aux dates prévues initialement. En cas de doute, demandez conseil à votre rhumatologue ou à votre pharmacien.

### Pourra-t-on un jour arrêter le traitement ?

A ce jour, comme pour tous les traitements de fond, Humira® doit être continué même lorsque les signes de la maladie ont disparu. S'il est efficace et bien toléré, il doit être poursuivi.

### Que faire en cas de rhume, de mal de ventre ou de mal de tête ?

Pas de panique, tout le monde peut être malade à certains moments de l'année à la suite d'une indigestion ou avoir un mal de tête. Par contre, signalez à votre médecin tout signe anormal qui dure plus d'une journée d'autant plus si vous avez de la fièvre. Un traitement adapté pourra alors être prescrit par votre médecin, par exemple un antibiotique.

### Grossesse et allaitement

Comme pour beaucoup d'autres médicaments, par mesure de prudence, il est déconseillé, surtout pour les femmes, d'avoir un enfant pendant le traitement. Utilisez des moyens contraceptifs efficaces pendant la durée du traitement. Si vous désirez avoir un enfant, parlez-en à votre médecin. Un délai de 5 mois après la dernière injection doit être respecté avant d'arrêter toute contraception. D'autre part, certains médicaments prescrits contre la PR, comme le méthotrexate ou les anti-inflammatoires, ne sont pas toujours compatibles avec une grossesse. Par prudence le traitement sera suspendu pendant le temps de l'allaitement.

### Mon apparence physique va-t-elle changer ?

Le traitement n'aura aucun impact sur votre physique, et n'entraînera pas, par exemple, de perte de cheveux.

### Puis-je consommer de l'alcool ?

Oui, vous pouvez consommer de l'alcool en respectant les conseils de modération habituels.

### Puis-je voyager pendant mon traitement ?

Vous pouvez voyager y compris à l'étranger. Pensez à prendre avec vous vos ordonnances (si possibles traduites en anglais), une quantité suffisante de médicaments, ainsi qu'une trousse de secours contenant de quoi désinfecter d'éventuelles blessures. Il est formellement contre-indiqué de se faire vacciner contre la fièvre jaune, obligatoire pour se rendre dans certains pays, ce qui peut limiter les destinations de voyage. Renseignez-vous auprès de votre médecin au minimum 3 à 4 mois avant votre départ pour avoir le temps de programmer les vaccinations. Enfin, pensez à renforcer les règles d'hygiène dans les pays peu développés (éviter les aliments crus, se laver les mains, prêter l'eau en bouteille...) pour diminuer les risques d'infection. Si vous voyagez en avion, demandez l'autorisation de conserver avec vous, en cabine, le médicament contenu dans un sac isotherme et qui sera remis à l'hôtesse. D'une manière générale, il est recommandé de maintenir le médicament à une température entre +2°C et +8°C lors de vos déplacements.

### Est-ce que je peux conduire pendant mon traitement ?

Sauf contre-indication de votre médecin, la conduite de votre véhicule est possible. Le médicament n'entraîne pas de troubles de la concentration et n'affecte pas l'aptitude à conduire.

### Vais-je être malade ?

Humira® a pour effet de diminuer vos défenses immunitaires et vous expose à un risque accru d'infection. Respectez les règles d'hygiène courante et signalez rapidement à votre médecin tout signe d'infection (fièvre de plus de 38°C, toux, diarrhées, perte de poids).

L'Andar remercie les docteurs Laure Gossez, Thao Pham, Sandrine Jousse-Joulin et Laurent Gange pour leur participation bénévole à la rédaction de cette notice.





# Bien connaître CIMZIA® pour mieux vivre son traitement

## Les points clés à retenir :

- 1 Signalez à votre médecin toute fièvre supérieure à 38°C ou tout autre signe d'infection (rhume, infection urinaire, boutons sur la peau, perte de poids). Vos défenses immunitaires étant affaiblies, une infection doit être rapidement traitée pour éviter toute complication.
- 2 Informez votre médecin en cas d'intervention chirurgicale ou dentaire afin d'éviter à aussi les complications infectieuses.
- 3 N'arrêtez pas brutalement votre traitement par cortisone et ne diminuez pas de vous-même les doses de vos autres traitements "de fond" prescrits par votre médecin contre la polyarthrite rhumatoïde (PR), comme le méthotrexate.
- 4 Cimzia® est un traitement indiqué contre la PR, y compris chez les personnes ayant déjà reçu d'autres traitements (méthotrexate, autres biothérapies).
- 5 Informez votre médecin ou pharmacien que vous êtes traité(e) par Cimzia® avant de démarrer un nouveau traitement afin de s'assurer de leur compatibilité.
- 6 Comme l'injection a lieu chez vous, prenez immédiatement contact avec votre médecin en cas d'effets indésirables inhabituels tels que le gonflement du visage, des mains ou des pieds, des difficultés inhabituelles à respirer ou des signes d'allergie de la peau (boutons, urticaire).
- 7 Conservez le médicament au réfrigérateur, entre +2°C et +8°C, hors de portée des enfants.

### Qu'est-ce que Cimzia® ?

Cimzia®, aussi appelé certolizumab pegol est un médicament utilisé contre la polyarthrite rhumatoïde. Il fait partie des traitements dits « de fond » ou « anti-PR » car son action est ciblée contre les mécanismes de la PR. Il peut être associé à des traitements dits « symptomatiques » (et/ou « de confort ») comme les médicaments anti-inflammatoires ou les anti-douleurs. Pour plus d'efficacité, Cimzia® est souvent prescrit avec un autre médicament anti-PR, par exemple le méthotrexate.

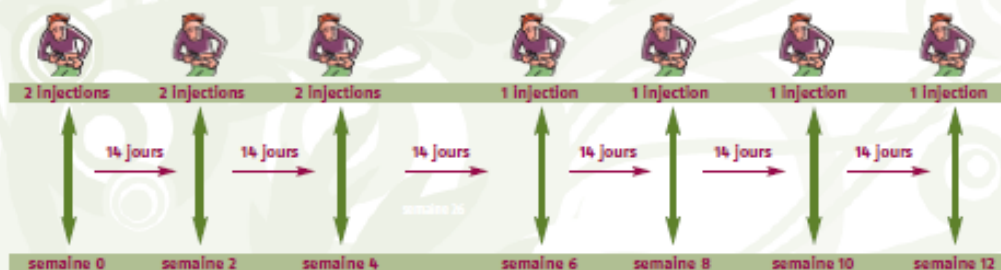
### Comment agit Cimzia® ?

