

U.F.R DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2021

Thèse n°127

THESE POUR L'OBTENTION DU
DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Par TURQUOIS Hélène

Née le 30 juin 1997 à Bordeaux

Le 22 octobre 2021

**LES BIOTHERAPIES IMMUNOSUPPRESSIVES DANS LES
MALADIES INFLAMMATOIRES : ENQUETE AUPRES DES
PHARMACIENS D'OFFICINE DE NOUVELLE-AQUITAINE**

Sous la direction du Docteur Jeremy CHAMBORD

Membres du jury :

Mme Maria Mamani Matsuda

Présidente du jury

Mr Jeremy Chambord

Directeur de thèse

Mme Sarah Djabarouti

Membre du jury

Mme Pauline Bertrand

Membre du jury

Remerciements

Je tiens à remercier monsieur Jeremy CHAMBORD pour avoir accepté de diriger cette thèse. Merci pour vos conseils, votre disponibilité et vos remarques pertinentes que vous avez apporté pour que cette thèse soit la plus complète possible.

Merci à madame Maria MAMANI-MATSUDA d'avoir accepté de présider mon jury.

Merci à madame Sarah DJABAROUTI d'avoir accepté de faire partie de mon jury.

Merci à madame Pauline BERTRAND d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse et de m'avoir accueilli dans votre pharmacie pendant ces quelques mois de stage.

Je tiens à remercier le professeur Julien SENESCHAL, le docteur Gauthier PELLET et le docteur Nadia MEHSEN-CETRE d'avoir accepté de me recevoir et d'avoir répondu à mes questions concernant les parcours de soins des patients.

Merci à mes parents pour votre soutien sans faille depuis le début et particulièrement pendant mon année de PACES. Merci d'avoir cru en moi et de m'avoir toujours soutenue dans les choix que j'ai pu faire au cours de ces années d'études. Merci pour ces années d'organisation et de logistique, vous avez tout fait pendant 6 ans pour que je n'ai à m'occuper que de mes études. Vous m'avez donné la chance de réussir. Merci pour tout.

Merci à mon petit frère, Julien, ça n'a pas toujours été facile de faire respecter le silence dans la maison pendant les révisions, surtout en PACES mais tu as su te montrer très compréhensif. Merci d'avoir été là, en espérant te voir piloter bientôt et être la première à monter avec toi en avion.

Merci à ma famille pour votre soutien tout au long de mes études. Je suis très heureuse de pouvoir partager cet aboutissement avec vous.

Merci à mes amis de pharma et particulièrement à Anouk et à Amélie, merci de m'avoir accompagnée dans les bons comme dans les mauvais moments, de m'avoir consolée et de m'avoir fait rire.

Merci à ma belle-famille, Catherine, Christophe, Marine et Noël de m'avoir si bien accueilli parmi vous.

Merci à toi, Paul, mon amour, d'être présent tous les jours, tu as été d'un soutien inconditionnel ces derniers mois. Merci d'être une oreille si attentive quand je doute. Merci d'être toi, d'être drôle et maladroit, je mesure chaque jour la chance que j'ai de t'avoir à mes côtés.

Table des matières

Remerciements.....	2
Introduction.....	10
I. Les biothérapies immunosuppressives dans les maladies inflammatoires.....	12
A. Les maladies inflammatoires les plus fréquemment rencontrées à l'officine.....	12
1. Le psoriasis.....	12
1.1. Physiopathologie.....	12
1.2. Les signes cliniques.....	13
1.3. Les traitements.....	14
2. La polyarthrite rhumatoïde.....	15
2.1 Physiopathologie.....	16
2.2 Les signes cliniques.....	16
2.3 Les traitements.....	18
3. Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI).....	20
3.1 Physiopathologie.....	20
3.2 Les signes cliniques.....	21
3.3 Les traitements.....	22
B. Généralités sur les anticorps monoclonaux et les protéines de fusion.....	24
1. Les anticorps monoclonaux.....	24
2. Les protéines de fusion.....	24
C. Les différentes familles et mécanismes d'actions des biothérapies immunosuppressives utilisées dans les pathologies auto-immunes.....	25
1. Les biomédicaments ciblant le TNF α	25
2. Les biomédicaments ciblant l'interleukine-6.....	27
3. Les biomédicaments ciblant l'interleukine-1.....	28
4. Les biomédicaments ciblant l'interleukine-17.....	29
5. Les biomédicaments ciblant l'interleukine-12 et l'interleukine-23.....	30
6. Les biomédicaments ciblant le CD80/CD86.....	31
7. Les biomédicaments ciblant l'intégrine $\alpha 4\beta 7$	32
8. Les biomédicaments ciblant le CD20.....	32

D.	Les biothérapies et biosimilaires : fabrication et réglementation.....	33
1.	Mode de production et définition du biosimilaire.....	33
2.	Quelques données économiques sur les biothérapies immunosuppressives	35
3.	Prescription et réglementation des biothérapies.....	37
1.	Prescription des biothérapies.....	37
2.	Dispensation des biothérapies.....	37
II.	Initiation d'une biothérapie immunosuppressive : de la prescription à l'accompagnement du patient au CHU de Bordeaux.....	38
A.	Prérequis à l'instauration d'une biothérapie immunosuppressive.....	38
1.	La recherche d'infections actives ou latentes.....	38
2.	La recherche de néoplasie.....	39
3.	La recherche d'anomalies du bilan biologique et de grossesse.....	40
4.	Autres examens.....	41
B.	Instauration d'un traitement par biothérapie immunosuppressive au CHU de Bordeaux.....	42
1.	Parcours d'un patient atteint de polyarthrite rhumatoïde au CHU de Bordeaux...	43
2.	Parcours d'un patient atteint de MICI au CHU de Bordeaux.....	44
3.	Parcours d'un patient atteint de psoriasis au CHU de Bordeaux.....	45
C.	Risques et conseils liés aux biothérapies immunosuppressives.....	47
1.	Le risque infectieux et les conseils associés.....	47
2.	Le risque de néoplasie et les conseils associés.....	49
3.	Les modalités d'administration et de conservation.....	49
3.1	Les signes cutanés.....	49
3.2	La conservation du traitement.....	50
4.	Grossesse et allaitement.....	51
5.	Conseils hygiéno-diététiques.....	53
6.	Automédication.....	53
7.	Interactions médicamenteuses.....	53
III.	Enquête auprès des pharmaciens d'officine de Nouvelle-Aquitaine sur les biothérapies immunosuppressives.....	54
A.	Contexte.....	54
B.	Objectifs de l'étude.....	54
C.	Matériel et méthode.....	55

1. Le questionnaire.....	55
2. Statistiques.....	56
D. Résultats.....	56
1. Données démographiques.....	56
2. Les biothérapies.....	58
3. Connaissances et besoins.....	59
E. Discussion.....	65
1. Les biothérapies.....	65
2. Connaissances et besoins.....	66
F. Limites et biais.....	67
IV. Conclusion.....	68
Bibliographie.....	69
Annexes.....	73
Annexe 1.....	73
Annexe 2.....	74
Annexe 3.....	75
Annexe 4.....	79
Annexe 5.....	81
Serment de Galien.....	83

Table des figures

Figure 1 : Schéma illustrant le mécanisme physiopathologique du psoriasis

Figure 2 : Différentes formes de psoriasis, à gauche le psoriasis en plaque et à droite le psoriasis en goutte

Figure 3 : Stratégie thérapeutique de prise en charge du psoriasis

Figure 4 : Schéma illustrant l'usure du cartilage osseux dans la polyarthrite rhumatoïde

Figure 5 : Radiographie montrant la déformation des articulations au niveau des mains dans la polyarthrite rhumatoïde

Figure 6 : Stratégie thérapeutique dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde

Figure 7 : Topographie et manifestations cliniques dans la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH)

Figure 8 : Stratégie thérapeutique de prise en charge de la maladie de Crohn

Figure 9 : Stratégie thérapeutique de prise en charge de la rectocolite hémorragique

Figure 10 : Schéma de l'organisation d'un anticorps

Figure 11 : Schéma de l'organisation structurelle des anticorps anti-TNF α

Figure 12 : Schéma de l'organisation structurelle de l'étanercept (protéine de fusion)

Figure 13 : Schéma du mode d'action des anticorps et protéine de fusion anti-TNF α

Figure 14 : Schéma illustrant le mode d'action du tocilizumab

Figure 15 : Schéma illustrant le mode d'action de l'anakinra

Figure 16 : Schéma illustrant les anticorps monoclonaux anti-IL-17 et leurs cibles

Figure 17 : Schéma illustrant le mode d'action de l'ustékinumab

Figure 18 : Schéma illustrant le mode d'action de l'abatcept

Figure 19 : Les principales étapes de la fabrication d'une biothérapie

Figure 20 : Les différents sites possibles d'injection d'une biothérapie

Figure 21 : Carte représentant les départements de la région Nouvelle-Aquitaine

Figure 22 : Répartition des répondants par profession

Figure 23 : Répartition des effectifs en fonction de l'ancienneté d'exercice

Figure 24 : Pourcentage d'effectif par département toutes professions confondues

Figure 25 : Familles de biothérapies dispensées au moins une fois par mois dans les officines des personnes interrogées

Figure 26 : Nombre de dispensation de biothérapies par mois

Figure 27 : Répartition par profession des personnes ayant répondu à la question « rencontrez-vous des difficultés ? »

Figure 28 : Répartition par années d'ancienneté des pharmaciens ayant des difficultés au moment de la dispensation

Figure 29 : Les différentes causes des difficultés rencontrées au moment de la dispensation des biothérapies immunosuppressives

Figure 30 : Les différentes causes des difficultés rencontrées chez les étudiants et les pharmaciens en fonction du nombre d'année d'exercice

Figure 31 : Autoévaluation du niveau de connaissance sur les biothérapies immunosuppressives

Figure 32 : Répartition des notes par profession

Figure 33 : Sujets sur lesquels les répondants n'étaient pas à l'aise concernant les biothérapies

Figure 34 : Différents conseils donnés lors de la dispensation d'une biothérapie

Figure 35 : Modalités de formation souhaitées par les équipes officinales

Table des tableaux

Tableau 1 : Les biothérapies utilisées dans le psoriasis

Tableau 2 : Les biothérapies utilisées dans la polyarthrite rhumatoïde

Tableau 3 : Les anticorps monoclonaux utilisés dans les MICI

Tableau 4 : Les biomédicaments anti-TNF α et leurs indications

Tableau 5 : Les anticorps monoclonaux anti-IL-23 et leurs indications

Tableau 6 : Comparaison médicament générique versus biosimilaire

Tableau 7 : Les 10 médicaments ayant le chiffre d'affaires le plus important en officine en 2020

Tableau 8 : Evolution du marché des biothérapies entre 2019 et 2020

Tableau 9 : Comparaison de l'évolution du marché des biosimilaires entre l'officine et l'hôpital de 2009 à 2020

Tableau 10 : Comparaison HUMIRA® et ses biosimilaires en ville

Tableau 11 : Effets indésirables les plus fréquents des biothérapies immunosuppressives en fonction de leur cible

Tableau 12 : Liste des vaccins vivants atténués viraux et bactériens

Tableau 13 : Calendrier simplifié des vaccinations 2021 en population générale

Tableau 14 : Les biothérapies et leur utilisation pendant la grossesse

Tableau 15 : Les biothérapies et leur utilisation pendant l'allaitement

Tableau 16 : Quartiles et médianes des notes répartis par années d'ancienneté

Table des abréviations

MICI : Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin

HLA : Human Leucocyte Antigen

TNF : Tumor Necrosis Factor

IL : InterLeukine

PASI : Psoriasis Area and Severity Index

DLQI : Dermatology Life Quality Index

PUVA thérapie : thérapie par UVA

PR : Polyarthrite rhumatoïde

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CRP : Protéine C-Réactive

FR : Facteur rhumatoïde

ACPA : Anticorps anti-peptides citrullinés

MC : Maladie de Crohn

RCH : Rectocolite hémorragique

PAMP : Pathogen Associated Molecular Patterns

IFN : Interferon

TACE : Tumor necrosis factor Alpha Converting Enzyme

IgG : Immunoglobuline de type G

Lth : Lymphocyte T Helper

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

VHB : Virus de l'Hépatite B

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

EBV : Epstein Barr Virus

CMV : Cytomégalovirus

VZV : Virus Zona-Varicelle

HPV : Human Papilloma Virus

β -HCG : Hormone Chorionique Gonadotrope de type β

ADN : Acide Désoxyribonucléique

CYP : Cytochrome

QCM : Questionnaire à Choix Multiple

DPC : Développement Professionnel Continu

Introduction

Le système immunitaire est formé de cellules, de tissus, d'organes et de divers médiateurs. Ces différents constituants communiquent entre eux par contact direct ou par le biais de signaux. Leur rôle est de défendre l'organisme contre des agents étrangers, notamment infectieux, qui pourraient nuire à son bon fonctionnement. La réponse immunitaire se met en place lorsque le système immunitaire reçoit des signaux de danger. Cette réponse est d'abord innée, donc non spécifique de l'agent pathogène, immédiate et non adaptative. Elle permet de défendre l'organisme en attendant que l'immunité adaptative, spécifique du pathogène, se mette en place et l'élimine. Le pathogène peut être un virus, une bactérie, un champignon ou des cellules cancéreuses (1). Ces agents étrangers contiennent des molécules, appelées antigènes, identifiables par le système immunitaire. L'antigène peut se trouver à la surface ou à l'intérieur d'une cellule. Les cellules du corps humain possèdent également des antigènes. En temps normal, le système immunitaire ne réagit qu'aux antigènes des agents pathogènes ou dangereux et non à ceux de ses propres tissus. Parfois, un dysfonctionnement le pousse à interpréter ses propres tissus comme étant étranger et à produire des anticorps, appelés auto-anticorps, qui ciblent et attaquent spécifiquement ses tissus. C'est ce que l'on appelle une réaction auto-immune. Elle provoque une inflammation et des lésions au niveau des tissus ciblés. Selon l'emplacement des lésions, différentes maladies peuvent s'exprimer.

Ces maladies sont appelées maladies auto-immunes ou inflammatoires. Les maladies auto-immunes font intervenir majoritairement l'immunité adaptative (anticorps) tandis que les maladies inflammatoires concernent majoritairement l'immunité innée (macrophages, neutrophiles). Elles touchent 5 à 8% de la population mondiale et 8 personnes sur 10 sont des femmes (2).

Il existe de nombreuses maladies auto-immunes ou inflammatoires mais nous avons choisi de nous concentrer sur celles qui sont les plus fréquemment rencontrées à l'officine : le psoriasis, la polyarthrite rhumatoïde et les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique).

Les traitements actuels de ces quatre pathologies ont pour objectif de diminuer la réponse immunitaire et l'inflammation afin de limiter les conséquences des atteintes cellulaires ou tissulaires. Il existe plusieurs types de traitements et de médicaments. Premièrement les traitements avec des médicaments dits « classiques » issus de la synthèse chimique parmi lesquels on retrouve certains immunosuppresseurs (la ciclosporine, le tacrolimus, l'évérolimus...) et des anti-inflammatoires (les glucocorticoïdes, la méسالazine...).

Il existe aussi d'autres types de traitement comme les biothérapies. Ce terme regroupe les thérapies géniques, les anticorps monoclonaux et protéines thérapeutiques, les vaccins et les thérapies cellulaires et tissulaires. Ces traitements permettent de diminuer voire de faire disparaître les symptômes liés à ces pathologies. Cependant, il existe des risques de toxicités et de complications, c'est pourquoi un suivi régulier par les professionnels de santé en ville et à l'hôpital est primordial. Ce suivi passe notamment par la réalisation d'entretiens pharmaceutiques pour permettre au patient de mieux connaître sa pathologie et son traitement.

Dans le cadre de cette thèse, nous aborderons les anticorps monoclonaux et protéines thérapeutiques, disponibles en officine, et utilisés dans le psoriasis, la polyarthrite rhumatoïde et les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). L'objectif de ce travail est d'évaluer les connaissances et les besoins des pharmaciens d'officine de Nouvelle-Aquitaine et d'élaborer une fiche regroupant les principaux conseils sur les biothérapies immunosuppressives.

Dans une première partie nous présenterons les maladies inflammatoires ou auto-immunes et les biothérapies immunosuppressives associées.

Dans une deuxième partie nous aborderons le parcours de soin du patient à l'hôpital puis en ville avec les conseils qui peuvent être dispensés par le pharmacien d'officine.

Enfin, nous exposerons les résultats de l'étude réalisée auprès des pharmaciens d'officine de Nouvelle-Aquitaine.

I. Les biothérapies immunosuppressives dans les maladies inflammatoires

A. Les maladies inflammatoires les plus fréquemment rencontrées à l'officine

1. Le psoriasis

Le psoriasis est une dermatose érythémato-squameuse, d'évolution chronique et non contagieuse. Il est caractérisé par un renouvellement épidermique accéléré avec une prolifération anormale des kératinocytes. Cette pathologie affecte 1 à 5% de la population mondiale. Ses pics de fréquence d'apparition ont lieu entre 16 et 22 ans et entre 57 et 60 ans (3). L'origine de la maladie est inconnue, il existe cependant une prédisposition génétique. Plusieurs gènes de susceptibilité ont d'ailleurs été identifiés codant pour le système HLA, les lymphocytes T ou les interleukines 17 et 22. Souvent bénin, le psoriasis peut malgré tout avoir un retentissement important sur la vie sociale, surtout chez les enfants lorsque la pathologie est incomprise ou mal traitée.

1.1 Physiopathologie

Le psoriasis est dû à un dérèglement du système immunitaire ce qui entraîne une inflammation chronique et exagérée de la peau et une surproduction de kératinocytes (4).

L'anomalie à l'origine du psoriasis touche les kératinocytes qui sont plus sensibles aux facteurs environnementaux que des kératinocytes normaux. Ces facteurs environnementaux peuvent être d'origine physique (traumatismes), chimique (neuromédiateurs pro-inflammatoires libérés par le stress ou des chocs émotionnels), bactériens (microbiote cutané) ou médicamenteux.

Trois types cellulaires participent à la formation des lésions du psoriasis : les kératinocytes, les cellules dendritiques et les lymphocytes T activés. Premièrement, les stimuli environnementaux activent les kératinocytes qui sensibilisent à leur tour les cellules dendritiques cutanées. Ces dernières induisent la différenciation des lymphocytes T naïfs présents dans la peau en lymphocytes Th1 et Th17. Il en résulte une forte production de cytokines pro-inflammatoires (TNF α , IL-17, IL-22, IL-23). Cet environnement inflammatoire favorise le renouvellement accéléré des kératinocytes qui passent de 3 semaines habituellement à 3 jours. Il y a alors une accumulation de kératinocytes immatures à la surface de la peau aboutissant à une hyperkératose. En parallèle, ces molécules inflammatoires permettent l'angiogenèse et le recrutement de leucocytes dans l'épiderme ce qui perpétue l'activation des kératinocytes qui continuent de proliférer (Figure 1) (5).

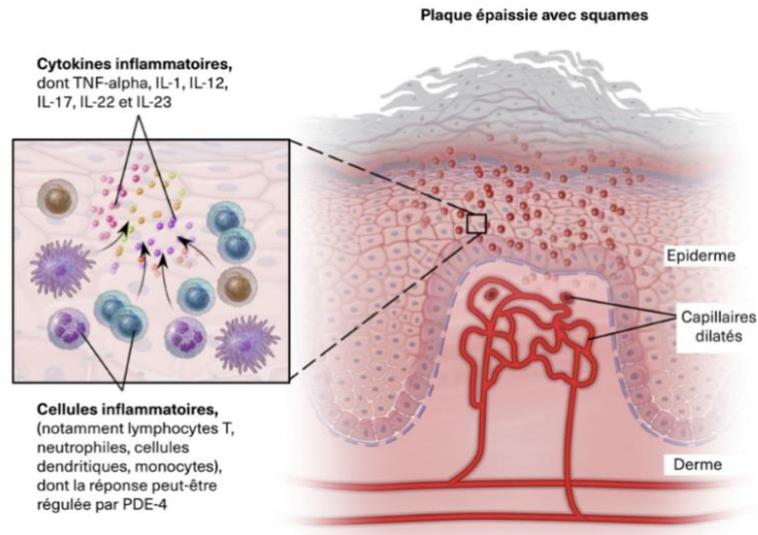


Figure 1 : Schéma illustrant le mécanisme physiopathologique du psoriasis (6)

1.2 Les signes cliniques

La lésion élémentaire est une papule érythémato-squameuse bien limitée, arrondie, ovale ou polycyclique. La couche squameuse superficielle blanchâtre peut être très épaisse ou au contraire, partiellement décapée par le traitement. La taille des lésions est variable : en plaque, nummulaire ou en goutte (Figure 2). Il existe des formes graves comme le psoriasis érythrodermique qui atteint plus de 90% des téguments (3).