Cimzia® fait partie de la famille des médicaments anti-PR appelée « biothérapie ». Les biothérapies ont pour effet d'agir de manière ciblée contre certaines substances ou cellules impliquées dans le dérèglement des défenses immunitaires et l'inflammation chronique des articulations.

### Cimzia® en pratique :

Cimzia se présente sous la forme d'un liquide contenu dans des seringues préremplies. L'aiguille fine des seringues permet d'injecter Cimzia dans un pli de peau (on parle d'injection sous-cutanée). Les injections ont lieu tous les 15 jours et vous pourrez choisir de les réaliser vous-même. A noter que pour les trois premières injections, la dose est doublée, en utilisant deux seringues préremplies. La poursuite du traitement doit être évaluée par votre médecin autour de la 6<sup>ème</sup> ou 7<sup>ème</sup> injection (c'est-à-dire 10 à 12 semaines après le début du traitement).

### Cycle des injections sur 3 mois (pratique d'usage)\*



\*Le médecin peut être amené à moduler la dose, cependant, la posologie validée par l'Autorisation de Mise sur le Marché est de 2 injections de 200mg en début de traitement, puis d'une seule injection de 200mg à partir de la sixième semaine. Ce document, rédigé par un groupe d'experts, est non exhaustif. Il est édité par l'Association ANDAR, association de malades, qui œuvre pour les personnes atteintes de polyarthrite rhumatoïde. N'hésitez pas à contacter votre médecin ou pharmacien pour toute question complémentaire. Pour plus d'information sur Cimzia® : consultez les fiches pratiques du Club des Rhumatismes Inflammatoires (CRI) sur le site internet : [www.cri-net.com](http://www.cri-net.com)

#### CARTE DE TRAITEMENT

A MONTHLY USE PROFESSIONNELS DE SANTÉ

Nom / name : \_\_\_\_\_ I am currently receiving a chronic treatment  
Prénom / surname : \_\_\_\_\_ (certolizumab pegol) that lowers immune  
Date : \_\_\_\_\_ defenses.  
Je signale recevoir un traitement chronique  
qui diminue les défenses immunitaires : Signature : \_\_\_\_\_  
Cimzia® (certolizumab pegol).

Pour vous procurer d'autres fiches contactez le  
N° Vert 0 800 001 159  
www.jo-arthrite-andar.org



Le forum de discussion : [www.jo-arthrite-andar.fr](http://www.jo-arthrite-andar.fr)  
In the internet see the forum : [www.jo-arthrite-andar.fr](http://www.jo-arthrite-andar.fr)  
and the help page on the internet : [www.jo-arthrite-andar.fr](http://www.jo-arthrite-andar.fr)  
75004 Paris

Bien connaître CIMZIA® pour mieux vivre son traitement

Bien connaître **CIMZIA®**  
pour mieux vivre son traitement

Bien connaître **CIMZIA®**  
pour mieux vivre son traitement

Bien connaître **CIMZIA®**  
pour mieux vivre son traitement

**ANDAR**  
70, avenue du Maine - 75014 Paris  
andar@polyarthrite-andar.com  
Un site Internet certifié HON : www.polyarthrite-andar.org  
Un forum de discussion : www.parfonstodelap.fr



Pour vous procurer d'autres fiches appelez le

**N° Vert 0 800 001 159**

APPEL GRATUIT DEPUIS LA FRANCE

télécharger les fiches sur le site :  
www.polyarthrite-andar.org

## Réponses aux questions les plus fréquentes

### Comment m'organiser si je dois subir une opération ?

Informez votre médecin si vous devez vous faire opérer car Cimzia® diminue vos défenses immunitaires. Il pourra peut-être décider de décaler l'intervention ou d'arrêter Cimzia® plusieurs semaines avant l'opération (entre 4 et 10 semaines en fonction du risque infectieux).

### Puis-je me faire soigner les dents ?

Le traitement habituel d'une carie ou un détartrage ainsi que la pose d'implant, ne demandent pas de précaution particulière et restent possibles pendant votre traitement par Cimzia®. Pour les opérations dentaires, à risque infectieux (extraction, abcs...), il est recommandé d'arrêter Cimzia®. Dans tous les cas de figure, votre dentiste peut vous prescrire un traitement préventif par antibiotique.

### Puis-je me faire vacciner contre la grippe ?

Oui, les vaccins contre la grippe (tous les ans) ou contre le pneumocoque (tous les 3 à 5 ans), ainsi que la plupart des vaccins sont recommandés lorsque les défenses immunitaires sont diminuées. Les vaccins à éviter, lorsque l'on prend Cimzia® sont les vaccins « vivants atténués » tels que le vaccin contre la fièvre jaune, contre la tuberculose (BCG), contre la rougeole (ROR), contre la varicelle, contre la poliomyélite (par voie orale) et contre la gastroentérite.

### Comment apprendre à réaliser soi-même l'injection ?

Les premières injections peuvent être réalisées par votre médecin ou par une infirmière. Cela vous permettra de vous familiariser avec les différents gestes et conditions de réalisation de l'injection, notamment l'importance de la désinfection. Il existe également des documents pour vous expliquer les différentes étapes de l'injection qui vous guideront si vous choisissez de réaliser vous-même les injections. Cimzia® se présente sous forme d'une seringue pré-emplie et adaptée aux personnes atteintes de PR (forme ergonomique adaptée aux difficultés de dextérité).

### Qui peut renouveler mon ordonnance ?

Votre première prescription de médicament a été faite par un médecin à l'hôpital. Par la suite, vous pouvez renouveler votre ordonnance auprès de votre rhumatologue habituel et chercher votre traitement en pharmacie. Cependant, une fois par an, vous devez revoir un médecin en consultation hospitalière pour le renouvellement obligatoire de l'ordonnance.

### Puis-je m'exposer au soleil ?

L'exposition au soleil n'est pas contre-indiquée, il vous suffit d'appliquer les règles de protection qui s'adressent à tout le monde.

### Quand va-t-on savoir si le traitement est efficace ?

L'efficacité du traitement peut prendre plusieurs semaines avant de se manifester, le maximum est attendu à partir de la douzième semaine de traitement. Dans l'attente des premiers effets bénéfiques, maintenez le dialogue avec votre médecin. Il peut vous prescrire un traitement anti-douleur adapté en attendant l'effet maximum du traitement.

### Que dois-je faire si j'ai oublié de prendre Cimzia ?

Ne vous inquiétez pas, prenez votre médicament dès que vous vous en souvenez et reprenez le rythme des injections aux dates prévues initialement. En cas de doute, demandez conseil à votre pharmacien ou rhumatologue.

### Pourra-t-on un jour arrêter le traitement ?

Comme pour tous les traitements de fond, Cimzia® doit être continué même lorsque les signes de la maladie ont disparu. S'il est efficace et bien toléré, il doit être poursuivi.

### Que faire en cas de rhume, de mal de ventre ou de mal de tête ?

Pas de panique, tout le monde peut être malade à certains moments de l'année à la suite d'une indigestion ou avoir un mal de tête. Par contre, signalez à votre médecin tout signe anormal qui dure plus d'une journée d'autant plus si vous avez de la fièvre. Un traitement adapté pourra alors être prescrit par votre médecin, par exemple un antibiotique.

### Puis-je aller voir des amis qui ont un enfant malade ?

L'un des buts du traitement est de mener une vie la plus normale possible et de ne pas s'exclure de la vie sociale, même avec des personnes malades. Évitez peut-être d'embrasser une personne malade, ce qui peut tout à fait se comprendre, que l'on prenne ou pas un traitement tel que Cimzia®.

### Grossesse et allaitement :

Comme beaucoup d'autres médicaments, par mesure de prudence, il est déconseillé, pour les femmes, d'avoir un enfant pendant le traitement (pas de contre-indication si vous êtes un homme). Utilisez des moyens contraceptifs efficaces pendant la durée du traitement. Si vous désirez avoir un enfant, parlez-en à votre médecin. Un délai de 2 mois après la dernière injection doit être respecté avant d'arrêter toute contraception. D'autre part, certains médicaments prescrits contre la PR, comme le méthotrexate ou les anti-inflammatoires, ne sont pas toujours compatibles avec une grossesse. Par prudence, il est aussi déconseillé d'allaiter votre enfant pendant le traitement. Si vous choisissez d'allaiter votre enfant, le traitement sera suspendu.

### Mon apparence physique va-t-elle changer ?

Le traitement n'aura aucun impact sur votre physique, et n'entraînera pas, par exemple, de perte de cheveux.

### Puis-je voyager pendant mon traitement ?

Si votre médecin ne s'y oppose pas, vous pouvez voyager y compris à l'étranger. Pensez à prendre avec vous vos ordonnances (si possible traduites en anglais), une quantité suffisante de médicaments, ainsi qu'une trousse de secours contenant de quoi désinfecter d'éventuelles blessures. Il est formellement contre-indiqué de se faire vacciner contre la fièvre jaune, obligatoire pour se rendre dans certains pays et la tuberculose (BCG), ce qui peut limiter les destinations de voyage. Renseignez-vous auprès de votre médecin au minimum 3 à 4 mois avant votre départ pour avoir le temps de programmer les vaccinations. Enfin pensez à renforcer les règles d'hygiène dans les pays peu développés (éviter les aliments crus, se laver les mains, préférer l'eau en bouteille...) pour diminuer les risques d'infection. Si vous voyagez en avion, demandez l'autorisation de conserver avec vous, en cabine, le médicament contenu dans un sac isotherme et qui sera remis à l'hôtesse. D'une manière générale, il est recommandé de maintenir le médicament à une température entre +2°C et +8°C lors des déplacements.

### Est-ce que je peux conduire pendant mon traitement ?

Sauf contre-indication de votre médecin, la conduite de votre véhicule est possible. Cependant, évitez de prendre le volant juste après une injection, des sensations de vertige, ou une sensation de fatigue peuvent apparaître dans certains cas.

### Puis-je consommer de l'alcool ?

Oui vous pouvez consommer de l'alcool en respectant les conseils de modération habituels.

### Vais-je être malade pendant le traitement ?

Cimzia® a pour effet de diminuer vos défenses immunitaires et vous expose à un risque accru d'infection. Respecter les règles d'hygiène courante et signaler rapidement à votre médecin tout signe d'infection (fièvre de plus de 38°C, toux, diarrhées, perte de poids). Maintenez une vigilance particulière si vous présentez un effet indésirable comme une éruption cutanée, un gonflement du visage, des mains ou des pieds, des difficultés à respirer ou des signes d'essoufflement récurrents.

L'Andar remercie les docteurs Laurent Gossez, Laurent George et Thao Pham pour leur participation bénévole à la rédaction de cette notice.



Médiation et coordination : Emeline F. Conception graphique : Christian Schwelbinger Illustration : Laure Vanhaver Reimpression : B&L Print 2011

# Bien connaître SIMPONI® pour mieux vivre son traitement

## Les points clés à retenir :

- 1** Signalez à votre médecin toute fièvre supérieure à 38° ou tout autre signe d'infection (rhume, infection urinaire, boutons sur la peau, perte de poids). Vos défenses immunitaires étant affaiblies, une infection doit être rapidement traitée pour éviter toute complication. En cas de fièvre, ne faites pas de nouvelle injection de Simponi® sans demander l'avis de l'un de vos médecins.
- 2** Informez votre médecin traitant ou rhumatologue référent de toute intervention chirurgicale ou dentaire afin d'éviter à aussi des complications infectieuses.
- 3** N'arrêtez pas brutalement votre traitement par corticoïde et ne diminuez pas de vous-même les doses de vos autres traitements « de fond » prescrits contre la polyarthrite rhumatoïde (PR), comme le méthotrexate.
- 4** Simponi® est un traitement indiqué contre la PR, y compris chez les personnes ayant déjà reçu d'autres traitements (méthotrexate, autres biothérapies)
- 5** Informez vos différents médecins que vous êtes traité(e) par Simponi® avant de démarrer un nouveau traitement afin de s'assurer de leur compatibilité.
- 6** Comme l'injection a lieu chez vous, prenez immédiatement contact avec votre médecin en cas d'effets indésirables inhabituels comme une gêne respiratoire ou des signes d'allergie étendus de la peau (boutons, urticaires).
- 7** Conservez le médicament au réfrigérateur entre +2°C et +8°C, hors de portée des enfants.