Les rhumatismes psoriasiques, quant à eux, font partie des spondylarthropathies et sont à différencier des autres pathologies inflammatoires rhumatismales comme la polyarthrite rhumatoïde.

La localisation des lésions est variable, cependant elles sont surtout présentes dans les zones exposées aux frottements et aux traumatismes physiques : les coudes, les jambes et genoux, le cuir chevelu, les ongles, les paumes des mains et les plantes des pieds (3).



Figure 2 : Différentes formes de psoriasis, à gauche le psoriasis en plaque et à droite le psoriasis en goutte (7)

1.3 Les traitements

Pour évaluer le psoriasis et ainsi choisir un traitement adapté, il existe plusieurs outils :

- La gravité du psoriasis s'évalue par la surface corporelle atteinte et le score PASI (Psoriasis Area and Severity Index).
- L'altération de la qualité de vie est également évaluée par des scores, le plus utilisé étant le « DLQI » (Dermatology Life Quality Index) allant de 0 à 30. Un psoriasis est considéré comme sévère si le DLQI est supérieur à 10.
- Lorsque la surface corporelle atteinte est supérieure à 10% et/ou que le score PASI est supérieur à 10, on considère que le psoriasis est modéré à sévère (3).

Il existe des traitements locaux, surtout représentés par les dermocorticoïdes, les analogues de la vitamine D3 ou leur association.

Les dermocorticoïdes peuvent être utilisés sous plusieurs formes galéniques selon la localisation des lésions. Ils sont répartis en plusieurs classes en fonction de leur activité (de la classe 1 : très forte à la classe 4 : faible).

Les analogues de la vitamine D3 (calcipotriol, calcitriol) sont utilisés seuls ou en association avec les dermocorticoïdes.

Dans les traitements locaux, on retrouve aussi la photothérapie dont il existe plusieurs formes : la PUVA thérapie et la photothérapie UVB à spectre étroit.

Pour les traitements généraux, on peut utiliser :

- Des dérivés de la vitamine A comme l'acitrétine
- Des immunosuppresseurs comme le méthotrexate ou la ciclosporine
- Ou des biothérapies immunosuppressives (Tableau 1)

Classe	Produit	Nom commercial	Biosimilaire
Ant TNF alpha	Etanercept	Enbrel (Pfizer)	Benepali Erelzi, Lifmior
Anti TNF alpha	Infliximab	Remicade (MSD)	Infectra, Flixabi Remsima, Zessly
Anti TNF alpha	Adalimumab	Humira (AbbVie)	Amgevita, Cyltezo Imraldi, Solymbic, Hulio
Anti TNF alpha (pégylé)	Certolizumab	Cimzia (UCB)	
Anti IL12 / IL23	Ustekinumab	Stelara (Janssen)	
Anti IL17	Ixekinumab	Taltz (Lilly)	
Anti IL17	Secukinumab	Cosentyx (Novartis)	
Anti IL17 (anti récepteur A IL17)	Brodalumab	Kyntheum (Leo Pharma)	
Anti IL17 (anti IL 17A / IL17F)	Bimekizumab	(UCB)	
Anti IL23	Guselkumab	Tremfya (Janssen)	
Anti IL23	Risankizumab	(AbbVie)	
Anti IL23	Tildrakizumab	Ilumetri (Sun Pharma)	

Tableau 1 : Les biothérapies utilisées dans le psoriasis (8)

Il n'existe pas de traitement standard du psoriasis. Le traitement est adapté en tenant compte de l'étendue des lésions, de leur impact sur la qualité de vie, des résistances et de la tolérance aux différents médicaments (Figure 3).

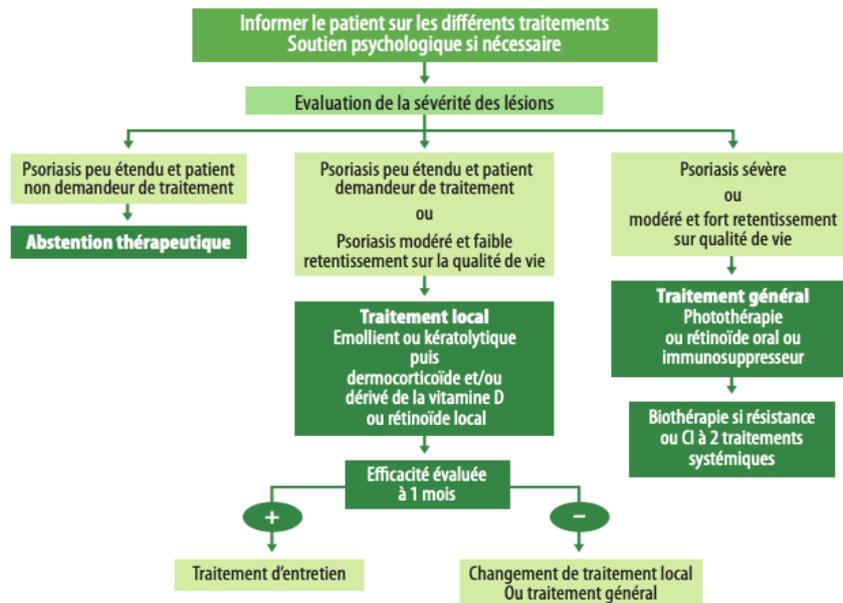


Figure 3 : Stratégie thérapeutique de prise en charge du psoriasis (9)

2. La polyarthrite rhumatoïde

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chroniques. Elle affecte environ 1% de la population mondiale et peut survenir à tout âge avec des formes juvéniles avant 16 ans et des formes tardives après 65 ans mais elle débute habituellement autour de 50 ans (10). Les femmes sont deux à trois fois plus souvent touchées que les hommes. Elle vise principalement les articulations périphériques (poignets, mains, pieds) mais peut aussi être associée à des symptômes plus généraux.

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie de cause inconnue. Il existe cependant plusieurs hypothèses qui pourraient expliquer son apparition. Il y aurait des prédispositions génétiques au niveau du CMH (Complexe Majeur d'Histocompatibilité). Des facteurs environnementaux pourraient aussi intervenir comme le tabagisme et les infections virales. Ces facteurs joueraient un rôle dans le déclenchement de la pathologie et le maintien de l'inflammation articulaire.

2.1 Physiopathologie

La polyarthrite rhumatoïde est le résultat de lésions causées par des cytokines, des chimiokines et des métalloprotéinases.

Le ou les agents pathogènes à l'origine de la polyarthrite rhumatoïde sont inconnus à ce jour. L'origine pourrait être une réaction inflammatoire survenant à distance de la cavité articulaire et générant des peptides citrullinés. Ces peptides citrullinés seraient apprêtés et présentés par les cellules dendritiques et les macrophages, exprimant des molécules de HLA de classe II, aux lymphocytes T CD4 naïfs. Les Ly T CD4 naïfs s'activent alors et se différencient en lymphocyte Th1 (producteurs d'IFN γ et d'IL-2) ou Th17 (producteurs d'IL-17). L'activation des lymphocytes T et la production de cytokines pro-inflammatoires contribuent à l'activation et à la différenciation des lymphocytes B autoréactifs synthétisant le facteur rhumatoïde (FR) et les auto-anticorps anti-protéines citrullinés (ACPA).

Au début de la maladie, il y a au sein de la membrane synoviale, une accumulation de cellules de l'immunité (macrophages, lymphocytes B et T) ainsi qu'une prolifération des synoviocytes. Les synoviocytes de type macrophagique contribuent à la production de cytokines pro-inflammatoires (TNF α , IL-1 et IL-6) et favorisent le recrutement de cellules de l'immunité (monocytes, lymphocytes et polynucléaires neutrophiles). Les synoviocytes de type fibroblastique contribuent à la production de prostaglandines de type E2 et de métalloprotéinases matricielles. Ces prostaglandines et métalloprotéinases sont capables de dégrader le collagène et les protéines de la matrice extracellulaire du cartilage articulaire générant ainsi la destruction du cartilage osseux (11) (Figure 4).

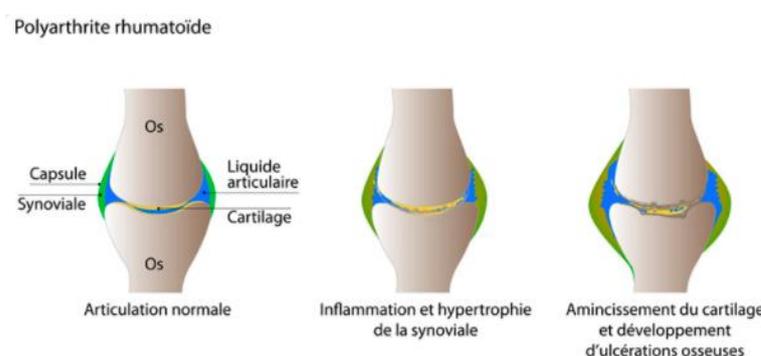


Figure 4 : Schéma illustrant l'usure du cartilage osseux dans la polyarthrite rhumatoïde (12)

2.2 Les signes cliniques

Dans la polyarthrite rhumatoïde, les lésions sont bilatérales, globalement symétriques et évoluent depuis plus de 6 semaines (chronique).

On retrouve principalement :

- Des douleurs articulaires inflammatoires avec une raideur matinale supérieure à 30 minutes.
- Une atteinte localisée aux poignets, aux articulations métacarpo-phalangiennes et aux articulations interphalangiennes mais aussi aux chevilles et aux articulations métatarso-phalangiennes.
- Ces articulations sont souvent le siège de gonflements qui peuvent entraîner des difficultés de mouvements.

A ces signes cliniques s'ajoutent des signes biologiques visibles lors d'examens sanguins.

Dans ces signes biologiques, on retrouve un syndrome inflammatoire comprenant une élévation de la Protéine-C Réactive (CRP) et de la vitesse de sédimentation (VS).

Le facteur rhumatoïde (FR) est une immunoglobuline le plus souvent de type IgM ayant une activité d'anticorps dirigée contre les immunoglobulines humaines de type IgG. La positivité du FR lors d'un bilan sanguin n'est pas spécifique de la polyarthrite rhumatoïde et son absence n'élimine pas le diagnostic (11).

La recherche d'anticorps anti-peptides citrullinés (ACPA) constitue aujourd'hui le test le plus fiable et spécifique pour diagnostiquer la polyarthrite rhumatoïde. Ces anticorps ciblent des peptides endogènes citrullinés tels que le fibrinogène, la vimentine ou le collagène.

On peut aussi réaliser une analyse du liquide synoviale en ponctionnant l'articulation.

Enfin, les radiographies standards permettent de mettre en évidence des signes d'érosions osseuses ou de pincements articulaires (Figure 5).



Figure 5 : Radiographie montrant la déformation des articulations au niveau des mains dans la polyarthrite rhumatoïde (13)

Le diagnostic repose donc sur les données issues de l'examen clinique et d'examens biologiques et radiographiques qui peuvent être complétés par un examen échographique.

Il existe des critères de classification de la polyarthrite rhumatoïde. Ces critères reposent sur le nombre d'articulations atteintes, la sérologie (FR et ACPA), la durée des symptômes et les paramètres

biologiques de l'inflammation. D'autres paramètres permettent d'évaluer l'activité de la maladie et ainsi d'adapter la thérapeutique.

2.3 Les traitements

Les principaux objectifs de la prise en charge thérapeutique sont de prévenir les lésions structurales, de prendre en charge les manifestations systémiques, de préserver la qualité de vie du patient et son espérance de vie.

Les maladies inflammatoires agissent par phases de poussées et de rémissions. La plupart du temps le traitement de fond permet de stabiliser la maladie mais il arrive que ce ne soit plus suffisant alors l'inflammation reprend et la poussée survient. Lors des phases de poussées, des glucocorticoïdes ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) peuvent être prescrits.

Le traitement de fond doit être instauré le plus précocement possible. En première intention, il est recommandé d'initier le traitement de fond avec du méthotrexate (11). Le méthotrexate (MTX) est un antagoniste de l'acide folique, il appartient à la classe des agents cytotoxiques appelés antimétabolites. Il agit en inhibant de façon compétitive la dihydrofolate réductase et inhibe ainsi la synthèse de l'ADN.

Lorsqu'il y a une contre-indication à l'utilisation du méthotrexate, on utilise le léflunomide ou la sulfasalazine. Le léflunomide doit d'abord être métabolisé pour être actif. Son métabolite agit en inhibant la dihydro-orotate déshydrogénase produisant ainsi une action antiproliférative. La sulfasalazine quant à elle a une action anti-inflammatoire intestinale mais son efficacité a été prouvée dans le cadre de la polyarthrite rhumatoïde. Dans les cas de polyarthrite active sévère on peut associer le méthotrexate avec la sulfasalazine et l'hydroxychloroquine.

Quand la pathologie continue d'évoluer malgré les traitements de fond, on peut instaurer des biothérapies immunosuppressives ciblant précisément une cytokine jouant un rôle dans l'inflammation chronique articulaire (Tableau 2).

Biothérapies ciblant le TNFα	Adalimumab (HUMIRA [®])
	Etanercept (ENBREL [®])
	Golimumab (SIMPONI [®])
	Infliximab (REMICADE [®])
	Certolizumab pegol (CIMZIA [®])
Biothérapie ciblant le CD80/CD86	Abatacept (ORENCIA [®])
Biothérapie ciblant l'IL-1	Anakinra (KINERET [®])
Anticorps monoclonaux ciblant l'IL-6	Tocilizumab (ROACTEMRA [®])
	Sarilumab (KEVZARA [®])
Anticorps monoclonaux ciblant le CD20	Rituximab (MABTHERA [®])

Tableau 2 : Les biothérapies indiquées dans la polyarthrite rhumatoïde (12)

Depuis quelques années, une nouvelle classe de médicaments a été développée ciblant les janus kinases : tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, filgotinib. Les janus kinases sont des enzymes cellulaires intervenant dans la transmission des signaux des cytokines et facteurs de croissances impliqués dans de nombreux processus cellulaires et notamment l'inflammation. Ces nouveaux médicaments inhibent les janus kinases et permettent ainsi de réduire l'inflammation (Figure 6).

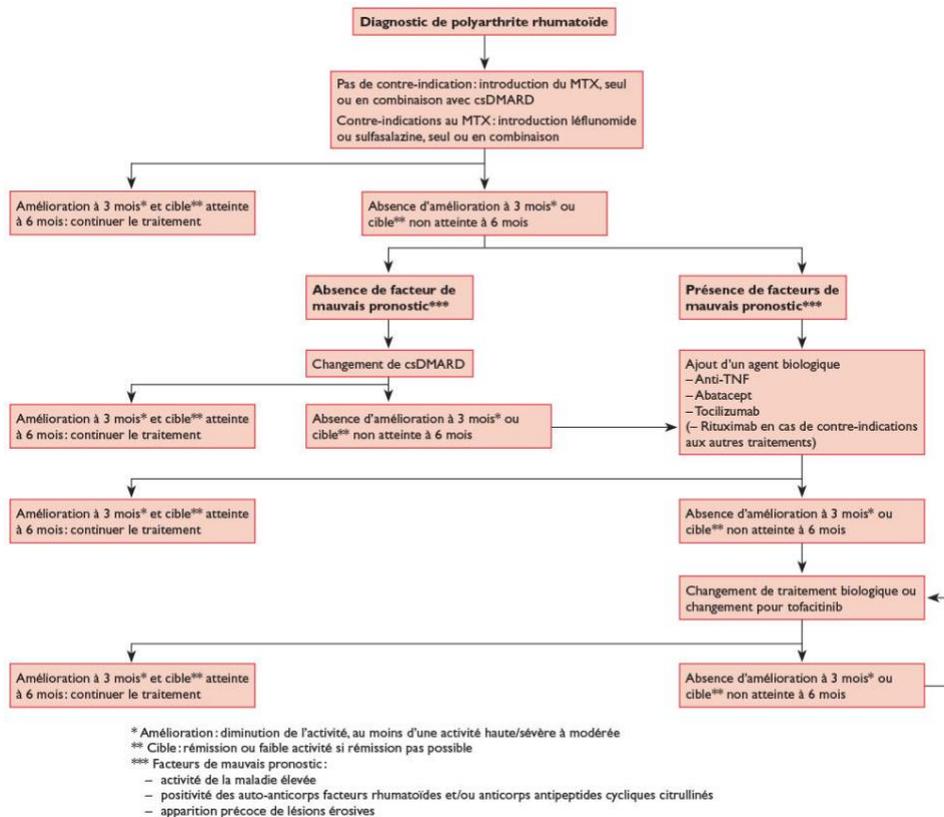


Figure 6 : Stratégie thérapeutique de prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde (14)

3. Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)

La maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH) sont les deux principales entités constituant les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. La prévalence des MICI, en France, est de 1/1000 à 1/500. La maladie de Crohn peut débuter à tout âge même si son pic de fréquence se situe entre 20 et 30 ans. L'incidence de ces pathologies, en France, est de 5 à 10 nouveaux cas pour 100 000 personnes par an (14). Parmi les patients atteints de MICI, il y a 55% de femmes et 45% d'hommes.

3.1 Physiopathologie

La physiopathologie de ces deux maladies est complexe et repose sur trois acteurs : la susceptibilité génétique, l'environnement ainsi qu'un dérèglement de la réponse immunitaire. Aucun n'est fondamental ni suffisant pour que la maladie se déclare, ils ne font que prédisposer à un risque de développer la pathologie.

Plusieurs phénomènes interviennent dans le déclenchement de la maladie :

- l'environnement : le tabac aurait un rôle néfaste dans la maladie de Crohn mais un rôle protecteur dans la rectocolite hémorragique (15).
- le microbiote : un déséquilibre du microbiote appelé dysbiose est associé à ces MICI. En effet dans la maladie de Crohn, certaines populations de bactéries sont présentes en excès tandis que d'autres populations manquent (16).
- les variations génétiques sur le gène *Nod2* : ce gène code pour des protéines intracytoplasmiques qui interviennent dans la reconnaissance des PAMPs (Pathogen Associated Molecular Patterns). Il est exprimé chez les macrophages, les cellules dendritiques et les cellules épithéliales intestinales. Trois polymorphismes majeurs de ce gène sont associés au développement de la maladie de Crohn (17).
- la fonction barrière des cellules épithéliales : les MICI sont caractérisées par des anomalies épithéliales. La couche de mucus formée est fine et irrégulière ce qui expose directement le microbiote intestinal aux cellules épithéliales (16).
- La réponse inflammatoire : elle fait intervenir de multiples cellules immunitaires. La plupart de ces cellules sont mobiles et peuvent circuler dans l'intestin transportant alors l'inflammation. Les lymphocytes T jouent un rôle majeur dans cette réponse inflammatoire et sont dépendants de la présence de cytokines pour leur survie locale (TNF α et IL-6). L'inflammation au niveau

intestinal est caractérisée par la présence de nombreuses cytokines pro-inflammatoires (IL-1 β , IL-6, TNF α , IL-12 et IFN γ) (15).

3.2 Les signes cliniques

Ces pathologies évoluent par poussées, plus ou moins sévères, entrecoupées de phases de rémissions plus ou moins longues. Les signes cliniques varient selon la localisation et l'étendue de l'inflammation. Dans la maladie de Crohn, l'inflammation peut atteindre tous les segments du tube digestif (de la bouche à l'anus) mais elle touche le plus souvent l'iléon terminal, le colon et l'anus.