## Qu'est-ce que Simponi® ?

Simponi®, aussi appelé golimumab, est un médicament utilisé contre la polyarthrite rhumatoïde. Il fait partie des traitements dits « de fond » ou « anti PR » car son action est ciblée contre les mécanismes de la PR. Il peut être associé à des traitements dits « symptomatiques » (et/ou « de confort ») comme les médicaments anti-inflammatoires ou les anti-douleurs.

Pour plus d'efficacité, Simponi® est souvent prescrit avec un autre médicament anti-PR, par exemple le méthotrexate.

## Comment agit Simponi® ?

Simponi® fait partie de la famille des médicaments anti-PR appelés « biothérapies ». Les biothérapies ont pour effet d'agir de manière ciblée contre certaines substances ou cellules impliquées dans le dérèglement des défenses et l'inflammation chronique des articulations. L'action de Simponi® est ciblée contre une catégorie de molécules (TNF-alpha) qui sont particulièrement suractivées dans la PR. Les médicaments anti TNF-alpha sont utilisés depuis plus de 10 ans dans la PR : Simponi® est l'un des plus récents (commercialisé depuis 2010).

## Simponi® en pratique :

Le médicament se présente sous la forme d'un liquide contenu dans une seringue préremplie (Simponi®) ou le plus souvent un stylo d'auto-injection (Smartject® Simponi®). L'aiguille fine du stylo permet d'injecter Simponi® dans un pli de la peau (on parle d'injection sous-cutanée).

Les injections ont lieu une seule fois par mois, le même jour chaque mois (par exemple, tous les 10 de chaque mois), chez soi. La poursuite du traitement doit être évaluée par votre médecin après 3 à 4 mois\*. Votre médecin ou l'infirmière d'éducation peuvent vous donner un guide d'apprentissage de l'auto-injection : après 1 à 2 injections vous deviendrez tout à fait apte à vous injecter le médicament vous-même.

### 1 injection le même jour de chaque mois

10 janvier ✓	10 juillet ✓
10 février ✓	10 août ✓
10 mars ✓	10 septembre ✓
10 avril ✓	10 octobre ✓
10 mai ✓	10 novembre ✓
10 juin ✓	10 décembre ✓



\*Le médecin peut être amené à diminuer la dose, cependant, la posologie validée par l'Autorisation de Mise sur le Marché est en général de 50 mg (la dose contenue dans un stylo ou une seringue Simponi®) chaque mois.

Ce document, rédigé par un groupe d'experts médicaux, est non exhaustif. Il est édité par l'association ANDAR, association de malades, qui œuvre pour les personnes atteintes de polyarthrite rhumatoïde. N'hésitez pas à contacter votre médecin ou pharmacien pour toute question complémentaire. Pour plus d'information sur Simponi® : consultez les fiches pratiques du club des rhumatismes inflammatoires (CRI) sur le site Internet : [www.cri-net.com](http://www.cri-net.com) (notamment la fiche intitulée : « Traitements anti-TNF et suivi de tolérance »)

### Signalez vos éventuels effets indésirables !

Si vous pensez ressentir un effet indésirable lié à la prise de votre médicament, il est important d'en discuter avec votre médecin qui pourra vous indiquer comment prendre en charge cet effet indésirable ou même comment limiter le risque que cela se reproduise à nouveau.

Au-delà de la gestion de votre problème, vous avez la possibilité depuis 2009 de déclarer vous-même un effet indésirable auprès des institutions (auparavant seuls les professionnels de santé pouvaient le faire).

Déclarer soi-même un effet indésirable est une démarche citoyenne : cela contribue à une meilleure connaissance des médicaments.

C'est pourquoi, n'hésitez pas à signaler tout effet indésirable, notamment sur Internet :

[www.effet-indesirable.fr](http://www.effet-indesirable.fr)

### CARTE DE TRAITEMENT

A MONTREZ AUX PROFESSIONNELS DE SANTÉ

Nom / nom :

Prénom / surnom :

Date :

Je signale recevoir un traitement chronique

qui diminue les défenses immunitaires :

Simponi® (golimumab)

I am currently receiving a chronic treatment (golimumab)

that lowers immune defenses.

Signature :

www.jo-joint.fr - www.dz.org  
 téléchargez les fiches sur le site  
 www.jointfr.com

N° Vert 0 800 001 159

Pour vous procurer dans les pharmacies le



ANDAR  
 18 avenue de la République - 75014 Paris  
 an de république rhuma-rhuma.com  
 et de république rhuma-rhuma.com  
 le site internet sur (01) 47 47 47 47 : www.jointfr.com

Il nous est agréable de vous avoir contactés : www.jointfr.com

Bien connaître SIMPONI® pour mieux vivre son traitement

Bien connaître SIMPONI® pour mieux vivre son traitement

Bien connaître SIMPONI® pour mieux vivre son traitement

Bien connaître **SIMPONI®**  
pour mieux vivre son traitement

Bien connaître **SIMPONI®**  
pour mieux vivre son traitement

Bien connaître **SIMPONI®**  
pour mieux vivre son traitement

**ANDAR**  
149, avenue du Maine - 75014 Paris  
andar@polyarthrite-andar.org  
Un site Internet certifié HON : www.polyarthrite-andar.org  
Un forum de discussion : www.parlonsdelapc.fr