Dans la rectocolite hémorragique, l'inflammation touche le colon et le rectum (Figure 7).

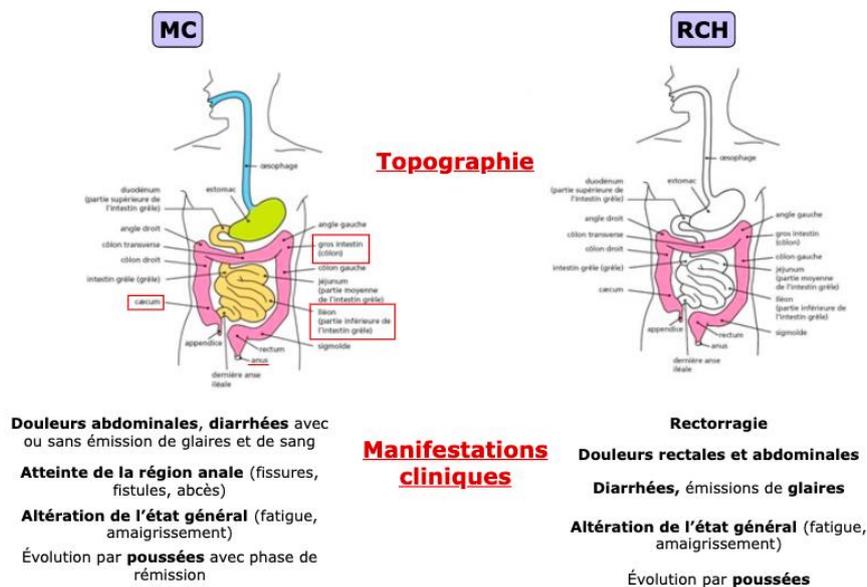


Figure 7 : Topographie et manifestations cliniques dans la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH) (10)

Les symptômes les plus fréquents de la maladie de Crohn sont :

- des douleurs abdominales
- des diarrhées chroniques, parfois sanglantes
- de la fièvre
- une perte d'appétit
- une perte de poids

Pour la rectocolite hémorragique, les symptômes sont plus localisés, on retrouve des diarrhées sanglantes associées à du mucus, une fièvre élevée, des douleurs abdominales et une inflammation de la muqueuse de la cavité abdominale (péritonite).

Dans les deux cas, la confirmation du diagnostic se fait par une analyse de sang et de selles, des examens d'imagerie et une coloscopie ou sigmoidoscopie.

3.3 Les traitements

La prise en charge thérapeutique des MICI repose sur des traitements médicamenteux et la chirurgie. Les traitements médicamenteux ont pour but de contrôler rapidement les poussées, éviter les récurrences et retarder le recours à la chirurgie.

Ils permettent de traiter les symptômes associés à ces pathologies mais ne sont malheureusement pas curatif. Seul le traitement par la chirurgie peut être curatif.

Les traitements médicamenteux reposent sur des anti-inflammatoires, des immunosuppresseurs et des biothérapies immunosuppressives.

Pour la maladie de Crohn, selon la sévérité de la poussée, on utilise des anti-inflammatoires différents :

- si les poussées sont légères, on utilisera des dérivés salicylés intestinaux comme la sulfasalazine ou la mésalazine.
- lorsque les poussées sont modérées à sévères, on recourt à des glucocorticoïdes par voie orale. Les plus employés étant la prednisone, la prednisolone et la méthylprednisolone.
- pour les poussées très sévères on peut se servir de glucocorticoïdes par voie intraveineuse afin d'avoir une action plus rapide.

En dehors des phases de poussées, en traitement chronique, on peut se servir d'immunosuppresseurs. En parallèle ou lorsque ces immunosuppresseurs ne suffisent pas, on peut aussi recourir aux biothérapies immunosuppressives (Figure 8).

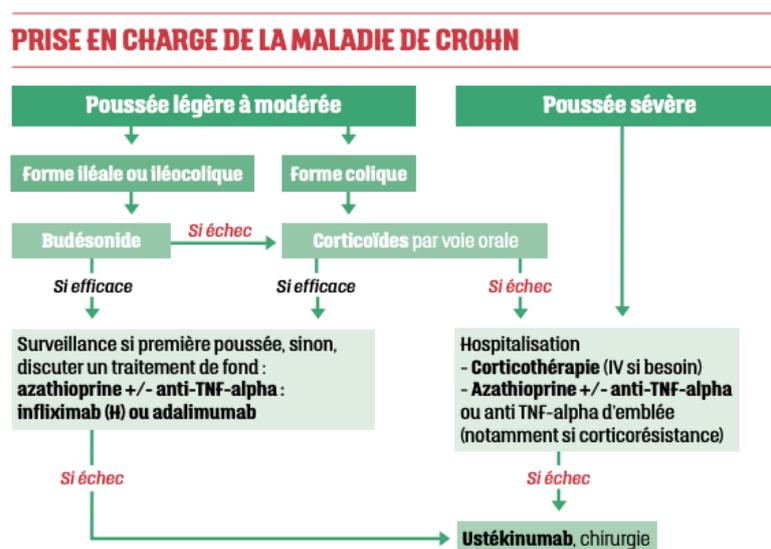


Figure 8 : Stratégie thérapeutique de prise en charge de la maladie de Crohn (10)

Pour la rectocolite hémorragique, on utilisera sensiblement les mêmes médicaments.

Dans la rectocolite hémorragique les biothérapies ne sont prescrites qu'en dernière ligne lorsque la maladie est trop sévère et ne répond pas aux immunosuppresseurs classiques (Figure 9).

Pour la maladie de Crohn, les biothérapies sont prescrites beaucoup plus précocement. Le but est d'éviter que la maladie évolue trop vite, donc dès les premiers stades on peut associer un immunosuppresseur classique à une biothérapie (Tableau 3).

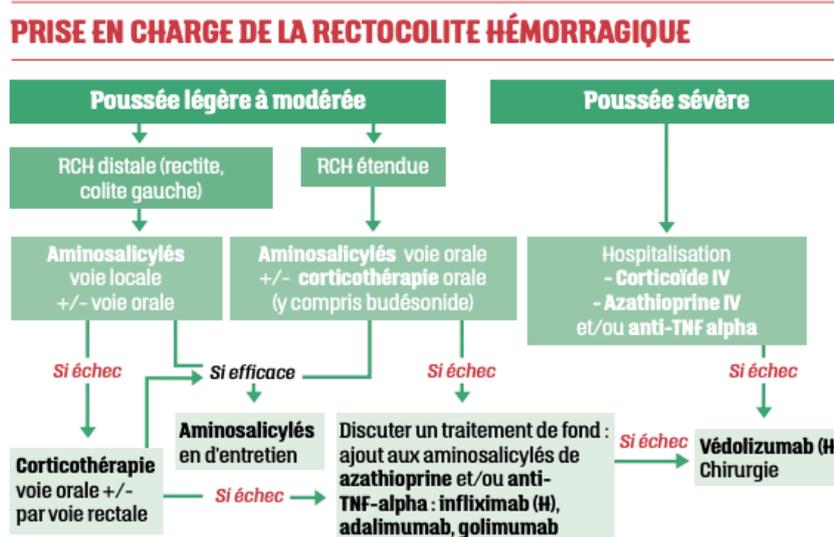


Figure 9 : Stratégie thérapeutique de prise en charge de la rectocolite hémorragique (10)

	Infliximab	Adalimumab	Golimumab	Védolizumab	Ustékinumab
Maladie de Crohn	X	X		X	X
Rectocolite hémorragique	X	X	X	X	X

Tableau 3 : Les anticorps monoclonaux utilisés dans les MICI (9)

Comme pour la polyarthrite rhumatoïde, un inhibiteur des janus kinase a été développé : le tofacitinib. Il est indiqué dans la prise en charge de la rectocolite hémorragique active modérée à sévère après une réponse inefficace aux traitements conventionnels ou aux biothérapies.

Les biothérapies sont présentes dans de nombreux domaines : en diabétologie avec les insulines, dans l'insuffisance rénale chronique avec les EPO... Celles utilisées en tant qu'immunosuppresseurs comprennent des anticorps monoclonaux ou des protéines de fusion ayant une forte spécificité pour leur cible thérapeutique.

B. Généralités sur les anticorps monoclonaux et les protéines de fusion

1. Les anticorps monoclonaux

Les anticorps monoclonaux ou immunoglobulines (Ig) sont des protéines formées de 4 chaînes polypeptidiques, liées par des ponts disulfures intra et inter-chaînes. Elles possèdent deux chaînes légères et deux chaînes lourdes, des régions constantes et des régions variables (Figure 10). Dans les régions variables se trouvent des régions hypervariables, qui comportent le site de liaison à l'antigène (épitope), et qui sont responsables de la spécificité de l'anticorps. La partie constante ou fragment constant (Fc) permet à l'anticorps d'être reconnu par les cellules effectrices de l'immunité.

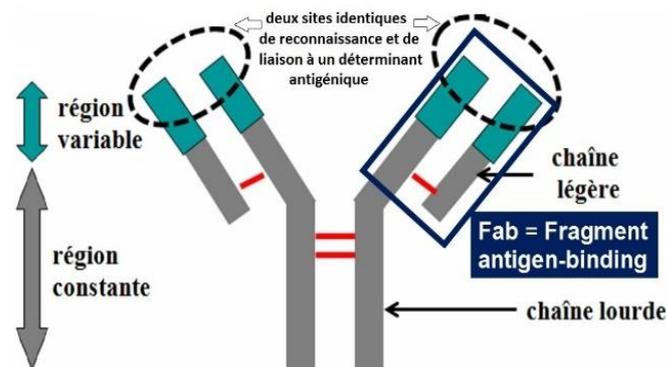


Figure 10 : Schéma de l'organisation d'un anticorps (17)

Le nom d'un anticorps monoclonal utilisé en tant que biomédicament finit toujours par le suffixe « -*mab* » qui signifie monoclonal antibody.

En revanche, son radical diffère selon son mode de production :

- « -*momab* » pour murin donc entièrement issu de la souris.
- « -*ximab* » pour chimérique, les parties variables sont murines et les parties constantes sont humaines.
- « -*zumab* » pour humanisé, seules les parties hypervariables sont murines, le reste est humain.
- « -*umab* » pour humain, l'anticorps est entièrement humain.

Les anticorps monoclonaux peuvent avoir plusieurs modes d'action. Ils peuvent neutraliser un antigène soluble ou jouer le rôle d'antagoniste de récepteurs. Chaque anticorps a une cible particulière c'est ce qui en fait son intérêt en thérapeutique. Ils sont administrés par voie parentérale en raison de leur structure protéique.

2. Les protéines de fusion

Les protéines de fusion ou protéines recombinantes sont obtenues par la combinaison de différentes protéines ou parties de protéines. Le but de ces protéines est d'essayer de mimer un mécanisme de régulation physiologique.

C. Les différentes familles et mécanismes d'actions des anticorps monoclonaux utilisés dans les pathologies inflammatoires

Il existe de nombreuses biothérapies immunosuppressives utilisées dans les maladies inflammatoires, seules celles ayant un intérêt dans les MICI, la polyarthrite rhumatoïde et le psoriasis seront citées.

1. Les biomédicaments ciblant le TNF α

Le TNF α (Tumor Necrosis Factor α) est une cytokine pro-inflammatoire et immuno-modulatrice. Sa transcription est régulée par plusieurs facteurs notamment par le NF κ B (Nuclear Factor kappa B). Le TNF α existe sous forme transmembranaire (tm-TNF α) dans sa forme non clivée. Le TNF α soluble résulte du clivage du tm-TNF α par une métalloprotéinase, la TACE (TNF α Converting Enzyme).

Le TNF α se lie de manière spécifique à deux récepteurs : le TNF-R1 et le TNF-R2 (18).

Le TNF α joue un rôle majeur dans l'inflammation chronique. Pour réduire cette inflammation, plusieurs molécules ont été développées. On peut les classer en deux catégories : d'un côté les anticorps monoclonaux et d'un autre les protéines de fusion :

- L'infliximab, l'adalimumab, le golimumab et le certolizumab sont des anticorps monoclonaux ciblant le TNF α , ils sont appelés plus communément « anticorps anti-TNF α » (Figure 11).
- L'étaNERcept est une protéine de fusion ou protéine recombinante ciblant le TNF α .

L'infliximab, l'adalimumab et le golimumab sont des anticorps IgG1 (Immunoglobuline G1) monoclonaux capables de se lier au TNF α membranaire et de jouer le rôle d'antagoniste. Ils peuvent aussi exercer une action cytolytique sur les cellules inflammatoires qui produisent le TNF α . En effet, le fragment constant de l'anticorps est reconnu par des cellules effectrices de l'immunité ce qui déclenche l'ADCC (cytotoxicité dépendante des anticorps).

Le certolizumab pegol est formé d'un fragment Fab d'IgG1 anti-TNF α couplé à des chaînes de polyéthylène glycol (PEG) qui protègent le fragment Fab et permettent d'en prolonger la demi-vie. L'absence du fragment constant ne permet pas la cytotoxicité.

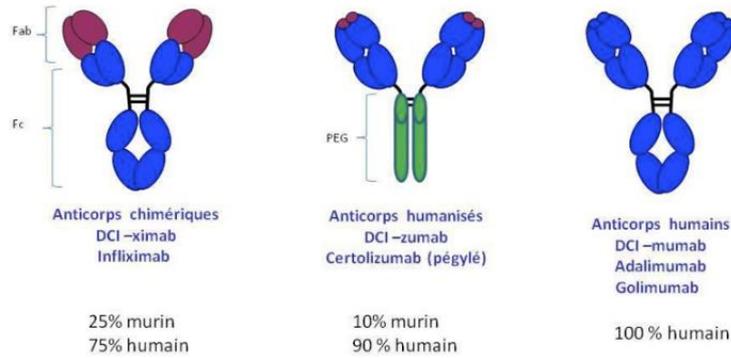


Figure 11 : Schéma de l'organisation structurale des anticorps anti-TNF α (19)

Des protéines de fusion ou protéines recombinantes ont été développées parallèlement aux anticorps monoclonaux. L'éta nercept est une protéine issue de la fusion entre l'ectodomaine du récepteur p75 et le fragment constant (Fc) d'une IgG1 (Figure 12).

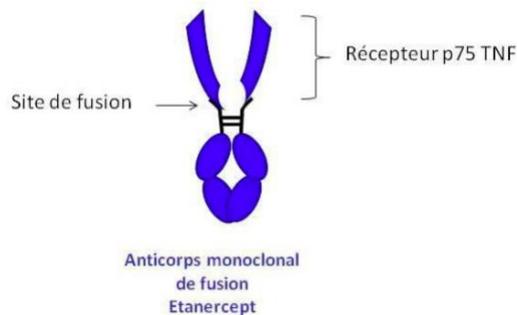


Figure 12 : Schéma de l'organisation structurale de l'éta nercept (protéine de fusion) (19)

Cette protéine recombinante agit comme un récepteur soluble. Elle inhibe l'action du TNF α en entrant en compétition avec le récepteur cellulaire. Au lieu de se fixer sur le récepteur cellulaire et d'exercer son action, le TNF α se fixe sur le récepteur soluble (éta nercept) (Figure 13). Il est ainsi piégé. L'éta nercept est un biomédicament neutralisant.

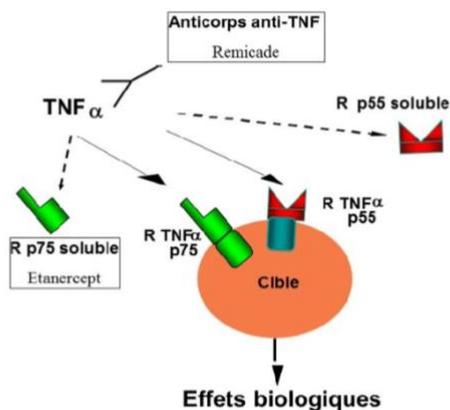


Figure 13 : Schéma du mode d'action des anticorps et de la protéine de fusion anti-TNF α (20)

Les indications des médicaments anti-TNF α sont nombreuses. Les études cliniques et les recommandations de sociétés savantes permettent de choisir le biomédicament adapté à chaque pathologie. Ils sont tous disponibles en ville sauf l'infliximab qui est un médicament de réserve hospitalière (Tableau 4).

Noms	Psoriasis	Polyarthrite rhumatoïde	Maladie de Crohn	Rectocolite hémorragique
Infliximab (<i>Réserve hospitalière</i>) REMICADE^{®*} <i>FLIXABI[®], INFLECTRA[®],</i> <i>REMSIMA[®]</i>	X	X	X	X
Adalimumab HUMIRA^{®*}, AMGEVITA[®], <i>HULIO[®], HYRIMOZ[®], IDACIO[®],</i> <i>IMRALDI[®]</i>	X	X	X	X
Golimumab SIMPONI^{®*}		X		X
Certolizumab pegol CIMZIA^{®*}	X	X		
Etanercept ENBREL^{®*}, BENEPALI[®], ERELZI[®]	X	X		

Tableau 4 : Les biomédicaments anti-TNF α et leurs indications (8)

* : médicaments biologiques de référence

En italique : médicaments biosimilaires

2. Les biomédicaments ciblant l'interleukine-6

L'interleukine-6 (IL-6) est une cytokine pro-inflammatoire présente dans la phase aiguë de l'inflammation. L'IL-6 est produite par de nombreux types cellulaires notamment les lymphocytes B et T, les monocytes, les macrophages et les fibroblastes. Son expression est régulée par le NF-IL-6 (Nuclear Factor-IL-6).

Son récepteur existe sous deux formes : soluble et membranaire. Ce récepteur est composé de deux chaînes α se liant à l'IL-6 et de deux chaînes β appelées aussi gp130 agissant comme transducteur du

signal (21). La cascade d'action induite par cette cytokine aboutit à la production de protéines de l'inflammation et à l'activation de plusieurs types cellulaires (lymphocytes B et T, macrophages...). Elle a donc un rôle de messenger entre les cellules effectrices de l'immunité.

Le tocilizumab (ROACTEMRA®) et le sarilumab (KEVZARA®) sont des anticorps monoclonaux de type IgG1. Ils se lient spécifiquement aux récepteurs solubles et membranaires de l'IL-6 ce qui permet d'inhiber la transmission du signal (Figure 14).

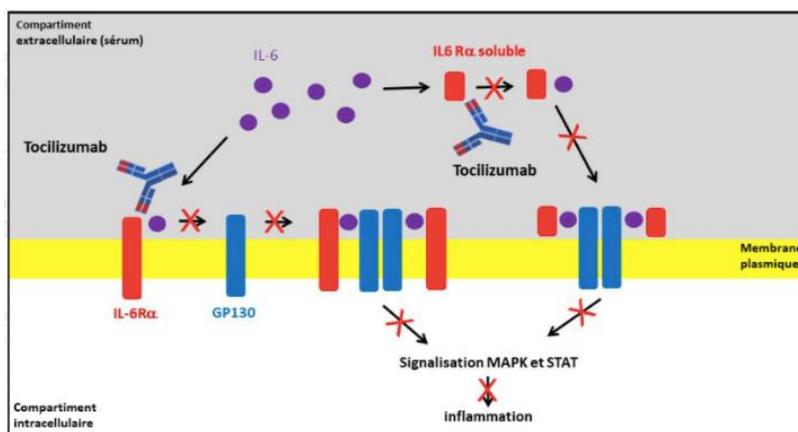


Figure 14 : Schéma illustrant le mode d'action du tocilizumab (22)

Le tocilizumab et le sarilumab sont indiqués dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde (8).

3. Les biomédicaments ciblant l'interleukine-1

L'interleukine-1, également appelée LAF (Leucocyte Activating Factor), est une cytokine pro-inflammatoire faisant partie, avec l'IL-6 et le TNF α , des cytokines présentes lors de la phase aiguë de l'inflammation. L'IL-1 possède deux sous types : α et β . Elle est sécrétée par les macrophages, les lymphocytes B et T et les cellules endothéliales. Elle peut aussi être stockée sous la forme d'un précurseur qui est ensuite hydrolysé en IL-1 par la caspase 1 (cystéine containing proteinases cleaving behind aspartate) (Figure 15) (23).

Physiologiquement, l'IL-1 se lie à son récepteur l'IL-1R ce qui augmente l'expression de facteurs d'adhésion sur les cellules endothéliales et facilite ainsi la diapédèse des leucocytes.

L'anakinra (KINERET®) inhibe de façon compétitive la liaison de l'IL-1 avec son récepteur (IL-1R). Il neutralise l'activité biologique de l'IL-1 α et de l'IL-1 β . Il est indiqué dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde.

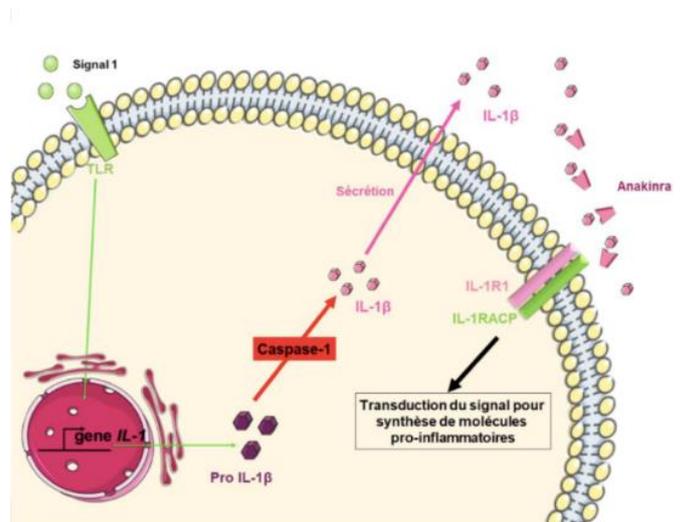


Figure 15 : Schéma illustrant le mode d'action de l'anakinra (24)

4. Les biomédicaments ciblant l'interleukine-17

L'interleukine-17 (IL-17) est une cytokine pro inflammatoire produite par les lymphocytes T helper 17 (LTh17). Elle intervient dans le mécanisme de nombreuses maladies inflammatoires. Il en existe six sous-types (IL-17A à IL-17F) se liant à 5 récepteurs (IL-17RA à IL-17RE) (Figure 16). Certains sous types de l'IL-17 sont la cible d'anticorps monoclonaux utilisés dans le traitement du psoriasis, de la polyarthrite rhumatoïde ou du psoriasis arthritique (25).

Le brodalumab (KYNTHEUM®) est un anticorps IgG2 monoclonal entièrement humain qui se lie à l'IL-17RA et bloque l'activité des cytokines pro-inflammatoires IL-17A, IL-17F, hétérodimère IL-17A/F et IL-25 ce qui a pour conséquence d'inhiber le processus inflammatoire et ainsi de diminuer les symptômes cliniques (26).

Le brodalumab est indiqué dans la prise en charge du psoriasis en plaque modéré à sévère.

L'ixekizumab (TALTZ®) et le sécukinumab (COSENTYX®) sont deux autres anticorps monoclonaux, respectivement de type IgG4 et IgG1, ciblant l'IL-17. Tous deux ciblent spécifiquement l'IL-17A empêchant ainsi l'interaction avec son récepteur exprimé à la surface des kératinocytes. Cela entraîne une inhibition de la libération de cytokines pro-inflammatoires.

L'ixekizumab est indiqué dans la prise en charge du psoriasis en plaque modéré à sévère de l'adulte. Quant au sécukinumab, il est indiqué dans la prise en charge du psoriasis en plaque et des rhumatismes psoriasiques.

Le bimekizumab est un anticorps IgG1 monoclonal humanisé, expérimental, ciblant l'IL-17A et l'IL-17F. Il est en phase 3 des études cliniques donc pas encore commercialisé. Il serait indiqué dans le psoriasis en plaque modéré à sévère.

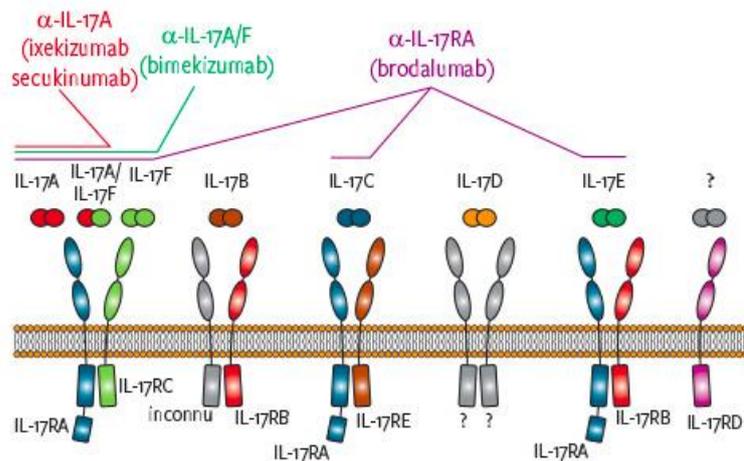


Figure 16 : Schéma illustrant les anticorps monoclonaux anti-IL-17 et leurs cibles (25)

5. Les biomédicaments ciblant l'interleukine-12 et l'interleukine-23

L'interleukine-23 (IL-23) est une cytokine pro-inflammatoire composée de deux sous unités, p19 et p40. La sous-unité p40 est commune avec l'IL-12. Malgré cela, l'IL-12 et l'IL-23 agissent différemment. L'IL-12 induit le développement des lymphocytes T helper 1 (LTh1) qui produisent de l'interféron γ (IFN γ). Quant à l'IL-23, en présence de TGF β et d'IL-6, elle permet la polarisation des lymphocytes T CD4 naïfs en LTh17 qui produisent plusieurs types de cytokines.

Les macrophages activés expriment le récepteur à l'IL-23 (IL-23R). Une fois fixé sur son récepteur, l'IL-23 entraîne la production d'IL-1, de TNF α et d'elle-même (27).

Ces cascades de signalisation aboutissent à la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires délétères dans les maladies auto-immunes. Pour diminuer la production de cytokines pro-inflammatoires plusieurs anticorps monoclonaux ciblant l'IL-12 et l'IL-23 ont été développés (Tableau 5).

- Le guselkumab (TREMIFYA[®]) est un anticorps IgG1 monoclonal humain ciblant l'IL-23 empêchant ainsi l'interaction avec son récepteur (IL-23R).
- Le risankizumab (SKYRIZI[®]) et le tildrakizumab (ILUMETRI[®]) sont des anticorps IgG1 monoclonaux humanisés ciblant l'IL-23. Ils se lient spécifiquement à la sous-unité p19 de l'IL-23 empêchant l'interaction avec le récepteur de l'IL-23, diminuant ainsi la libération de cytokines pro-inflammatoires.
- L'ustékinumab (STELARA[®]) est un anticorps IgG1 monoclonal humain ciblant la sous-unité p40 de l'IL-23 et de l'IL-12. Il empêche ainsi la fixation de ces interleukines au récepteur IL-12R β 1 ce qui limite l'activation des cellules natural killer (NK) et des lymphocytes T CD4+ (Figure 17).

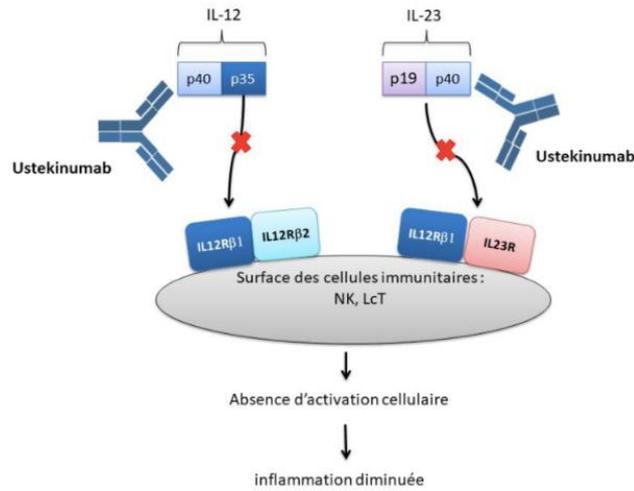


Figure 17 : Schéma illustrant le mode d'action de l'ustékinumab (STELARA®) (28)

DCI	Nom commercial	Indications
Guselkumab	TREMFYA®	Psoriasis en plaque
Risankizumab	SKYRIZI®	Psoriasis en plaque
Tildrakizumab	ILUMETRI®	Psoriasis en plaque
Ustékinumab (+ cible IL-12)	STELARA®	Psoriasis en plaque Maladie de Crohn Rectocolite hémorragique

Tableau 5 : Les anticorps monoclonaux anti-IL-23 et leurs indications (8)

6. Les biomédicaments ciblant le CD80/CD86

Pour être activé un lymphocytes T a besoin de :

- signaux transmis par les cellules présentatrices d'antigènes (CPA)
- reconnaître un antigène spécifique par son récepteur (TCR)
- signaux de costimulation

L'une des principales voies de costimulation passe par la liaison des molécules CD80 et CD86, se trouvant à la surface des cellules présentatrices d'antigènes, au récepteur CD28 exprimé par le lymphocyte T.

L'abatacept (ORENCIA®) est une protéine recombinante ciblant spécifiquement le CD80/CD86. Elle inhibe ainsi le signal de costimulation nécessaire à l'activation du lymphocyte T (Figure 18).

L'abatacept est indiqué dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde (27).

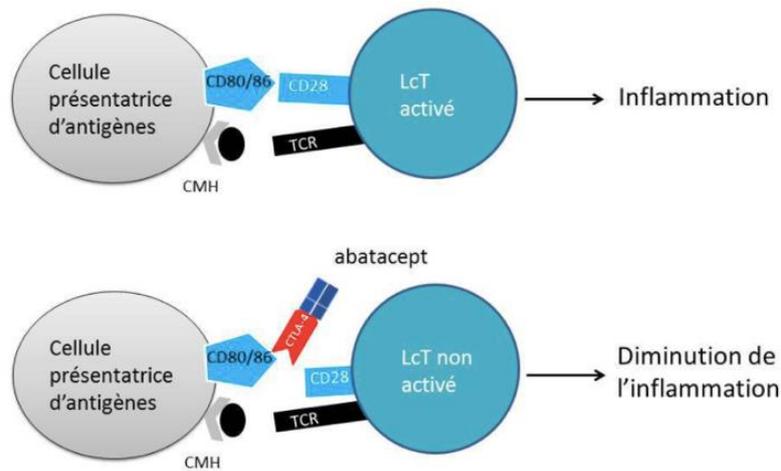


Figure 18 : Schéma illustrant le mode d'action de l'abatacept (28)

7. Les biomédicaments ciblant l'intégrine $\alpha 4\beta 7$

L'intégrine $\alpha 4\beta 7$ est exprimée par certains lymphocytes T helper qui migrent au niveau du tractus gastro-intestinal, et induisent une inflammation caractéristique de la maladie de Crohn et de la rectocolite hémorragique.

Le védolizumab (ENTYVIO®) est un anticorps IgG1 monoclonal humanisé ciblant l'intégrine $\alpha 4\beta 7$ inhibant ainsi l'adhésion des lymphocytes T helper à la muqueuse gastro-intestinale empêchant alors leur migration et le recrutement de leucocytes. Ceci aboutit à une diminution de l'inflammation gastro-intestinale.

Le védolizumab est indiqué dans la prise en charge de la maladie de Crohn et de la rectocolite hémorragique (29).

8. Les biomédicaments ciblant le CD20

Le CD20 est un antigène transmembranaire se trouvant à la surface des lymphocytes B.

Le rituximab (MABTHERA®) est un anticorps IgG1 monoclonal se liant à l'antigène CD20 sur les lymphocytes B. Son fragment constant (Fc) peut être reconnu par des cellules effectrices de l'immunité et déclencher une cytotoxicité dépendante des anticorps (ADCC) ou une cytotoxicité dépendante du complément (CDC). Le rituximab induit aussi la mort cellulaire par apoptose des lymphocytes B.

Il existe plusieurs biosimilaires du rituximab : RIXATON® et TRUXIMA®. Ce biomédicament est indiqué dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde (30).

Ces pathologies inflammatoires nécessitent des traitements chroniques multiples. Parmi les thérapies innovantes, les biothérapies occupent une place importante. Leur mode de production en fait des médicaments complexes et coûteux qui répondent à une réglementation spécifique.

D. Les biothérapies et biosimilaires : fabrication et réglementation

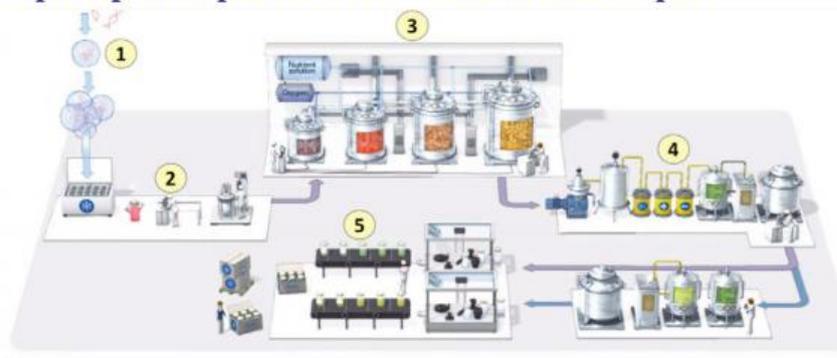
1. Mode de production et définition du biosimilaire

Le terme de biothérapies désigne essentiellement les médicaments issus des biotechnologies, produits par des bactéries ou des cellules animales génétiquement transformées pour produire certaines substances. Ces substances peuvent être des hormones et facteurs de croissance, des anticorps monoclonaux ou des protéines thérapeutiques destinés à lutter contre des cancers ou des maladies chroniques (33).

Pour fabriquer ces biothérapies, tout commence par la recherche, il faut savoir ce que l'on veut cibler et ainsi déterminer les gènes d'intérêt à utiliser pour produire le biomédicament.

Une fois le gène isolé, on modifie le patrimoine génétique de bactéries ou de cellules animales afin qu'elles intègrent dans leur génome le gène d'intérêt et qu'elles produisent la protéine voulue. Une partie de l'échantillon est mis en culture puis elle est transférée dans des milieux de culture de plus en plus grand afin de permettre son expansion. Quand la protéine cible est produite, on la purifie puis on la conditionne en flacon ou en seringue selon le mode d'administration souhaité (Figure 19) (34). Au vu de sa structure et de son mode de production, ces médicaments sont fragiles et nécessitent une conservation entre +2°C et +8°C.

Les principales étapes de la fabrication d'une biothérapie :



1 : La lignée cellulaire

Des gènes humains spécifiques sont insérés dans des cellules pour créer la lignée cellulaire primaire qui produira la protéine thérapeutique cible. Cette lignée est congelée et stockée.

2 : Mise en culture

Pour la production, un échantillon de la lignée cellulaire de départ est mis en culture dans un milieu de croissance liquide.

3 : Fermentation

La culture cellulaire est transférée progressivement dans des bioréacteurs de plus en plus grands. Un milieu nutritif permet la production optimisée de la protéine thérapeutique souhaitée.

4 : Purification

La protéine thérapeutique est séparée des cellules et purifiée. Plusieurs cycles de centrifugation, purification et concentration sont réalisés.

5 : Formulation et conditionnement

La protéine thérapeutique est mise sous forme stable (liquide stérile ou poudre) et conditionnée en flacons ou seringues.

Figure 19 : Les principales étapes de la fabrication d'une biothérapie (34)

Ce mode de production est beaucoup plus complexe et coûteux que la production d'une substance chimique traditionnelle. Cultiver des milliards de cellules demande une technologie avancée et des soins attentifs. De ce fait, les biothérapies sont plus chères que les médicaments « de synthèse chimique » fabriqués à partir de matières premières inertes. Elles sont donc plutôt utilisées pour soigner des maladies graves ou chroniques (33).

Les médicaments biosimilaires sont des biothérapies développées pour concurrencer et faire diminuer le prix de ce type de traitement, à la manière dont les génériques font baisser le prix des médicaments issus de la chimie. Même si leur structure diffère légèrement de celle de la biothérapie de référence, leur efficacité reste la même. Les biosimilaires sont des copies produites une fois que le brevet d'une biothérapie a expiré. On ne peut pas parler de médicament générique pour les biothérapies. Dans le cas d'un médicament générique, la substance active est rigoureusement la même que dans le médicament original. Les excipients peuvent varier, mais la substance active reste la même. De ce fait, un médicament générique nécessite moins d'étude qu'un médicament biosimilaire pour être commercialisé (Tableau 6).

Dans le cas des biothérapie, issues du vivant, elles possèdent une structure complexe. Produire une copie exactement similaire est donc très difficile à obtenir. Ainsi, par exemple, un anticorps monoclonal biosimilaire peut avoir une structure tridimensionnelle (3D) légèrement différente de celle de l'anticorps de référence mais être tout aussi efficace.

A cause des différences structurelles possibles, un médicament biosimilaire va nécessiter des études cliniques approfondies afin de s'assurer que la modification de sa structure 3D n'affecte pas son efficacité thérapeutique et ses paramètres pharmacocinétiques. Ainsi par le biais d'études thérapeutiques appropriées, il est possible d'affirmer qu'un médicament biosimilaire est tout autant efficace que sa biothérapie de référence (35).

	Générique	Biosimilaire
Production	Synthèse chimique	Synthèse biologique avec ADN recombinant.
Concept	Bioéquivalence	Similarité biologique et clinique.
Circuit réglementaire	Court Dossier simple Bibliographie	Dossiers complexes
Dossier AMM	Etudes de biodisponibilité (étude de phase I)	Essais cliniques de phases: I, II, III. Non infériorité vs Référence.
Temps de développement	Court	Plusieurs années
Coûts de développement	2 millions d'euros	100 à 300 millions d'euros
Substituabilité	Totale	Limitée

Tableau 6 : Comparaison médicament générique versus biosimilaire (36)

2. Quelques données économiques sur les biothérapies immunosuppressives

Les biothérapies immunosuppressives font partie des médicaments les plus coûteux du marché en raison de l'utilisation des biotechnologies de haut niveau pour les produire. Elles sont de plus en plus utilisées depuis plusieurs années.

À l'échelle de la France, en 2020, parmi les 10 médicaments représentant la plus grande part des dépenses en ville, 3 étaient des biomédicaments (Tableau 7).

Rang	Produit	CA 2020 (M€)	Evolution (%) / 2019	Rang 2019
1	ELIQUIS® (apixaban)	443	27,5%	3
2	LUCENTIS® (ranibizumab)	356	-4,3%	1
3	HUMIRA® (adalimumab)	343	-6,7%	2
4	EYLEA® (aflibercept)	324	4,4%	5
5	XARELTO® (rivaroxaban)	307	7,0%	6
6	IBRANCE® (palbociclib)	296	-10,5%	4
7	IMBRUVICA® (ibrutinib)	273	22,8%	8
8	ZYTIGA® (abiratéronne acétate)	240	16,8%	10
9	XTANDI® (enzalutamide)	235	12,7%	9
10	DOLIPRANE® (paracetamol)	233	-1,8%	7

Tableau 7 : Les 10 médicaments ayant le chiffre d'affaires le plus important en officine en 2020 (37)

Après avoir été le médicament au chiffre d'affaires le plus important en ville pendant plusieurs années, HUMIRA® est descendu à la 3ème place du classement en 2020 et continue de descendre dans le classement, en raison de l'arrivée de ses biosimilaires à la fin de l'année 2018.

L'arrivée des biosimilaires sur le marché a entraîné une concurrence entre les laboratoires producteurs et ainsi fait diminuer le prix de ces thérapies.

Le chiffre d'affaires des biosimilaires a fortement progressé au cours des dix dernières années pour atteindre 952 millions d'euros en 2020, soit une évolution de +18,9% par rapport à 2019 (Tableau 8).