Pour vous procurer d'autres fiches appelez le

N° Vert 0 800 001 159

APRIL 2012 ET EN PLUS LA POSTE 104

Téléchargez les fiches sur le site :  
www.polyarthrite-andar.org

## Réponses aux questions les plus fréquentes

### Comment m'organiser si je dois subir une opération ?

Informez votre médecin, votre chirurgien et votre anesthésiste, si vous devez vous faire opérer car Simponi® diminue vos défenses immunitaires et augmente le risque d'infection, il faudra peut-être décaler votre intervention. En général, il est recommandé d'arrêter Simponi® et d'envisager l'intervention 4 à 10 semaines (selon le type de chirurgie) après la dernière injection (et de ne reprendre Simponi® que 2 semaines ou plus selon la cicatrisation ou l'accord du chirurgien). En cas d'intervention chirurgicale indispensable ou urgente, votre médecin peut mettre en place les mesures adéquates pour qu'elle se déroule dans les meilleures conditions.

### Puis-je me faire soigner les dents ?

Le traitement habituel d'une carie ne demande pas de précaution particulière et est possible pendant votre traitement par Simponi®. Pour un détartrage, une extraction ou la pose d'un implant, votre dentiste peut vous prescrire un traitement préventif par antibiotique. Pour les opérations dentaires plus lourdes (chirurgie), il est préférable d'arrêter Simponi® et d'envisager l'intervention au moins 4 à 10 semaines (selon le type de chirurgie) après la dernière injection.

### Puis-je me faire vacciner contre la grippe ?

Oui, les vaccins contre la grippe (tous les ans) ou contre le pneumocoque (tous les 3 à 5 ans), ainsi que la plupart des vaccins sont recommandés lorsque les défenses immunitaires sont diminuées. Les vaccins à éviter lorsque l'on prend Simponi® sont les vaccins « vivants atténués » tels que le vaccin contre la fièvre jaune, contre la tuberculose (BCG), contre la rougeole (ROR), contre la varicelle...

### Vais-je être malade pendant le traitement ?

Simponi® a pour effet de diminuer vos défenses immunitaires et vous expose à un risque accru d'infection. Respectez les règles d'hygiène courante et signalez rapidement à votre médecin tout signe d'infection (fièvre de plus de 38°, toux, diarrhées). Il pourra alors évaluer s'il faut faire des examens complémentaires et si un traitement antibiotique est nécessaire.

### Est-ce que l'injection fait mal ?

A priori non car il s'agit d'une injection peu douloureuse et que le liquide ne pique pas. Pour plus de confort, il est préférable que le liquide soit à température ambiante (sortez le dispositif d'injection du frigo 20 à 30 min avant l'injection ou réchauffez-le quelques instants dans votre main). Une réaction inflammatoire ou allergique peut se produire autour du site d'injection dans les heures/jours qui suivent. C'est pourquoi il est préférable de piquer à différents endroits pour chaque injection et si besoin d'appliquer une crème locale anti-allergique (ou une crème corticoïde) après.

### Quand va-t-on savoir si le traitement est efficace ?

L'efficacité peut prendre de quelques jours à plusieurs semaines avant de se manifester, des résultats satisfaisants sont attendus à partir du deuxième ou troisième mois de traitement. Dans l'attente des premiers effets bénéfiques, maintenez le dialogue avec votre médecin. Il peut vous prescrire un traitement antidouleur adapté en attendant l'effet maximum du traitement.

### Que dois-je faire si j'ai oublié de prendre Simponi® ?

Ne vous inquiétez pas et faites l'injection. C'est l'injection suivante qui devra peut-être être décalée en fonction du retard accumulé : si l'oubli est inférieur à 2 semaines, vous pouvez poursuivre vos injections le même jour habituel de chaque mois, mais si l'oubli est supérieur à 2 semaines, il faudra changer le jour d'injection du mois en prenant comme nouveau jour celui où vous reprenez le traitement. Il peut arriver d'oublier de prendre son médicament. Il est alors utile de réfléchir aux solutions et à la façon dont vous pouvez vous organiser pour faire en sorte que l'oubli ne se répète pas ! Il existe diverses solutions pratiques : programmer votre ordinateur ou téléphone portable pour qu'il vous rappelle le jour d'injection, cochez ce même jour sur votre agenda à l'avance, pensez à retourner à la pharmacie dès que vous avez utilisé un dispositif d'injection (pour toujours en avoir au moins en avance au frigo)... A vous de trouver ce qui vous convient le mieux !

### Pourra-t-on un jour arrêter le traitement ?

A ce jour, comme pour tous les traitements de fond, Simponi® doit être continué même lorsque les signes de la maladie ont disparu. S'il est efficace et bien toléré, il doit être poursuivi.

### Que faire en cas de rhume ? De mal de ventre ou de mal de tête ?

Pas de panique, tout le monde peut avoir une indigestion ou un mal de tête à certains moments de l'année. Par contre, signalez à votre médecin tout signe anormal qui dure plus d'une journée, d'autant plus si vous avez de la fièvre ou si vous devez réaliser une nouvelle injection. Il vous précisera la conduite à tenir : report éventuel de l'injection, mise en route d'un traitement adapté comme par exemple un antibiotique...

### Puis-je aller voir des amis dont l'enfant est malade ?

L'un des buts du traitement est de mener une vie la plus normale possible et de ne pas s'exclure de la vie sociale, même avec des personnes malades. Évitez peut-être d'embrasser une personne malade, ce qui peut tout à fait se comprendre, que l'on prenne ou pas un traitement tel que Simponi®. Par contre, si vous n'avez jamais eu la varicelle ou la rougeole (et que vous n'êtes pas vacciné

contre ces maladies), évitez tout contact avec un enfant qui en souffrirait.