	TOTAL		
	2019	2020	Evolution
Total Marché des biologiques	2001 M€	2157 M€	7,8%
Bioréférents	1201 M€ (60,0%)	1205 M€ (55,9%)	0,4%
Biosimilaires	801 M€ (40,0%)	952 M€ (44,1%)	18,9%

Tableau 8 : Evolution du marché des biothérapies entre 2019 et 2020 (37)

En 2020, la croissance des biosimilaires a été plus forte en ville qu'à l'hôpital, notamment grâce aux biosimilaires de l'adalimumab qui affichent les plus fortes progressions en raison de leur arrivée nouvelle sur le marché.

Néanmoins, la part des biosimilaires reste encore majoritaire à l'hôpital par rapport à la ville : 52,6% (501 millions d'euros) contre 47,4% (451 millions d'euros) (Tableau 9) (37).

	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Total Marché des biosimilaires	13 M€	34 M€	47 M€	67 M€	82 M€	91 M€	125 M€	206 M€	298 M€	530 M€	801 M€	952 M€
Hôpital Biosimilaire	2 M€	6 M€	12 M€	14 M€	18 M€	15 M€	36 M€	99 M€	165 M€	343 M€ (64,7%)	481 M€ (60%)	501 M€ (52,6%)
Officine Biosimilaire	11 M€	27 M€	36 M€	53 M€	64 M€	76 M€	89 M€	107 M€	133 M€	187 M€ (35,3%)	320 M€ (40%)	451 M€ (47,4%)

Tableau 9 : Comparaison de l'évolution du marché des biosimilaires entre l'officine et l'hôpital de 2009 à 2020 (37)

Les biosimilaires présentent en moyenne un prix 30% inférieur à celui des biomédicaments de référence. Leur arrivée sur le marché entraîne également la baisse du prix du produit de référence.

Une fois la prescription établie par le spécialiste à l'hôpital, le patient va chercher en pharmacie de ville son traitement. Quand on analyse les chiffres des prescriptions hospitalières délivrées en pharmacie de ville, on constate aussi une augmentation de l'utilisation des biosimilaires (Tableau 10).

Données CPAM PHMEV	2018	2019	Evolution
Montants remboursés			
HUMIRA	6 481 631 €	5 509 438 €	-15,0%
BIOSIM	0 €	553 291 €	> 200%
TOTAL	6 481 631 €	6 062 729 €	-6,5%
Volumétrie			
HUMIRA	8748	8781	0,4%
BIOSIM	0	1160	> 200%
TOTAL	8748	9941	13,6%
Taux recours BIOSIM	0,0%	11,7%	11,7%
Cohorte TOTALE			
HUMIRA	1108	1025	-7,5%
BIOSIM	0	273	> 200%
TOTAL	1108	1298	17,1%
Initiation de traitement			
HUMIRA	341	249	-27,0%
BIOSIM	0	109	> 200%
TOTAL	341	358	5,0%
Taux initiation BIOSIM	0,0%	30,4%	30,4%

Tableau 10 : Comparaison HUMIRA® et ses biosimilaires en ville (38)

On observe qu'entre 2018 et 2019, il y a eu une diminution du montant remboursé pour HUMIRA® (-15%) tandis que le montant remboursé pour ses biosimilaires a augmenté (>200%). Au total, les montants remboursés tout confondu diminuent.

Étant donné leur arrivée récente sur le marché, on peut imaginer que dans quelques années les biosimilaires seront plus prescrit que HUMIRA® en initiation de traitement.

En raison notamment de leur impact économique, les biothérapies et leurs biosimilaires répondent à une réglementation particulière pour la prescription et la dispensation.

3. Prescription et réglementation des biothérapies

1. Prescription des biothérapies

L'initiation du traitement est réservée à un médecin hospitalier spécialiste de la pathologie. La prescription est valable un an. On dit alors qu'il s'agit d'une prescription initiale hospitalière annuelle (39).

Le 24 juillet 2019, des modifications de conditions de prescription et de délivrance de certaines biothérapies utilisées dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques ont été publiées par l'ANSM (Agence Nationale de Santé et du Médicament). Désormais les spécialités composées d'adalimumab, d'étanercept, de golimumab, de certolizumab et d'anakinra doivent être initiées par un médecin hospitalier spécialiste de la pathologie concernée mais la réévaluation annuelle en milieu hospitalier n'est plus nécessaire et peut être réalisée en ville par un médecin spécialiste.

Pour les biothérapies immunosuppressives qui ne sont pas concernées par ces modifications, le renouvellement reste réservé à un spécialiste exerçant en milieu hospitalier (40).

2. Dispensation des biothérapies

Les biothérapies immunosuppressives sont des médicaments d'exception. Elles nécessitent donc une prescription sur une ordonnance à 4 volets (Annexe 1) :

- Le volet 1 est à conserver par le patient
- Les volets 2 et 3 sont envoyés par le pharmacien à l'assurance maladie avec la feuille de soin en vue du remboursement
- Le volet 4 est à conserver par le pharmacien et devra être gardé pendant 3 ans.

Les registres et les enregistrements informatisés sont conservés pendant 10 ans.

Les biothérapies immunosuppressives ne peuvent pas être substituées par leurs biosimilaires par le pharmacien d'officine comme il pourrait le faire pour un médicament générique. La substitution ne peut se faire que par le médecin spécialiste, après accord éclairé du patient et sous étroite surveillance.

De la prescription à la dispensation, différents professionnels de santé interviennent auprès du patient. Nous allons voir dans la deuxième partie, le parcours des patients initiant une biothérapie au CHU de Bordeaux et leur accompagnement.

II. Initiation d'une biothérapie immunosuppressive : de la prescription à l'accompagnement du patient au CHU de Bordeaux

Le parcours de soin commence en ville ou à l'hôpital lorsque le diagnostic de la pathologie est posé. La confirmation du diagnostic de ces pathologies repose sur des signes cliniques, des signes biologiques et des signes radiologiques. Des examens supplémentaires permettent de déterminer le stade de la maladie et le traitement adapté.

Dans le cadre de l'instauration d'une biothérapie immunosuppressive un bilan initial est indispensable.

A. Prérequis à l'instauration d'une biothérapie immunosuppressive

Les biothérapies immunosuppressives en raison de leur mode d'action et leurs potentiels effets indésirables nécessitent, la mise en place d'un bilan pré-thérapeutique afin de s'assurer qu'il n'y ait pas de contre-indication à l'instauration du traitement.

1. La recherche d'infections actives ou latentes

Les biothérapies immunosuppressives ciblent des effecteurs du système immunitaire, il y a alors une augmentation du risque infectieux et notamment d'infections opportunistes. Une infection opportuniste survient lorsque les défenses immunitaires de l'organisme diminuent. Elles sont dues à des germes habituellement peu agressifs mais dont la pathogénicité est augmentée par le terrain immunitaire déficient du malade. Ce sont ces germes opportunistes qui sont recherchés lors du bilan initial.

Les biothérapies, surtout celles ciblant le TNF α , augmentent le risque d'infection par des germes intracellulaires ce qui peut notamment permettre la réactivation d'une tuberculose latente. C'est pourquoi un dépistage de la tuberculose est effectué avant l'instauration du traitement. Ce dépistage consiste en la réalisation d'une radiographie du thorax, d'une anamnèse d'exposition à la tuberculose, d'un test de quantification d'IFN γ (le QuantiFERON-TB® (test ELISA) ou le T-SPOT.TB® (test ELISPOT))

(41) et si nécessaire, un traitement prophylactique (isoniazide en monothérapie à 5mg/kg par jour pendant 6 mois) (42).

Plusieurs sérologies sont réalisées :

- sérologie VHB : on recherche les antigènes HBs, les anticorps anti-HBs et les anticorps anti-HBc. Les antigènes HBs peuvent indiquer la présence du virus dans l'organisme. Si c'est positif, une recherche de l'ADN viral est effectuée, il pourrait s'agir d'une hépatite chronique active ou de porteurs inactifs. Dans ce cas, il est recommandé d'instaurer un traitement pré-emptif systématique par analogues nucléos(t)idiques après un avis spécialisé. Chez les patients traités par analogues nucléos(t)idiques pour une infection chronique par le VHB, il est recommandé d'attendre la négativation de l'ADN du VHB avant de débiter le traitement. (43).
- sérologie VIH : chez les patients séropositifs au VIH, les biothérapies doivent être instaurées avec prudence en concertation avec un médecin spécialiste dans le domaine du VIH. Le rapport bénéfice/risque pour chaque patient doit être pesé. Il est recommandé que le traitement par biothérapie ne soit débuté que si le patient est estimé contrôlé d'un point de vue immunovirologique en termes de lymphopénie CD4 et de charge virale. Sous biothérapie, un suivi clinique et biologique régulier (lymphocytes CD4 et charge virale) auprès d'un médecin spécialiste du VIH est recommandé (44).
- une sérologie EBV
- une sérologie CMV
- une sérologie VZV si le patient ne sait pas s'il a eu la varicelle

Un examen bucco-dentaire peut aussi être proposé au patient. La cavité buccale est une des portes d'entrée pour les infections, il est donc nécessaire de s'assurer que le patient n'a pas besoin de soins dentaires.

2. La recherche de néoplasie

Le système immunitaire permet de se défendre contre des agents pathogènes responsables d'infections mais il permet aussi de lutter contre le développement de cancer.

De plus, l'utilisation des biothérapies immunosuppressives dans le cadre de maladies auto-immunes peut engendrer une réactivation de certains virus entraînant un risque de cancers. C'est ce que l'on appelle les cancers viro-induits, ils sont dus à des virus comme le *Papilloma virus (HPV)* ou l'*Epstein-Barr virus (EBV)* qui possèdent un potentiel oncogène, c'est-à-dire qu'ils sont capables de provoquer des dysplasies et ainsi d'induire la formation de cancer.

On sait que l'HPV peut conduire à la formation de cancers au niveau des organes génitaux féminins et masculins (45) et que l'EBV peut engendrer le développement de lymphome Hodgkinien (maladie de Hodgkin). Il y aurait alors un possible rôle révélateur ou facilitateur de cancer avec les biothérapies immunosuppressives (46).

Pour éliminer le risque de cancer du col de l'utérus, une consultation gynécologique est nécessaire avant l'instauration du traitement.

Les biomédicaments ciblant le TNF α exposeraient à un sur-risque de cancers cutanés basocellulaires ou épidermoïdes (47). Les données concernant le risque de mélanome sous anti-TNF α sont controversées mais devant le caractère métastasant de ce type de tumeur, une vigilance particulière est à accorder lors de l'instauration d'une biothérapie anti-TNF α (47). C'est pourquoi, un dépistage chez un dermatologue est à réaliser avant la mise en place du traitement et une visite de contrôle est effectuée une fois par an.

En cas d'antécédents de cancer, il existe des recommandations spécifiques pour chaque biothérapie. Seuls les médecins spécialistes, en fonction de l'état de santé du patient et avec son accord peuvent décider de l'initiation ou de la poursuite du traitement.

3. La recherche d'anomalies du bilan biologique et de grossesse

Les biothérapies peuvent perturber les paramètres biologiques d'un bilan sanguin. Il faut alors s'assurer avant l'instauration du traitement qu'il n'y a pas de déséquilibre préexistant. Pour cela, on réalise une numération de la formule sanguine (NFS), un ionogramme, un bilan lipidique, un bilan de l'activité enzymatique et une mesure des paramètres glycémiques.

Si c'est une femme, on peut faire un dosage des β -HCG afin de vérifier qu'il n'y ait pas de grossesse en cours. La grossesse ne contre-indique pas à l'utilisation de biothérapies immunosuppressives mais elle impose un suivi régulier et des précautions particulières (48).

Les biothérapies comme l'infliximab, l'adalimumab et le golimumab sont des anticorps de type IgG capables de traverser le placenta. Il existe des recommandations pour l'utilisation de biothérapies selon la structure de l'anticorps. Il est possible d'utiliser l'infliximab, l'adalimumab et le golimumab pendant le premier trimestre de grossesse, il n'y a pas eu d'évènement constaté sur l'organogénèse. Étant donné que certaines biothérapies peuvent passer au niveau du placenta, le nouveau-né est considéré comme immunodéprimé les 6 premiers mois de sa vie, ce qui contre-indique l'administration de vaccin vivant. (49).

4. Autres examens

En fonction des effets indésirables de chaque traitement, des examens complémentaires pourront être réalisés avant son instauration (Tableau 11).

DCI	Princeps	Biosimilaires	Voie d'administration	Effets indésirables
Les biothérapies ciblant le TNFα				
Adalimumab	HUMIRA [®]	AMGEVITA [®] , HULIO [®] , HYRIMOZ [®] , IDACIO [®] , IMRALDI [®]	Sous cutanée	<ul style="list-style-type: none"> - Céphalées - Leucopénie et anémie - Troubles vasculaires - Douleurs abdominales, nausées et vomissements - Élévations des enzymes hépatiques - Douleurs musculo-squelettiques - Démyélinisation
Infliximab	REMICADE [®]	FLIXABI [®] , INFLECTRA [®] , REMSIMA [®]	Intraveineuse ou sous cutanée	
Golimumab	SIMPONI [®]		Sous cutanée	
Certolizumab pegol	CIMZIA [®]		Sous cutanée	
Etanercept	ENBREL [®]	BENEPALI [®] , ERELZI [®]	Sous cutanée	
Les anticorps ciblant l'IL-6				
Tocilizumab	ROACTEMRA [®]		Intraveineuse ou sous cutanée	<ul style="list-style-type: none"> - Céphalées - Hypertension - Hypercholestérolémie, augmentation des ALAT
Sarilumab	KEVZARA [®]		Sous cutanée	
Les biothérapies ciblant l'IL-1				
Anakinra	KINERET [®]		Sous cutanée	<ul style="list-style-type: none"> - Céphalées - Hypercholestérolémie
Les anticorps ciblant l'IL-17				
Ixekizumab	TALTZ [®]		Sous cutanée	<ul style="list-style-type: none"> - Céphalées - Fatigue - Douleurs oropharyngées
Secukinumab	COSENTYX [®]		Sous cutanée	
Brodalumab	KYNTHEUM [®]		Sous cutanée	
Les anticorps ciblant l'IL-23				
Guselkumab	TREMFYA [®]		Sous cutanée	<ul style="list-style-type: none"> - Dermatophytoses - Arthralgie - Fatigue - Prurit
Risankizumab	SKYRIZI [®]		Sous cutanée	
Tildrakizumab	ILUMETRI [®]		Sous cutanée	
Ustékinumab (+ cible IL-12)	STELARA [®]		Intraveineuse ou sous cutanée	

Les biothérapies ciblant le CD80/86				
Abatacept	ORENCIA®		Intraveineuse ou sous cutanée	- Céphalées - Nausées
Les anticorps ciblant l'intégrine $\alpha4\beta7$				
Vedolizumab	ENTYVIO®		Intraveineuse ou sous cutanée	- Arthralgie
Les anticorps ciblant le CD20				
Rituximab	MABTHERA®	RIXATON®, TRUXIMA®	Intraveineuse ou sous cutanée	- Neutropénie, leucopénie - Rash, prurit - Nausées

Tableau 11 : Effets indésirables les plus fréquents des biothérapies immunosuppressives en fonction de leur cible

Comme le montre les examens faits lors du bilan pré-thérapeutique, ces biothérapies nécessitent des informations précises avant leur utilisation et une surveillance étroite tout au long du traitement. C'est pourquoi, l'accompagnement du patient par les professionnels de santé est essentiel.

B. Instauration d'un traitement par biothérapie immunosuppressive au CHU de Bordeaux

Pour me documenter sur cette partie, j'ai rencontré trois médecins exerçant au CHU de Bordeaux :

- Le professeur Julien SENESCHAL responsable de l'unité de dermatologie générale, inflammatoire et auto-immune de l'hôpital Saint-André
- Le docteur Gauthier PELLET exerçant au sein du service d'hépatogastro-entérologie et d'oncologie digestive de l'hôpital Haut-Lévêque
- Le docteur Nadia MEHSEN-CETRE exerçant au sein du service de rhumatologie de l'hôpital Pellegrin

Ils m'ont expliqué le parcours de soins d'un patient au CHU de Bordeaux. Il existe des similitudes dans chaque service lors de l'initiation d'un traitement par biothérapies immunosuppressives.

Lorsque le diagnostic est posé, le médecin indique au patient quel type de traitement il va recevoir, à quel rythme les injections de biomédicaments vont être faites, les modalités d'injection, les principaux effets secondaires et les points sur lesquels il faut être vigilant.

1. Parcours d'un patient atteint de polyarthrite rhumatoïde au CHU de Bordeaux

Pour répondre à ces questions, je me suis rendue à l'hôpital Pellegrin dans le service de Rhumatologie pour rencontrer le docteur Nadia MEHSEN-CETRE.

Question 1 : Quelles sont les biothérapies que vous prescrivez le plus ?

« En rhumatologie, on prescrit principalement les 5 biothérapies anti-TNF α avec des subtilités selon l'anticorps. On prescrit le certolizumab pegol surtout chez les jeunes femmes comme c'est un anticorps pégylé, s'il y a une grossesse, il ne passera que faiblement au niveau du placenta.

On prescrit aussi l'abatacept en perfusion ou en injection sous-cutanée ; le tocilizumab est prescrit seul ou en bithérapie ; il y a aussi l'ustékinumab et le canakinumab mais c'est moins fréquent.

On peut aussi associer les anti-TNF α au méthotrexate, on a observé un effet synergique et cela évite l'immunisation contre les anti-TNF α »

Question 2 : Une fois le traitement prescrit, est-ce qu'il est instauré lors d'une consultation ou plutôt à domicile avec une infirmière libérale ?

« Nous donnons (les médecins) des explications au patient concernant sa pathologie et son traitement puis on oriente le patient vers les infirmières qui font des entretiens d'éducation thérapeutique avec le patient. Dans le service de rhumatologie l'entretien thérapeutique s'intitule « mieux comprendre ma maladie et mieux connaître mon traitement ». Pour réaliser ces entretiens, les infirmières possèdent des kits de démonstration. Cela permet au patient de voir la forme du traitement (stylo ou seringue), d'apprendre les gestes d'hygiène et comment se l'injecter. Quand ils ne se sentent pas capables de se le faire, les patients peuvent revenir pour les injections suivantes.

L'infirmière prodigue aussi des conseils pour le quotidien : comment reconnaître une infection, vérifier son calendrier vaccinal, prendre rendez-vous une fois par an chez le dentiste, le gynécologue, le dermatologue etc... »

Question 3 : Les patients sont-ils formés/informés pour pratiquer les auto-injections ? et par qui ?

« Le parcours de soin est bien organisé. Les médecins informent le patient, les infirmières forment et informent aussi le patient. Si les patients souhaitent pratiquer l'auto-administration, ils sont formés par les infirmières aux gestes techniques. »

Question 4 : Est-ce qu'une plaquette d'informations est remise au patient lors de la prescription d'un traitement (en plus des informations à l'oral) ?

« Oui, les laboratoires pharmaceutiques réalisent des plaquettes pour les patients, que nous leur donnons lors de l'initiation du traitement. Les infirmières sont aussi très impliquées dans le service, elles ont créé des outils pour le patient avec les coordonnées s'ils ont des questions. »

Question 5 : Quelles sont vos attentes sur ce que le pharmacien d'officine peut apporter au patient ?

« En tant que pharmacien d'officine, vous avez un contact régulier avec les patients, ils viennent chercher leur traitement tous les mois. Le suivi du calendrier vaccinal des patients ainsi que leur rappeler les principaux points de surveillance (infections, organisation des injections etc...) peuvent être fait à chaque délivrance du médicament. »

Le patient revient ensuite une ou deux fois par an lorsque son traitement est équilibré pour des consultations de contrôle.

2. Parcours d'un patient atteint de MICI au CHU de Bordeaux

Pour répondre à ces questions j'ai pu contacter, par téléphone, le docteur Gauthier PELLET exerçant au sein du service d'hépatogastro-entérologie et d'oncologie digestive de l'hôpital Haut-Lévêque.

Question 1 : Quelles sont les biothérapies que vous prescrivez le plus ?

« En première intention on prescrit l'infliximab par voie intraveineuse puis l'adalimumab ou le védolizumab ou le golimumab ou l'ustékinumab.