### Grossesse et allaitement

Officiellement, comme pour beaucoup d'autres médicaments, par mesure de prudence, il est déconseillé d'avoir un enfant pendant le traitement (que vous soyez une femme ou un homme). Cependant, en pratique, aucun cas de malformation de fœtus n'a été rapporté et de nombreuses grossesses se sont passées correctement avec un médicament anti-TNF alpha comme Simponi®. Il est aujourd'hui admis qu'un homme peut concevoir un enfant en prenant Simponi® (pas de risque de toxicité sur les spermatozoïdes). Pour une femme, par mesure de précaution, on préfère envisager un début de grossesse après avoir arrêté Simponi® au moins deux mois et demi (10 semaines). Attention, cependant, aux éventuels autres médicaments prescrits en complément de Simponi®, comme le méthotrexate ou les anti-inflammatoires, qui ne sont pas toujours compatibles avec une grossesse, y compris chez les hommes (et qui nécessitent une contraception efficace et des durées d'arrêt plus ou moins longues avant d'envisager une grossesse). Enfin, par prudence, il est aussi déconseillé d'allaiter votre enfant pendant le traitement.

### Mon apparence physique va-t-elle changer ?

Le traitement n'a aucun impact sur votre physique ou votre poids et n'entraîne pas de perte de cheveux.

### Puis-je voyager pendant mon traitement ?

Si votre médecin ne s'y oppose pas, vous pouvez voyager y compris à l'étranger. Pensez à prendre avec vous vos ordonnances, une quantité suffisante de médicaments, ainsi qu'une trousse de secours contenant de quoi désinfecter d'éventuelles blessures. Il est formellement contre-indiqué de se faire vacciner contre la fièvre jaune, obligatoire pour se rendre dans certains pays, ce qui peut limiter les destinations de voyage. Renseignez-vous auprès de votre médecin, au minimum 3 à 4 mois avant votre départ pour avoir le temps de programmer les vaccinations. Enfin, pensez à renforcer les règles d'hygiène dans les pays peu développés (éviter les aliments crus, se laver les mains, préférer l'eau en bouteille...) pour diminuer les risques d'infection. Si vous voyagez en avion, lors de l'enregistrement, demandez l'autorisation de conserver avec vous, en cabine, le médicament contenu dans un sac isotherme et qui sera remis à l'hôtesse. D'une manière générale, il est obligatoire de maintenir le médicament à une température entre +2°C et +8°C lors de vos déplacements.

L'Andar remercie les docteurs Laure Gossez, Laurent Gange et Théo Pham pour leur participation bénévole à la rédaction de cette notice.



Médiation de communication : B&B - auteur : Genevieve Gauthier - Directeur Scientifique / Illustration : Laura Soubrier / Impression : ISMA - avril 2012

# Bien connaître ENBREL® pour mieux vivre son traitement

## Les points clés à retenir :

- 1 Signalez à votre médecin toute fièvre supérieure à 38°C ou tout autre signe d'infection (rhume, infection urinaire, boutons sur la peau, perte de poids). Vos défenses immunitaires étant affaiblies, une infection doit être rapidement traitée pour éviter toute complication.
- 2 Informez votre médecin en cas d'intervention chirurgicale ou dentaire afin d'éviter à aussi des complications infectieuses.
- 3 N'arrêtez pas brutalement votre traitement par cortisone et ne diminuez pas de vous-même les doses de vos autres traitements « de fond » prescrits par votre médecin contre la polyarthrite rhumatoïde (PR), comme le méthotrexate.
- 4 Enbrel® est un traitement indiqué contre la PR, y compris chez les personnes ayant déjà reçu d'autres traitements (méthotrexate, autres biothérapies).
- 5 Informez votre médecin ou pharmacien que vous êtes traité(e) par Enbrel® avant de démarrer un nouveau traitement afin de s'assurer de leur compatibilité.
- 6 Prenez immédiatement contact avec votre médecin en cas d'effets indésirables inhabituels comme une gêne respiratoire ou des signes d'allergie de la peau (boutons, urticaire).
- 7 Conservez le médicament au réfrigérateur entre +2°C et +8°C hors de portée des enfants.

### Qu'est-ce que Enbrel® ?

Enbrel®, aussi appelé étanercept, est un médicament utilisé contre la polyarthrite rhumatoïde. Il fait partie des traitements dits « de fond » ou « anti-PR » car son action est ciblée contre les mécanismes de la PR. Il peut être associé à des traitements dits « symptomatiques » (et/ou « de confort »), comme les médicaments anti-inflammatoires ou les anti-douleurs. Pour plus d'efficacité, Enbrel® est souvent prescrit avec un autre médicament anti PR comme le méthotrexate.

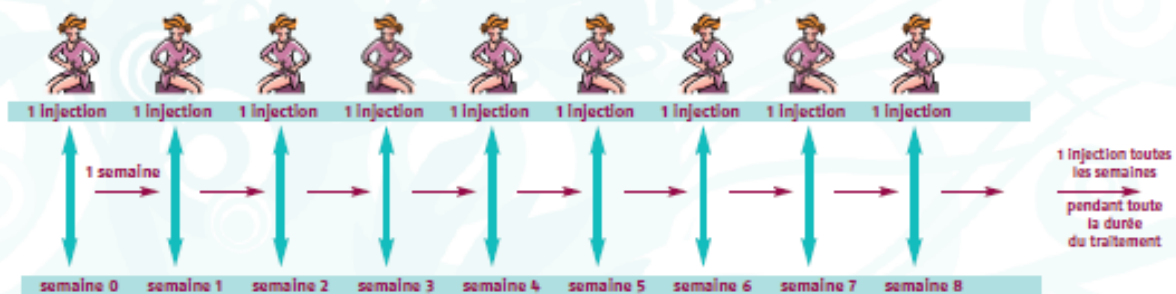
### Comment agit Enbrel® ?

Enbrel® fait partie de la famille des médicaments anti-PR appelée « biothérapie ». Les biothérapies ont pour effet d'agir de manière ciblée contre certaines substances ou cellules impliquées dans le dérèglement des défenses immunitaires et l'inflammation chronique des articulations. L'action d'Enbrel® est ciblée contre une catégorie de molécules (TNF $\alpha$ ) qui sont particulièrement surexprimées dans la PR.

### Enbrel® en pratique :

Le médicament se présente sous la forme d'un liquide contenu dans une seringue (Enbrel®) ou « stylo d'injection » pré rempli (Enbrel Mylic®). L'aiguille fine permet d'injecter Enbrel® dans un pli de peau (on parle d'injection sous-cutanée). Les injections ont lieu une fois par semaine en général, et vous pourrez choisir de les réaliser vous-même, le jour qui vous convient le mieux. La poursuite du traitement doit être évaluée par votre médecin après 10 à 12 semaines, c'est-à-dire après 11 à 13 injections.

### Rythme d'injections sur 2 mois (pratique d'usage)\*



\* Le médecin peut être amené à modifier la dose, cependant la posologie validée par l'Autorisation de Mise sur le Marché est une injection de 50mg une fois par semaine ou une injection de 25mg deux fois par semaine.

Ce document rédigé par un groupe d'experts, est non exhaustif, il est édité par l'Association Andar, association de malades, qui œuvre pour les personnes atteintes de polyarthrite rhumatoïde. N'hésitez pas à contacter votre médecin ou pharmacien pour toute question complémentaire. Pour plus d'information sur Enbrel® :

Consultez la fiche pratique consacrée aux anti-TNF $\alpha$ , du Club des Rhumatismes et Inflammations (CRI) sur le site internet : [www.cri-net.com](http://www.cri-net.com)

#### CARTE DE TRAITEMENT

À MONTRER AUX PROFESSIONNELS DE SANTÉ

Nom / name : \_\_\_\_\_ I am currently receiving a chronic treatment  
 Prénom / surname : \_\_\_\_\_ (etanercept) that lowers immune defenses.  
 Date : \_\_\_\_\_  
 Je signale recevoir un traitement chronique qui diminue les défenses immunitaires :  
 Enbrel® (étanercept). Signature : \_\_\_\_\_

www.joindre-ander.org  
 téléchargez les fiches sur le site

N° Vert 0 800 001 159

Pour vous procurer dans les pharmacies



A N O A R  
 19, avenue de Malre - 75008 Paris  
 Le site internet est le site : [www.joindre-ander.org](http://www.joindre-ander.org)  
 Un forum de discussion : [www.joindre-ander.org](http://www.joindre-ander.org)

Bien connaître ENBREL® pour mieux vivre son traitement

Bien connaître **ENBREL®**  
pour mieux vivre son traitement

Bien connaître **ENBREL®**  
pour mieux vivre son traitement

Bien connaître **ENBREL®**  
pour mieux vivre son traitement

ANDAR  
149, avenue du Maine • 75014 Paris  
andar@polyarthrite-andar.org  
Un site Internet certifié HON : www.polyarthrite-andar.org  
Un forum de discussion : www.parlonsdelapr.fr



Pour vous procurer d'autres fiches appelez le

N° Vert 0 800 001 159

APPEL GRATUIT DEPUIS LA POSTE-FIXE

Téléchargez les fiches sur le site :  
www.polyarthrite-andar.org

## Réponses aux questions les plus fréquentes

### Comment m'organiser si je dois subir une opération ?

Informez votre médecin si vous devez vous faire opérer car Enbrel® diminue vos défenses immunitaires. Il pourra peut-être décider de décaler l'intervention ou d'arrêter Enbrel® au moins deux semaines avant l'opération. En cas d'intervention chirurgicale urgente, votre médecin peut mettre en place les mesures adéquates pour qu'elle se déroule dans les meilleures conditions. Dans tous les cas, Enbrel® ne sera repris qu'après cicatrisation complète et en l'absence d'infection.

### Puis-je me faire soigner les dents ?

Le traitement habituel d'une carie ou un détartrage ne demandent pas de précautions particulières et restent possible pendant votre traitement par Enbrel®. Pour les opérations dentaires à risque infectieux (pose d'un implant, extraction, abcès...), il est recommandé d'arrêter Enbrel® 2 semaines avant l'intervention. Dans tous les cas de figure, votre médecin peut vous prescrire un traitement préventif par antibiotiques.

### Puis-je me faire vacciner ?

Oui, les vaccins contre la grippe (tous les ans) ou le pneumocoque (tous les 3 à 5 ans), ainsi que la plupart des vaccins sont recommandés lorsque vos défenses immunitaires sont diminuées. Les vaccins à éviter lorsque l'on prend Enbrel® sont les vaccins « vivants atténués » tels que le vaccin contre la fièvre jaune, contre la tuberculose (BCG), contre la rougeole (ROR), contre la varicelle et contre la poliomyélite (par voie orale).

### Comment apprendre à réaliser soi-même l'injection ?

L'injection est facile. Elle nécessite une simple désinfection de la peau sur la zone d'injection. Enbrel® se présente sous la forme d'une seringue ou d'un « stylo d'injection » pré rempli. Pensez à sortir le médicament du réfrigérateur un quart d'heure avant l'injection pour le ramener à température ambiante. Les premières injections peuvent être réalisées par une infirmière ou votre médecin. Il existe également des documents pour vous expliquer les différentes étapes de l'injection qui vous guideront si vous choisissez de réaliser vous-même les injections.

### Qui peut renouveler mon ordonnance ?

Votre première prescription de médicament a été faite par un médecin à l'hôpital. Par la suite, vous pourrez renouveler votre ordonnance auprès de votre rhumatologue habituel et chercher votre traitement en pharmacie. Cependant, une fois par an, vous devrez revoir un médecin en consultation hospitalière pour le renouvellement obligatoire de l'ordonnance d'exception.

### Mon apparence physique va-t-elle changer ?

Le traitement n'aura aucun impact sur votre physique, et n'entraînera pas, par exemple de perte de cheveux.

### Quand va-t-on savoir si le traitement est efficace ?

L'efficacité du traitement peut prendre plusieurs semaines avant de se manifester, le maximum est attendu, en fonction des personnes, autour de la douzième semaine de traitement. Dans l'attente des premiers effets bénéfiques, maintenez le dialogue avec votre médecin. Il peut vous prescrire un traitement anti-douleur adapté en attendant l'effet maximum du traitement.