Dans la rectocolite hémorragique (RCH), les biothérapies ne sont pas prescrites en début de traitement, c'est plutôt en dernière ligne sauf quand la maladie est trop sévère et qu'elle ne répond pas aux immunosuppresseurs.

En revanche, pour la maladie de Crohn, les biothérapies sont prescrites plus précocement, le but est de taper fort pour éviter que la maladie évolue, donc dès les premiers stades on associe un immunosuppresseur avec une biothérapie. »

Question 2 : Une fois le traitement prescrit, est-ce qu'il est instauré lors d'une consultation ou plutôt à domicile avec une infirmière libérale ?

« Ça dépend, soit c'est urgent parce que le patient est hospitalisé, donc on lui met l'infliximab en IV de suite puis il revient régulièrement en hospitalisation de jour pour avoir la perfusion.

Si ce n'est pas urgent on leur prescrit le traitement, ils ont les explications en consultation puis ils viennent en hospitalisation de jour pour la première injection et pour qu'on leur montre le geste s'ils souhaitent plus tard se faire les injections eux-mêmes.

Pour l'ustékinumab, la première injection se fait en IV et la deuxième injection en sous-cutanée.

90% du temps, ils font les injections seul chez eux après. Au cas où, on prescrit quand même une

ordonnance pour qu'une infirmière libérale passe si le patient ne se sent pas capable de le faire tout seul. »

Question 3 : Les patients sont-ils formés/informés pour pratiquer les auto-injections ? et par qui ?

« Le principe du traitement est expliqué en consultation ainsi que les modalités d'injection, les rythmes d'injection et les principaux effets secondaires. Puis en hospitalisation de jour, une infirmière s'occupe de leur expliquer la partie technique, les soins et de faire un rappel de ce que le médecin a déjà expliqué en consultation. »

Question 4 : Est-ce qu'une plaquette d'informations est remise au patient lors de la prescription d'un traitement (en plus des informations à l'oral) ?

« Un livret d'information leur est remis lorsqu'ils reviennent en hospitalisation de jour. Il est possible aussi de travailler avec des associations de patients et de les orienter vers elles. Pour l'HUMIRA® par exemple, le laboratoire Abbvie® a créé « MON HUMIRA® », c'est un service supplémentaire vers lequel le patient peut se tourner en cas de questions sur son traitement. »

Question 5 : Quelles sont vos attentes sur ce que le pharmacien d'officine peut apporter au patient ?

« Ce qui est utile pour le patient, ce sont les conseils pratiques pour le quotidien : comment conserver mon traitement si je pars en voyage, que faire si je casse mon stylo pré-rempli, que faire si j'oublie de faire mon injection etc... ce sont des conseils qui ne sont pas toujours donnés à l'hôpital. »

3. **Parcours d'un patient atteint de psoriasis au CHU de Bordeaux**

Pour répondre à ces questions, je me suis rendue à l'hôpital Saint André dans l'unité de dermatologie générale, inflammatoire et auto-immune pour rencontrer le Professeur Julien SENESCHAL.

Question 1 : Quelles sont les biothérapies que vous prescrivez le plus ?

« Pour le psoriasis, on ne prescrit les biothérapies qu'après échec de la photothérapie, du méthotrexate et de l'aprémilast. Les plus prescrites ce sont les anti-TNF α (adalimumab et infliximab), l'ustékinumab, ixékizumab, le sécukinumab, le brodalumab et le risankizumab. »

Question 2 : Une fois le traitement prescrit, est-ce qu'il est instauré lors d'une consultation ou plutôt à domicile avec une infirmière libérale ?

« Les explications sur le traitement sont données lors de la consultation. Puis les patients reviennent en hôpital de jour pour la première injection sous surveillance. Les infirmières font des entretiens thérapeutiques pour donner des informations au patient et leur expliquer comment faire les injections eux-mêmes donc l'hygiène et les gestes techniques. »

Question 3 : Les patients sont-ils formés/informés pour pratiquer les auto-injections ? et par qui ?

Comme expliqué dans la réponse précédente, ce sont les infirmières qui forment les patients pour qu'ils apprennent à se faire leurs injections.

Question 4 : Est-ce qu'une plaquette d'informations est remise au patient lors de la prescription d'un traitement (en plus des informations à l'oral) ?

« Nous leur donnons des explications en consultation, puis les infirmières font des rappels et elles leur remettent plusieurs brochures, une concernant sa maladie et l'autre concernant son traitement. »

Question 5 : Quelles sont vos attentes sur ce que le pharmacien d'officine peut apporter au patient ?

« Il peut rappeler les principales règles d'hygiène, les signes d'infections et veiller à ce que le calendrier vaccinal soit à jour. »

A travers ces différents entretiens, on peut remarquer que le parcours de soin est semblable pour chaque service. Les explications sont données en consultation par le médecin puis le patient revient en hospitalisation de jour où il reçoit la première injection sous surveillance. La première injection se fait à l'hôpital afin de s'assurer qu'il n'y a pas de réaction d'hypersensibilité immédiate (choc anaphylactique) au médicament. Les infirmières expliquent ensuite aux patients comment réaliser les injections en leur apprenant les gestes techniques. Dans la plupart des cas, les patients se font après eux-mêmes leurs injections chez eux. Ils reviennent plus tard, une ou deux fois par an afin d'effectuer des examens et un suivi du traitement.

Pendant leur parcours, les patients ne rencontrent pas de pharmaciens à l'hôpital. Les conseils sur les traitements semblent être donnés majoritairement par les infirmières et concernent principalement les modalités d'administration et le risque infectieux. Les médecins interrogés semblent penser que les pharmaciens d'officine ont un rôle à jouer auprès du patient sur des conseils plus précis (conduite à tenir en cas de voyage, d'oubli...etc) et sur le suivi au long cours (surveillance des vaccinations, des infections...).

En effet, les biothérapies immunosuppressives peuvent être à l'origine de toxicités, à court terme ou à long terme, nécessitant d'apporter des conseils précis et clairs aux patients.

C. Risques et conseils liés aux biothérapies immunosuppressives

De nombreuses biothérapies immunosuppressives existant sur le marché sont disponibles en ville. Grâce à cela, le patient n'est pas obligé d'aller à l'hôpital pour recevoir son traitement, il est plus autonome dans la gestion de sa maladie. Ces biothérapies nécessitent un suivi étroit du patient ainsi que des conseils spécifiques. Le pharmacien, qu'il soit en ville ou à l'hôpital, a pour rôle d'accompagner le patient dans la compréhension et le bon usage de son traitement. C'est un acteur de prévention et d'éducation à la santé.

1. Le risque infectieux et les conseils associés

Les cellules du système immunitaire communiquent entre elles directement ou par le biais de médiateurs. Les cytokines jouent le rôle de messenger du système immunitaire. Certaines cytokines (IL-1, IL-6, TNF α) stimulent l'activité du système immunitaire afin que les leucocytes puissent éliminer rapidement l'agent pathogène.

Les biothérapies immunosuppressives en ciblant ces messagers du système immunitaire (le TNF α , les interleukines 1 et 6 etc...) ou l'interaction entre deux cellules (CD80/CD86 ou le CD20) empêchent les cellules de s'activer. Dans le cadre des pathologies inflammatoires, c'est le but recherché. En revanche lorsqu'un agent pathogène pénètre dans l'organisme, ces cellules mettront plus de temps à s'activer puisqu'elles utiliseront d'autres voies de signalisation. Le temps que la réponse immunitaire se mette en place l'agent pathogène peut s'étendre.

Pour éviter de contracter une infection, des gestes peuvent être mis en place :

- hygiène corporelle (se laver les mains surtout) et hygiène bucco-dentaire
- vivre dans un environnement propre
- aérer les espaces fermés plusieurs fois par jour
- éviter le contact avec des personnes infectées
- avoir une alimentation saine et équilibrée

Afin de prévenir ces complications infectieuses, la mise à jour du calendrier vaccinal est un point à ne pas négliger avant l'instauration ainsi que pendant toute la durée du traitement.

Les vaccins vivants atténués, bactériens ou viraux, ne peuvent pas être administrés chez une personne immunodéprimée en raison du risque de survenu de maladie infectieuse vaccinale (Tableau 12).

Les rappels de ces vaccins doivent être effectués, si besoin, avant l'instauration du traitement. (50)

Vaccins vivants atténués	
Vaccins à cible virale	Vaccin à cible bactérienne
<ul style="list-style-type: none"> ■ Dengue ■ Fièvre jaune ■ Rougeole, oreillons, rubéole ■ Rotavirus ■ Vaccin oral contre la poliomyélite ■ Varicelle ■ Zona 	<ul style="list-style-type: none"> ■ BCG

Tableau 12 : Liste des vaccins vivants atténués viraux et bactériens (50)

Les vaccins inactivés ou subunitaires peuvent être administrés chez ces patients selon les recommandations vaccinales en vigueur. Le risque d'effets indésirables n'est pas augmenté. Le seul risque est celui d'une réponse immunitaire diminuée ce qui peut nécessiter des schémas de vaccination intensifiés (50).

La vaccination contre la grippe saisonnière doit être réalisée chaque année au début de la saison grippale (Tableau 13).

La vaccination contre les infections invasives à pneumocoques est aussi fortement recommandée dans les populations d'adultes immunodéprimés. Il est également préconisé de maintenir les rappels de diphtérie-tétanos-poliomyélite (DTP) avec un intervalle raccourci de 10 ans (50).

Calendrier simplifié des vaccinations 2021

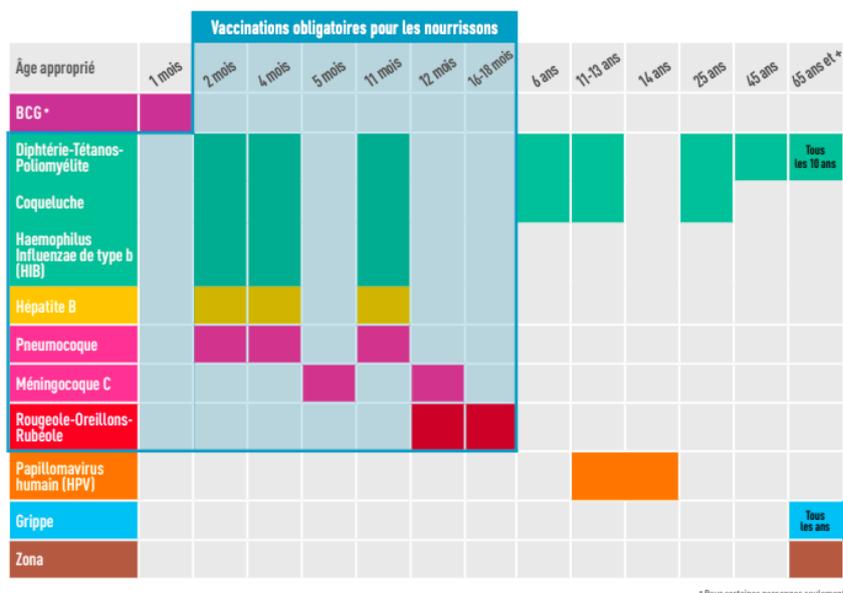


Tableau 13 : Calendrier simplifié des vaccinations 2021 en population générale (51)

Par sa proximité avec le patient, il est important que le pharmacien lui indique les principaux signes d'infection :

- Signes d'alertes : respiratoires (toux, rhinite...), digestifs (diarrhées, vomissements...), urinaires (brûlures mictionnelles...)
- Une température supérieure à 38°C

Si l'un de ces signes est présent, le patient doit prendre l'avis de son médecin avant d'administrer son traitement.

2. Le risque de néoplasie et les conseils associés

Les lymphocytes T jouent un rôle primordial dans le contrôle de la prolifération tumorale.

Plusieurs biothérapies immunosuppressives ciblent des cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, IL-12...) intervenant dans l'activation des lymphocytes T responsables de la surveillance tumorale. Elles pourraient alors faciliter ou révéler l'apparition de cancers. Il existe une augmentation du risque de cancers viro-induits chez ces patients ainsi qu'une probable augmentation du risque de carcinome cutané (52). La surveillance annuelle par un dermatologue reste indispensable pour limiter le développement de cancers cutanés.

Les rayons du soleil provoquent des mutations dans l'ADN des cellules de la peau ce qui peut entraîner une multiplication anarchique de ces cellules et l'apparition de tumeurs cancéreuses. Pour limiter ce risque, il faut éviter de s'exposer pendant les périodes de fort ensoleillement (entre 12h et 16h) et appliquer de la crème solaire contenant un indice de protection élevé lors des activités extérieures (promenades, jardinage...).

Le pharmacien d'officine peut rappeler, aux patients, ces quelques conseils à adopter, surtout en période estivale.

3. Modalités d'administration et de conservation :

3.1 Les signes cutanés

Ces médicaments ont une structure protéique qui les empêche d'être administrés par voie orale. On utilise alors la voie parentérale. Les réactions à l'injection dépendent de la voie d'administration (sous cutanée ou intraveineuse) et des biomédicaments utilisés.

Les réactions aiguës (dans les 24h qui suivent l'injection) se manifestent sous forme de prurit, flush ou d'urticaire. Ce type de réaction est surtout observé pour les biothérapies immunosuppressives s'administrant par voie intraveineuse comme l'infliximab. Elles sont résolues en diminuant la vitesse

de perfusion (53).

Les réactions retardées peuvent se manifester dans les 3 à 14 jours qui suivent l'injection. Les symptômes sont un rash, un prurit, un œdème facial, de la fièvre ainsi qu'une arthromyalgie. Elles peuvent être diminuées par l'administration de paracétamol, d'antihistaminiques ou de corticoïdes selon la gravité de l'atteinte (53).

Les réactions aiguës sont plus fréquentes que les réactions retardées. Des réactions plus sévères peuvent avoir lieu mais elles sont très rares.

En ville, les biothérapies immunosuppressives s'administrent sous forme de stylo ou de seringue pré-remplis utilisés par voie sous-cutanée. On peut retrouver au point d'injection un érythème local associé à des démangeaisons et à un gonflement. Ces effets disparaissent avec le temps et ne nécessitent pas, dans la plupart des cas, de traitements. La rotation du site d'injection est un moyen de prévenir ce type de complication (Figure 20) (53).

Les réactions cutanées au site d'injection sont rarement à l'origine de l'arrêt du traitement.

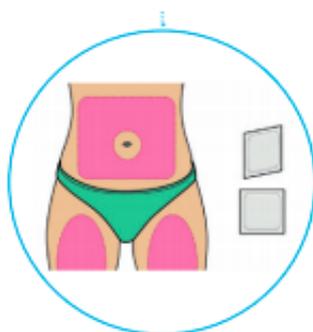


Figure 20 : Les différents sites d'injection d'une biothérapie possibles (54)

Il existe un risque de choc anaphylactique avec ces traitements. Le risque reste cependant très faible car le plus souvent la première administration a déjà eu lieu à l'hôpital sous surveillance médicale.

En cas de réaction, on peut conseiller au patient de se rapprocher d'un professionnel de santé (médecin, pharmacien, infirmière...) afin d'évaluer la gravité de la réaction cutanée et de pouvoir soulager les symptômes.

Si le patient ne souhaite pas faire les injections lui-même une infirmière peut venir à son domicile pour lui faire.

3.2 La conservation du traitement

Ces biothérapies nécessitent une administration mais aussi une conservation particulière. Elles doivent être conservées au réfrigérateur entre +2°C et +8°C.

La température du milieu dans lequel elles se trouvent doit être relativement constante pour garantir leur intégrité et leur efficacité.

Lors de la délivrance de ces médicaments, le pharmacien remet au patient une pochette isotherme afin que ce dernier puisse le transporter dans des conditions optimales de température.

Le patient doit veiller à sortir son traitement du réfrigérateur 15 à 30 minutes avant l'administration afin de limiter la douleur au point d'injection.

La conservation particulière de ces traitements est un inconvénient pour le patient lorsqu'il voyage. L'idéal de conservation serait de maintenir le traitement à la température recommandée. Si ce n'est pas possible, les laboratoires fabriquant ces biomédicaments peuvent fournir au patient, sur demande du pharmacien, des trousse isothermes étudiées pour garantir la conservation du biomédicament lors des déplacements. Par exemple, le laboratoire Abbvie® a créé une trousse isotherme pour l'HUMIRA® et le SKYRIZI qui permet de les conserver 7 heures si la température extérieure n'excède pas 25°C. Avec cette trousse, ils fournissent aussi une notice d'information expliquant la durée pendant laquelle la biothérapie peut être conservée en fonction de la température ambiante.

Ces médicaments possèdent une aiguille qui permet de réaliser l'injection. Ils sont donc éliminés par un circuit particulier. Ils doivent être jetés dans des conteneurs jaunes qui sont ensuite ramenés en pharmacie. Ils passent ensuite par un circuit de recyclage différent de celui des autres médicaments.

En cas de séjour prolongé seul le médecin spécialiste, en fonction de l'état de santé du patient, décide si l'injection du traitement peut être repoussée.

4. Grossesse et allaitement

Les maladies inflammatoires peuvent être diagnostiquées chez des patientes jeunes, en âge de procréer. Selon le type de traitement, son utilisation pendant la grossesse peut être autorisée ou déconseillée.

L'utilisation de certaines biothérapies est possible pendant la grossesse (Tableau 14). L'infliximab, l'adalimumab et le golimumab sont tous les trois des anticorps monoclonaux de type IgG1 ciblant le TNF α .

Ils traversent le placenta et se retrouvent au contact du fœtus. Ce passage transplacentaire débute à la fin du premier trimestre c'est-à-dire après la phase d'organogénèse puis s'intensifie tout au long de la grossesse et surtout après la 30^{ème} semaine d'aménorrhée. Plusieurs études ont montré qu'il n'existe pas d'augmentation du risque de complications néonatales ou d'avortements spontanés par rapport aux personnes non exposées (55).

Au cours du 3^{ème} trimestre de grossesse, le transport actif de ces anticorps monoclonaux à travers le placenta se met en place. C'est ainsi que plusieurs études ont révélé que l'on peut détecter des taux d'infliximab ou d'adalimumab à la naissance parfois supérieurs aux taux maternels. L'infliximab et l'adalimumab peuvent être détectés jusqu'à 6 voire 12 mois après la naissance chez des enfants exposés *in utero*. Ces enfants sont alors considérés comme immunodéprimés ce qui contre-indique l'injection de vaccins vivants atténués avant l'âge de 6 voire 12 mois (55).

Pour le vedolizumab, anticorps anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$ et l'ustékinumab, anticorps anti-IL-12/IL-23, il n'existe pas de données suffisantes pour permettre leur utilisation pendant la grossesse. Il est donc conseillé d'utiliser une contraception efficace (pilules, patches, implant, stérilet...) pendant toute la durée du traitement et de poursuivre son utilisation au minimum 18 semaines après l'arrêt du traitement (56).

Utilisation des traitements pendant la grossesse	
Infliximab	Possible, arrêt au 2 ^e -3 ^e trimestre si maladie contrôlée
Adalimumab	Possible, arrêt au 2 ^e -3 ^e trimestre si maladie contrôlée
Golimumab	Possible, arrêt au 2 ^e -3 ^e trimestre si maladie contrôlée
Vedolizumab	Données insuffisantes
Ustekinumab	Données insuffisantes

Tableau 14 : Les biothérapies et leur utilisation pendant la grossesse (55)

En ce qui concerne l'allaitement, il est possible d'utiliser les anti-TNF α (Tableau 15). Ils sont retrouvés à des concentrations très faibles dans le lait maternel. Les enfants allaités par des mères traitées par anti-TNF α ne développent pas plus d'infection que les enfants non allaités ou allaités par des mères non exposées à ces traitements (55).

Utilisation des traitements pendant l'allaitement	
Infliximab	Possible
Adalimumab	Possible
Golimumab	Possible
Vedolizumab	Données insuffisantes
Ustekinumab	Données insuffisantes

Tableau 15 : Les biothérapies et leur utilisation pendant l'allaitement (55)

5. Conseils hygiéno-diététiques

Les maladies inflammatoires, en raison de la chronicité de l'inflammation, exposent à un risque plus important de développer des maladies cardiovasculaires et du diabète. Même s'il n'y a pas d'aliments interdits, pour limiter ce risque, on peut conseiller aux patients de diminuer la consommation de produits gras, salé et sucré. Une alimentation équilibrée permet un apport complet et varié en glucides, lipides, protéines et vitamines.