### Que dois-je faire si j'ai oublié de prendre Enbrel® ?

Ne vous inquiétez pas. Si vous avez oublié depuis moins de trois jours, faites votre injection. Si vous avez plus de trois jours de retard, ne faites pas l'injection. Ensuite reprenez le rythme aux dates prévues initialement. En cas de doute, demandez conseil à votre rhumatologue ou à votre pharmacien.

### Puis-je m'exposer au soleil ?

L'exposition au soleil n'est pas contre-indiquée, il vous suffit d'appliquer les mêmes règles de protection qui s'adressent à tout le monde. Cependant une surveillance dermatologique régulière est conseillée.

### Que faire en cas de rhume, de mal de ventre ou de mal de tête ?

Pas de panique, tout le monde peut être malade à certains moments de l'année à la suite d'une indigestion ou avoir un mal de tête. Par contre, signalez à votre médecin tout signe anormal qui dure plus d'une journée d'autant plus si vous avez de la fièvre. Un traitement adapté pourra alors être prescrit par votre médecin, par exemple un antibiotique.

### Grossesse et allaitement

Comme pour beaucoup d'autres médicaments, par mesure de prudence, il est déconseillé, surtout pour les femmes d'avoir un enfant pendant le traitement. Utilisez des moyens contraceptifs efficaces pendant la durée du traitement. Si vous désirez avoir un enfant, parlez-en à votre médecin. D'autre part, certains médicaments prescrits contre la PR, comme le méthotrexate ou les anti-inflammatoires, ne sont pas toujours compatibles avec une grossesse. Par prudence, le traitement sera suspendu, pendant le temps de l'allaitement.

### Puis-je consommer de l'alcool ?

Oui, vous pouvez consommer de l'alcool en respectant les conseils de modération habituels.

### Pourra-t-on un jour arrêter le traitement ?

A ce jour, comme pour tous les traitements de fond, Enbrel® doit être continué même lorsque les signes de la maladie ont disparu. S'il est efficace et bien toléré, il doit être poursuivi.

### Est-ce que je peux conduire pendant mon traitement ?

Sauf contre-indication de votre médecin, la conduite de votre véhicule est possible. Le médicament n'entraîne pas de troubles de la concentration et n'affecte pas l'aptitude à la conduite.

### Puis-je voyager pendant mon traitement ?

Vous pouvez voyager y compris à l'étranger. Pensez à prendre avec vous vos ordonnances (si possibles traduites en anglais), une quantité suffisante de médicaments, ainsi qu'une trousse de secours contenant de quoi désinfecter d'éventuelles blessures. Il est formellement contre-indiqué de se faire vacciner contre la fièvre jaune, obligatoire pour se rendre dans certains pays, ce qui peut limiter les destinations de voyage. Renseignez vous auprès de votre médecin au minimum 3 à 4 mois avant votre départ pour avoir le temps de programmer les vaccinations. Enfin, pensez à renforcer les règles d'hygiène dans les pays peu développés (éviter les aliments crus, se laver les mains, prêter l'eau en bouteille...) pour diminuer les risques d'infection. Si vous voyagez en avion, demandez l'autorisation de conserver avec vous, en cabine, le médicament contenu dans un sac isotherme et qui sera remis à l'hôtesse. D'une manière générale, il est recommandé de maintenir le médicament à une température entre +2°C et +8°C lors de vos déplacements.

### Vais-je être malade ?

Enbrel® a pour effet de diminuer vos défenses immunitaires et vous expose à un risque accru d'infection. Respectez les règles d'hygiène courante et signalez rapidement à votre médecin tout signe d'infection (fièvre de plus de 38°C, toux, diarrhées, perte de poids.)

L'Andar remercie les docteurs Laure Gossez, Thao Pham, Sandrine Jeusse-Joulin et Laurent George pour leur participation bienveillante à la rédaction de cette notice.



# SIGNATURES

---

VU, LE PRESIDENT DU JURY

CAEN, LE

VU, LE DIRECTEUR DE LA FACULTE  
DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES  
CAEN , LE

L'université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses et mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

## **TITRE**

LES ANTI-TNF $\alpha$  : CREATION ET MISE EN PLACE D'UN ENTRETIEN PHARMACEUTIQUE A L'OFFICINE

---

### **Résumé**

Les anti-TNF $\alpha$  sont des biomédicaments utilisés dans le traitement de pathologies inflammatoires chroniques telles que le psoriasis, la maladie de Crohn ou encore la polyarthrite rhumatoïde. Plusieurs molécules sont actuellement disponibles en pharmacie de ville, c'est notamment le cas d'anticorps monoclonaux tels que l'adalimumab, du certolizumab pegol et du golimumab, ou de l'éтанercept, une protéine de fusion. Ce travail a permis d'élaborer une grille d'entretien à destination du pharmacien, servant de support dans la mise en place d'un entretien pharmaceutique à l'officine. Comme l'indique la convention nationale des pharmaciens de 2012, ces entretiens pharmaceutiques visent à assurer la prise en charge personnalisée et optimale du patient, dans le but de garantir les meilleures conditions d'initiation, de suivi, d'observance et d'évaluation chez les patients utilisant ces médicaments de façon chronique.

---

## **TITLE**

ANTI-TNF $\alpha$  : CREATING AND IMPLEMENTING A PHARMACEUTICAL INTERVIEW IN THE DISPENSARY

---

### **Summary**

Anti-TNF $\alpha$  are biodrugs used for treating chronic inflammatory diseases such as psoriasis, Crohn's disease and rheumatoid arthritis. Different molecules are currently available in retail pharmacies, e.g. monoclonal antibodies such as adalimumab, certolizumab pegol and golimumab, as well as the etanercept fusion protein. Through this work, an interview grid to be used by pharmacists has been set up to serve as an aid for pharmaceutical interviews in the pharmacy. As indicated in the national convention of pharmacists from 2012, these pharmaceutical interviews are meant to ensure a personalized and optimum management of patients in order to guarantee the best conditions for treatment initiation, follow-up, compliance and assessment in patients taking these drugs on a chronic pattern.

---

### **Mots-clés**

Anti-TNF $\alpha$  – entretien pharmaceutique – psoriasis – maladie de Crohn – polyarthrite rhumatoïde