Le tabac et l'alcool sont des facteurs de risques évitables, ils peuvent entraîner l'apparition de maladies cardiovasculaires, de cancers...Le sevrage tabagique est un point à ne pas négliger lors du diagnostic de ces pathologies. Le patient peut se tourner vers des professionnels de santé et notamment le pharmacien d'officine qui peut lui proposer des substituts nicotiques (patchs, gommes, spray...). Il est préférable d'éviter aussi toute consommation d'alcool.

L'activité physique permet au patient d'améliorer sa qualité de vie en diminuant la fatigue et le stress.

6. Automédication

Les patients sous biothérapies immunosuppressives sont plus à risque de développer des infections. Il paraît donc indispensable de redoubler de vigilance devant la présence de signes évocateurs d'une infection que le patient souhaiterait traiter par automédication. On évite donc, par exemple, de conseiller des AINS (Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens) devant des douleurs dentaires ou du loperamide devant l'apparition de diarrhées. Cela pourrait masquer les symptômes d'une infection récente ou ceux d'un déséquilibre du traitement.

De plus, il faut veiller à ne pas associer des médicaments sans ordonnance présentant de potentiels effets indésirables à des biothérapies présentant les mêmes effets indésirables. On risquerait d'augmenter la fréquence de leur apparition.

7. Interactions médicamenteuses

Les interleukines notamment l'IL-1 et l'IL-6 diminuent l'expression des isoenzymes des cytochromes 1A2, 2C9, 2C19 et 3A4. Le tocilizumab, le sarilumab et l'anakinra ciblent ces interleukines, ce qui entraîne un retour à des taux normaux de ces isoenzymes. L'administration concomitante de ces biothérapies avec des médicaments métabolisés par les CYP 1A2, 2C9, 2C19 et 3A4 nécessitent l'ajustement des dosages et/ou des posologies de ces médicaments pour maintenir l'activité thérapeutique (57). En annexe 2 se trouve un tableau indiquant les interactions médicamenteuses et les cytochromes (58).

L'association de deux biothérapies immunosuppressives, ayant des cibles différentes, induit une augmentation du risque infectieux sans augmentation de bénéfice thérapeutique.

Ces biothérapies peuvent être à l'origine de multiples complications qui pourraient être évitées ou décelées précocement par une bonne éducation du patient. Lors de son parcours au CHU le patient ne rencontre pas de pharmacien et peut donc être en attente d'un accompagnement pharmaceutique plus important de la part de son pharmacien d'officine. Enfin, le pharmacien d'officine sera le professionnel de santé de proximité du patient pour le suivi de son traitement, à distance de l'initiation.

III. Enquête auprès des pharmaciens d'officine de Nouvelle-Aquitaine sur les biothérapies immunosuppressives

A. Contexte

Pour le traitement des maladies inflammatoires il existe désormais de nombreux biomédicaments (dont 16 sont disponibles en ville) auxquels s'ajoutent l'apparition progressive des médicaments biosimilaires. Ces traitements peuvent être à l'origine de toxicités qui nécessitent des précautions d'emploi et une surveillance particulière. Le pharmacien a pour rôle d'accompagner le patient dans la compréhension et le bon usage de son traitement. C'est un acteur de prévention et d'éducation à la santé, il joue donc un rôle essentiel auprès des patients traités par biothérapies.

Cependant, au CHU de Bordeaux, les pharmaciens n'interviennent pas actuellement au moment de l'initiation d'un traitement par biothérapie en rhumatologie, gastro-entérologie ou dermatologie. L'accompagnement pharmaceutique de ces patients repose donc sur les pharmaciens d'officine.

En dehors de l'ordonnance du patient, il n'existe pas de transmission d'informations entre le CHU et la ville concernant ces biothérapies. Partant de cela, il semble intéressant de faire une évaluation des besoins des pharmaciens d'officine pour la dispensation des biothérapies immunosuppressives disponibles en ville via la diffusion d'un questionnaire.

B. Objectifs de l'étude

L'objectif de notre étude était de faire un état des lieux des connaissances et difficultés rencontrées par les pharmaciens, les préparateurs et les étudiants en pharmacie en officine concernant la dispensation des biothérapies immunosuppressives.

C. Matériel et Méthode

1. Le questionnaire

Nous avons élaboré un questionnaire interne au CHU de Bordeaux à partir de questionnaires déjà utilisés dans d'autres études françaises portant sur les biothérapies anti-inflammatoires à l'officine et les MICI (9) (59).

Le questionnaire était composé de 13 questions (1 question ouverte, 8 questions fermées, et 4 QCM) (Annexe3).

Le questionnaire se décomposait en 3 parties : une première partie sur les données démographiques, une deuxième partie sur les médicaments dispensés dans l'officine et enfin une dernière partie sur les connaissances et les besoins.

Le questionnaire a été élaboré via la plateforme « Google docs » (60). Il était donc accessible uniquement au format électronique via un lien internet (<https://docs.google.com/>). Les réponses au formulaire étaient anonymes.

Ce questionnaire se destinait aux pharmaciens titulaires, aux pharmaciens adjoints, aux préparateurs et aux étudiants en pharmacie de 6^{ème} année exerçant dans une officine de la région Nouvelle-Aquitaine (Figure 21).



Figure 21 : Carte représentant les départements de la région Nouvelle-Aquitaine (61)

Le formulaire a été publié en ligne, pour la première fois, en janvier 2021 sur les pages internet des réseaux sociaux dédiés aux pharmaciens et préparateurs de Nouvelle-Aquitaine (« pharmaciens et préparateurs en Aquitaine » et « ACEPB »). Il a aussi été envoyé à la promotion officine 2016-2021 de pharmacie de l'Université de Bordeaux via les réseaux sociaux.

Un second envoi a eu lieu en février via l'URPS de Nouvelle-Aquitaine qui a adressé un mail à tous les pharmaciens d'officine de Nouvelle-Aquitaine avec le lien du questionnaire. La région Nouvelle-Aquitaine compte 5394 pharmaciens titulaires et adjoints répartis sur 2126 officines en 2020 (62).

2. Statistiques

Les valeurs qualitatives ont été exprimées sous la forme : pourcentage (effectif). Les valeurs quantitatives ont été exprimées sous la forme : médiane (écart type).

Les comparaisons de valeurs qualitatives ont été faites par le test du Chi deux et le test de Fisher exact, les comparaisons de valeurs quantitatives ont été faites par le test de Student et le test de Mann Whitney.

D. Résultats

82 formulaires ont été remplis dans la période du 10 janvier 2021 au 31 mai 2021.

1. Données démographiques

Parmi les 82 répondants on compte, 65 pharmaciens (79%), 12 étudiants en 6^{ème} année d'étude de pharmacie filière officine (15%) et 5 préparateurs (6%) (Figure 22).

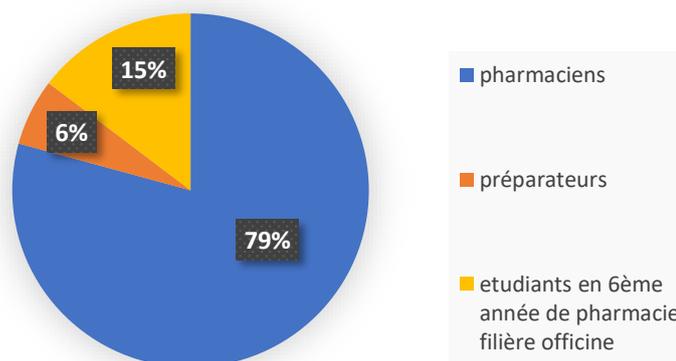


Figure 22 : Répartition des répondants par profession

On obtient la répartition suivante (Figure 23) :

- 14,6% (n=12) étaient encore en étude (étudiants en 6^{ème} année de pharmacie filière officine)
- 24,4% (n=20) exerçaient depuis moins de 10 ans
- 23,2% (n=19) exerçaient depuis 10 à 20 ans
- 24,4% (n=20) exerçaient depuis 20 à 30 ans
- 12,2% (n=10) exerçaient depuis 30 à 40 ans
- 1,2% (n=1) exerçait depuis 40 à 50 ans

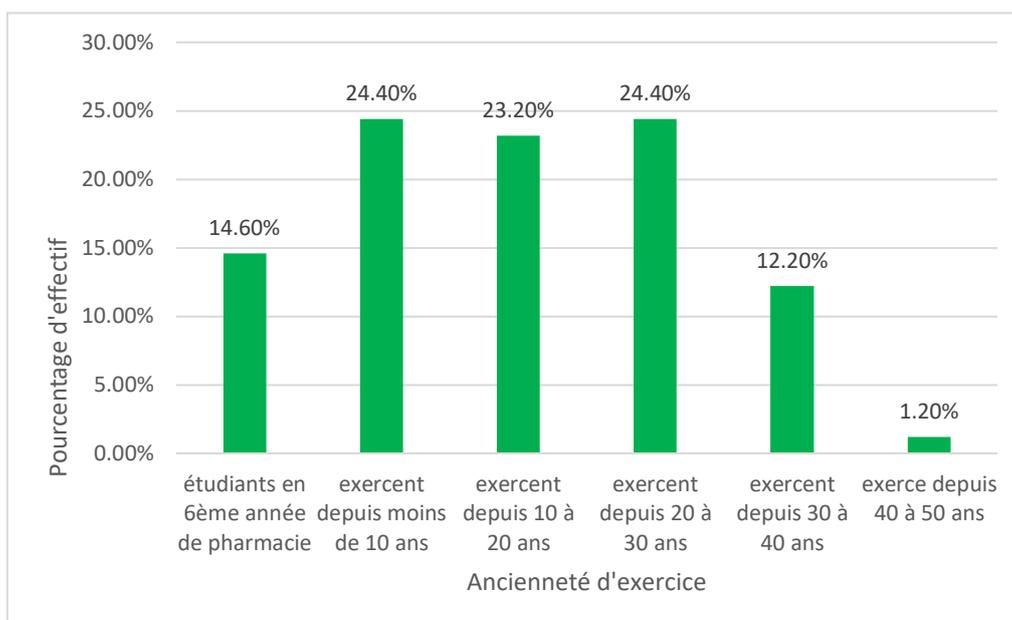


Figure 23 : Répartition de l'effectif en fonction de l'ancienneté d'exercice en officine

Les répondants exerçaient dans 12 départements différents (Figure 24). Les 3 départements les plus représentés étaient la Gironde (37,8%, n=31), la Haute-Vienne (11%, n=9) et les Pyrénées-Atlantiques (9,8%, n=8). On trouve ensuite par ordre décroissant la Vienne (7,3%, n=6), les Landes (6,1%, n= 5), le Lot et Garonne (6,1%, n= 5), la Dordogne (6,1%, n= 5), les Deux-Sèvres (4,9%, n=4), la Charente-Maritime (3,7%, n=3), la Charente (2,4%, n=2), la Creuse (2,4%, n=2) et la Corrèze (2,4%, n=2).

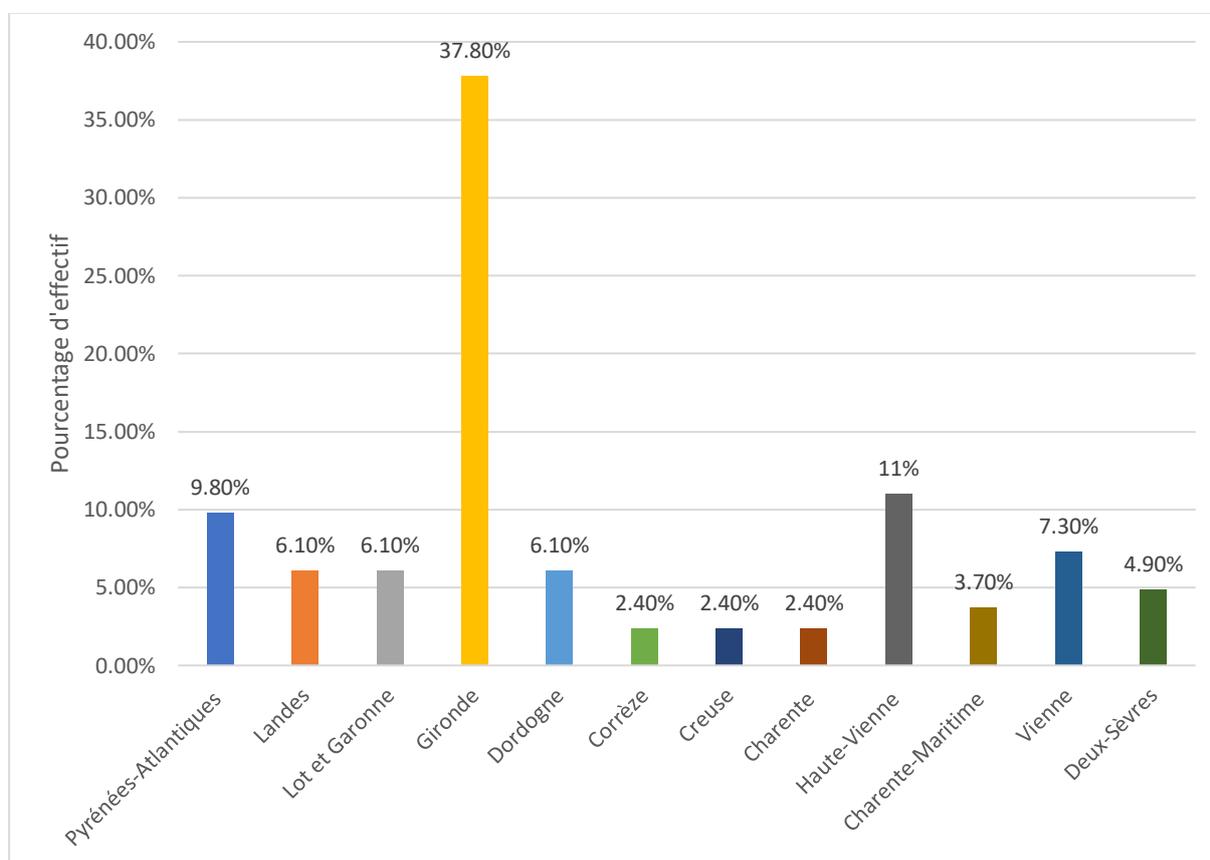


Figure 24 : Pourcentage d'effectif par département toutes professions confondues

2. Les biothérapies

On observe que parmi les biothérapies immunosuppressives celles qui sont le plus dispensées ciblent le TNF α (95,1%, n=78), l'IL-23 (51,2%, n=42) ou l'IL-17 (37,8%, n=31) (Figure 25). Les biothérapies ciblant l'IL-6 (22%, n=18), le CD80-CD86 (12,2%, n=10), l'IL-1 (9,8%, n=8) ou la protéine blys (1,2%, n=1) sont dispensées moins fréquemment au cours d'un mois.

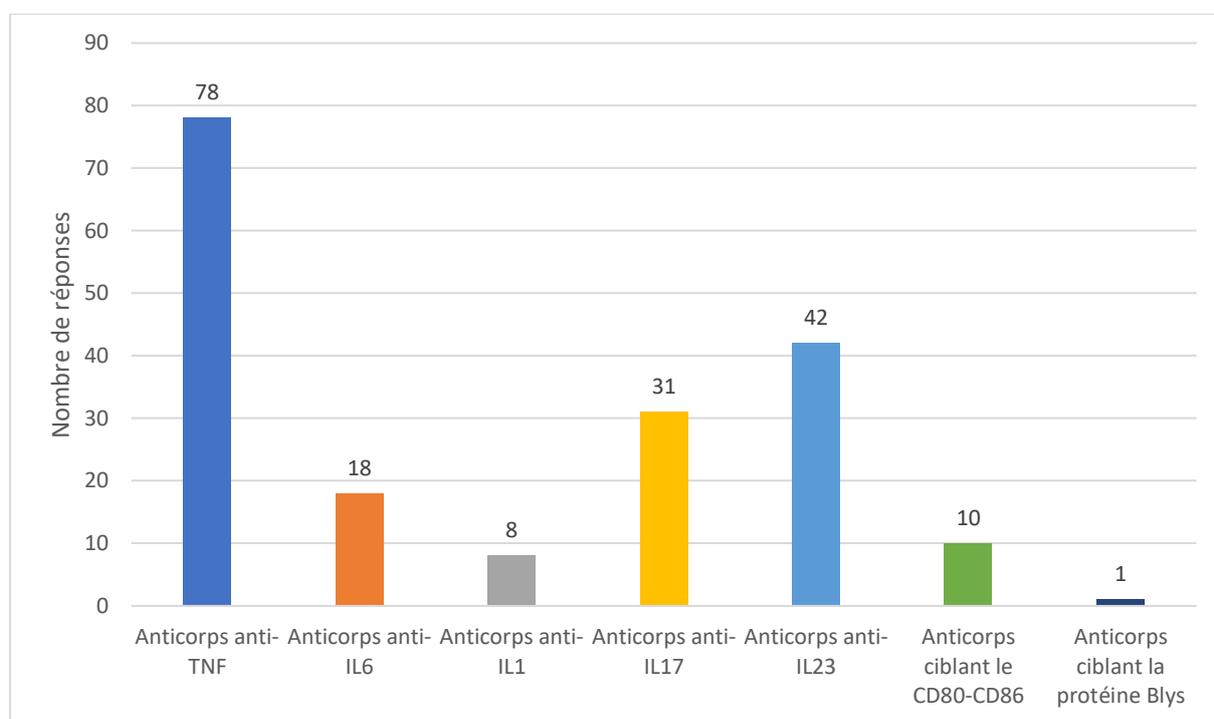


Figure 25 : Famille de biothérapies dispensées au moins une fois par mois dans les officines des personnes interrogées

On s'est ensuite intéressé au nombre de biothérapies immunosuppressives délivrées chaque mois toutes familles confondues (Figure 26). Parmi les 82 répondants, 64 d'entre eux (78%) en délivraient 1 à 10 fois par mois, 17 d'entre eux (20,7%) en délivraient 10 à 20 fois par mois et 1 (1,3%) en délivrait plus de 30 fois par mois.

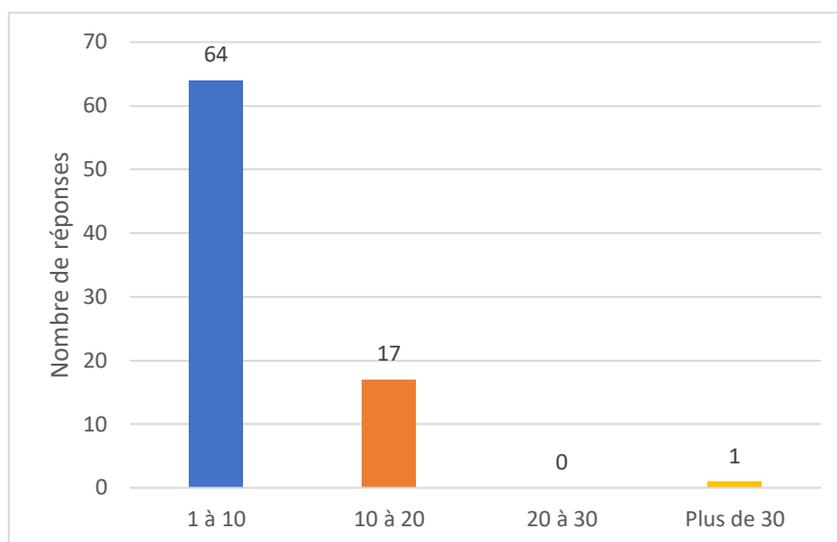


Figure 26 : Nombre de dispensation de biothérapies par mois

3. Connaissances et besoins

41 des 82 répondants (50%) estimaient rencontrer des difficultés au moment de la dispensation. Parmi eux, 32 (78%) étaient des pharmaciens, 4 (10%) étaient des préparateurs et 5 (12%) étaient des étudiants de 6^{ème} année en filière officine (Figure 27).

Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative concernant les difficultés rencontrées au moment de la dispensation entre ces 3 professions : 49,2% vs 80% vs 41,7%, $p=0,32$.

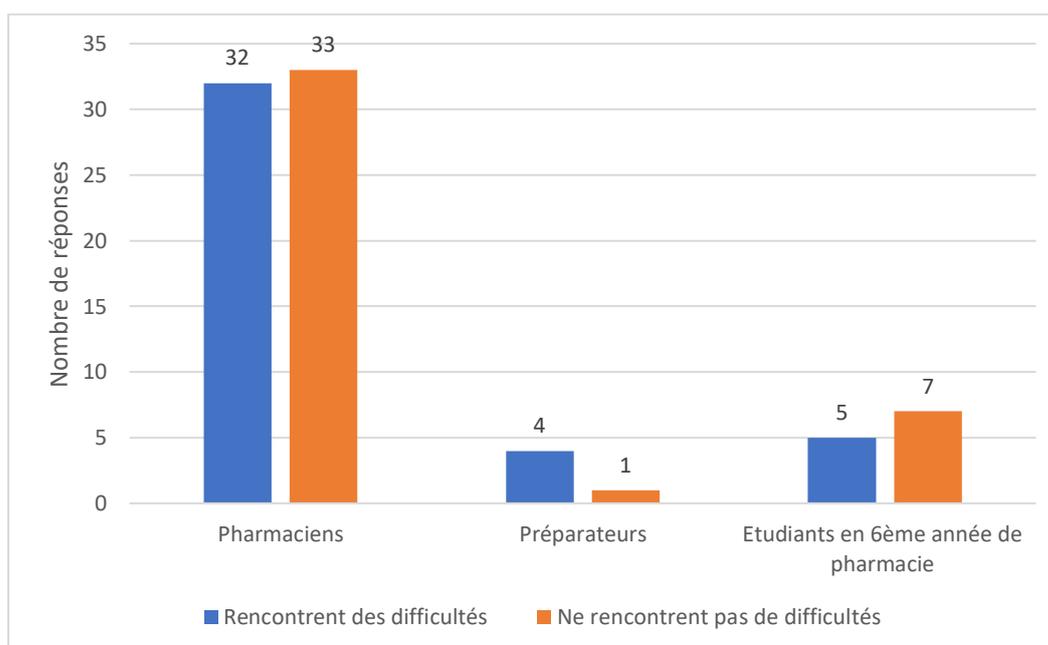


Figure 27 : Personnes interrogées rencontrant des difficultés au moment de la dispensation des biothérapies, par profession

On s'est intéressé au lien entre les pharmaciens qui rencontrent des difficultés et leurs années d'ancienneté (Figure 28) :

- 5 (41,7%) étaient des étudiants en 6^{ème} année de pharmacie filière officine
- 9 (50%) exerçaient depuis moins de 10 ans
- 9 (47,4%) exerçaient depuis 10 à 20 ans
- 8 (44,4%) exerçaient depuis 20 à 30 ans
- 5 (55,6%) exerçaient depuis 30 à 40 ans
- 1 (100%) exerçaient depuis 40 à 50 ans

Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative concernant les difficultés rencontrées au moment de la dispensation entre ces 5 catégories d'ancienneté : étudiants en 6^{ème} année, ancienneté de 0 à 10 ans, de 10 à 20 ans, de 20 à 30 ans, et supérieur à 30 ans ($p=0,93$).

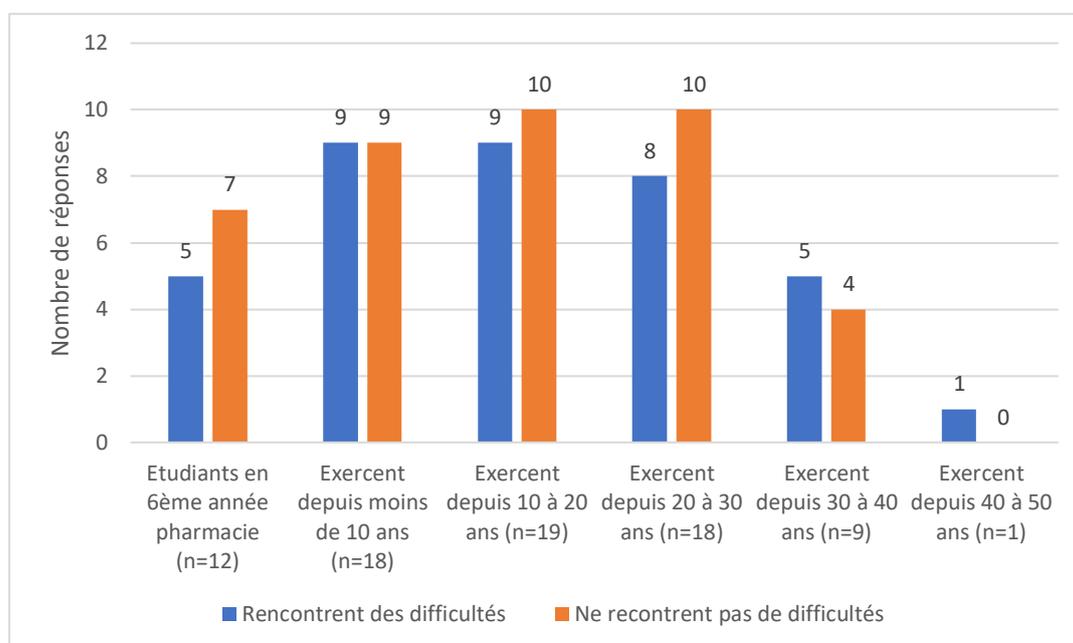
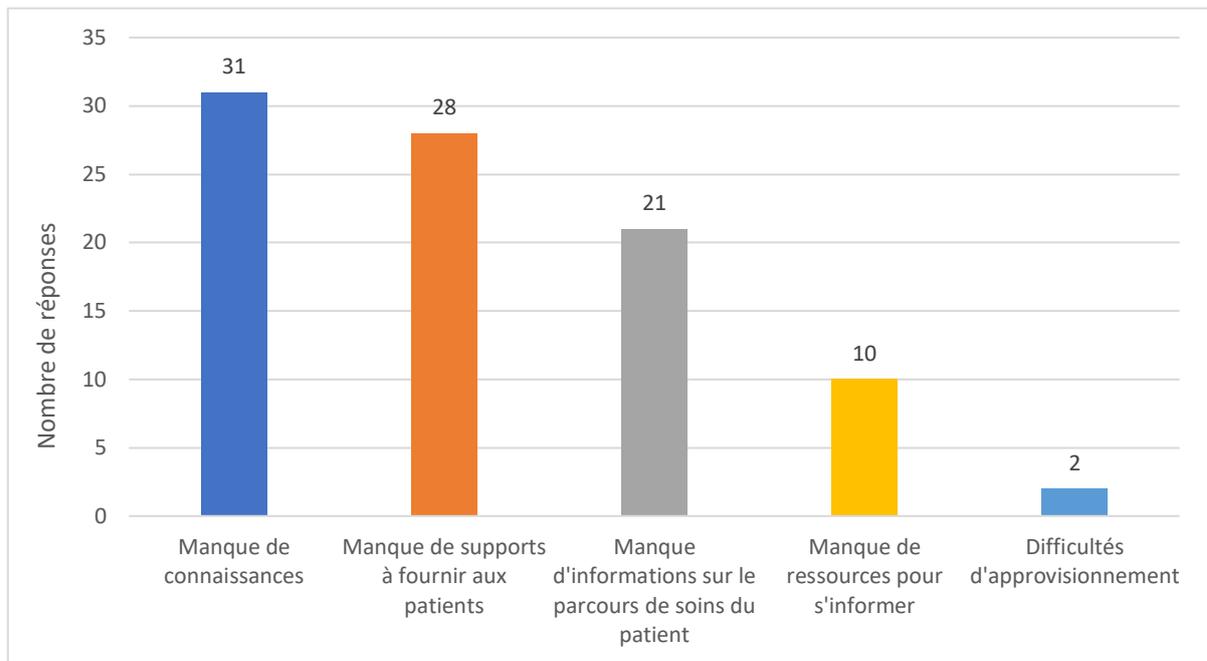


Figure 28 : Répartition des pharmaciens ayant des difficultés au moment de la dispensation par années d'ancienneté

Parmi les 41 répondants qui estimaient rencontrer des difficultés (Figure 29) :

- 31 (75,6%) évoquaient un manque de connaissance sur les médicaments
- 28 (68,3%) considéraient qu'ils manquaient de supports à fournir aux patients sur les traitements
- 21 (51,2%) jugeaient qu'ils n'avaient pas assez d'informations sur le parcours de soins du patient ce qui pouvait leur engendrer des difficultés au moment de la délivrance du médicament
- 10 (24,4%) estimaient qu'ils manquaient de ressources pour s'informer sur le sujet



- 2 (4,9%) rencontraient des difficultés pour se procurer les biothérapies.

Figure 29 : Les différentes causes des difficultés rencontrées au moment de la dispensation des biothérapies immunosuppressives

Nous avons ensuite analysé ces difficultés en fonction du nombre d'années d'ancienneté des pharmaciens (Figure 30).

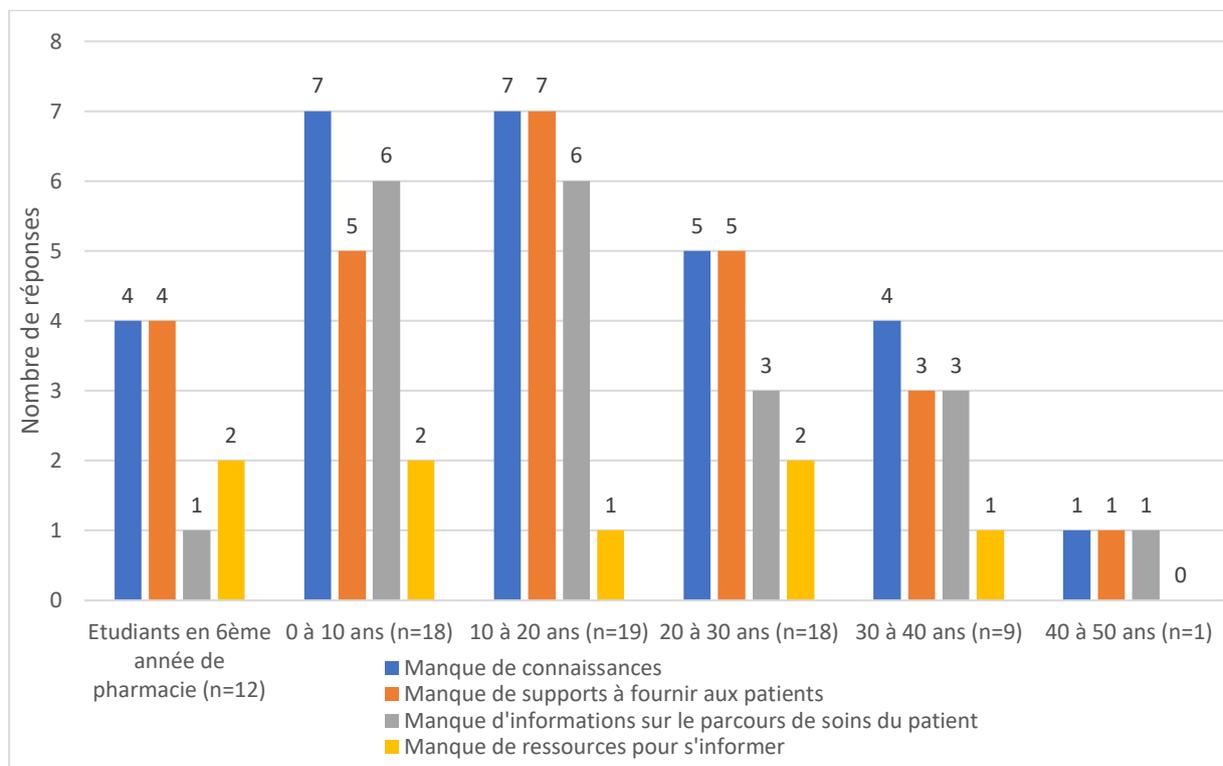


Figure 30 : Différentes causes de difficultés chez les étudiants en pharmacie et les pharmaciens, en fonction du nombre d'années d'exercice

Ensuite, il a été demandé aux personnes répondants à ce questionnaire d'évaluer leur niveau de connaissances sur une échelle de 1 à 10 (Figure 31). La médiane des réponses se situait à 5. Le premier quartile (Q1) était à 4 et le troisième quartile (Q3) à 6. La moyenne des notes obtenues était de 5,2 et l'écart-type de 1,8.

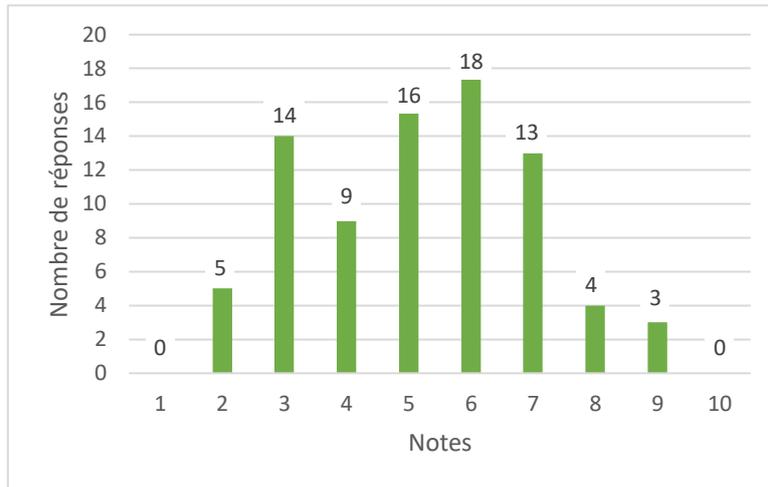


Figure 31 : Autoévaluation du niveau de connaissance sur les biothérapies immunosuppressives

Nous avons regardé la répartition des notes par profession (Figure 32).

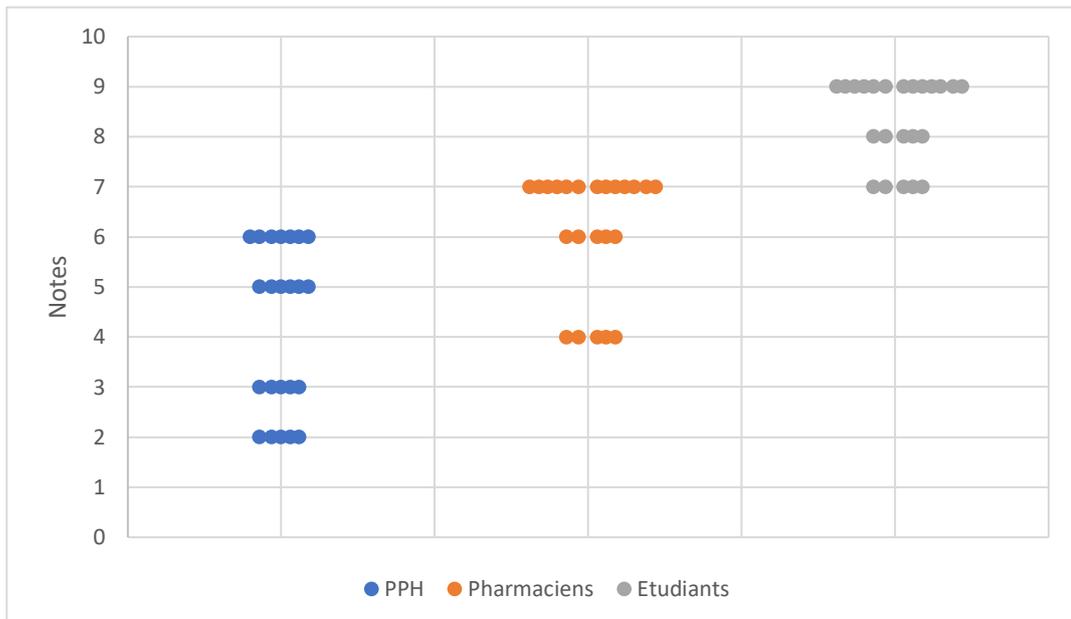


Figure 32 : Répartition des notes par profession

En analysant ensuite les différences de notes par ancienneté nous n'avons pas montré de différence significative entre les différentes classes (Tableau 16).

	Étudiants	0-10 ans	10-20 ans	20-30 ans	> 30 ans
Nombre de valeurs	12	18	19	18	10
25% Percentile	5,25	3,75	4	3,75	2,75
Médiane	6,5	5	6	6	4
75% Percentile	7	6	7	7	6

Tableau 16 : Quartiles et médianes des notes répartis par années d'ancienneté

Les points sur lesquels les répondants étaient les moins à l'aise étaient les interactions avec les autres médicaments (81,7%, n=67) et les effets indésirables (53,7%, n=44) (Figure 33). On retrouvait ensuite les indications (23,2%, n=19), les posologies (17%, n=14), les modalités d'administration (17%, n=14), les modalités de conservation (6%, n=5) et la conduite à tenir en cas d'oubli (1,2%, n=1). 2,4% (n=2) ne se sentaient gênés sur aucun point.

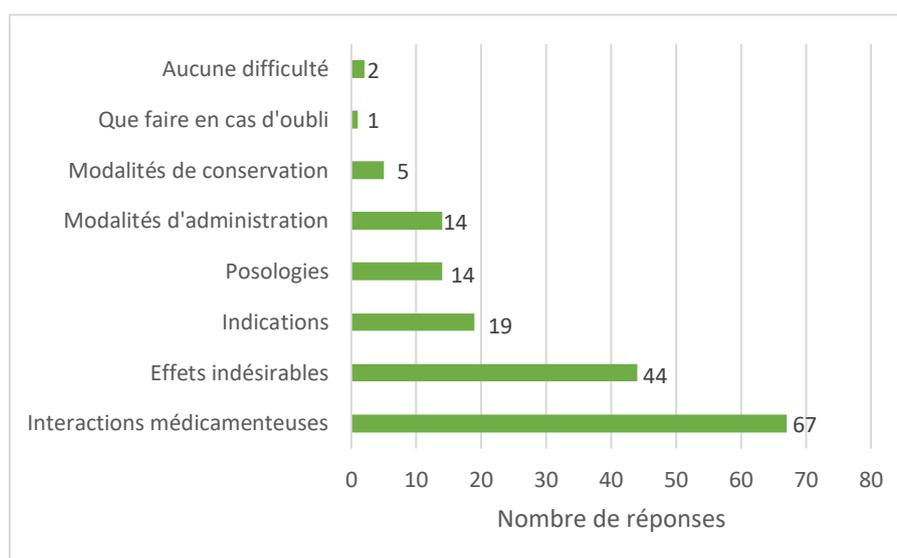


Figure 33 : Sujets sur lesquels les répondants n'étaient pas à l'aise concernant les biothérapies

Parmi les 82 répondants, 43 (52,4%) donnaient des conseils aux patients au moment de la délivrance du traitement et 39 (47,6%) n'en donnaient pas.

Les modalités de conservation (62,8%, n=27) ainsi que le risque infectieux associé à ses traitements (44,2%, n=19) étaient les conseils les plus souvent abordés au comptoir lors de la dispensation de ces traitements (Figure 34).

On a observé aussi que les équipes officinales informaient les patients sur les modalités d'administration (30,2%, n=13) ainsi que les effets indésirables (hors risque infectieux) (27, 9%, n=12), les posologies (25,6%, n=11) et le recyclage de ces médicaments avec l'utilisation notamment de DASRI (6,9%, n=3). Moins fréquemment, on retrouvait des conseils sur l'automédication (4,7%, n=2), les vaccins (2,3%, n=1), la prise de rendez-vous chez un chirurgien-dentiste (2,3%, n=1), la surveillance du traitement par des analyses biologiques (2,3%, n=1), l'efficacité des traitements (2,3%, n=1) ou encore sur les modalités d'adaptation de l'alimentation et de l'environnement du patient (2,3%, n=1).

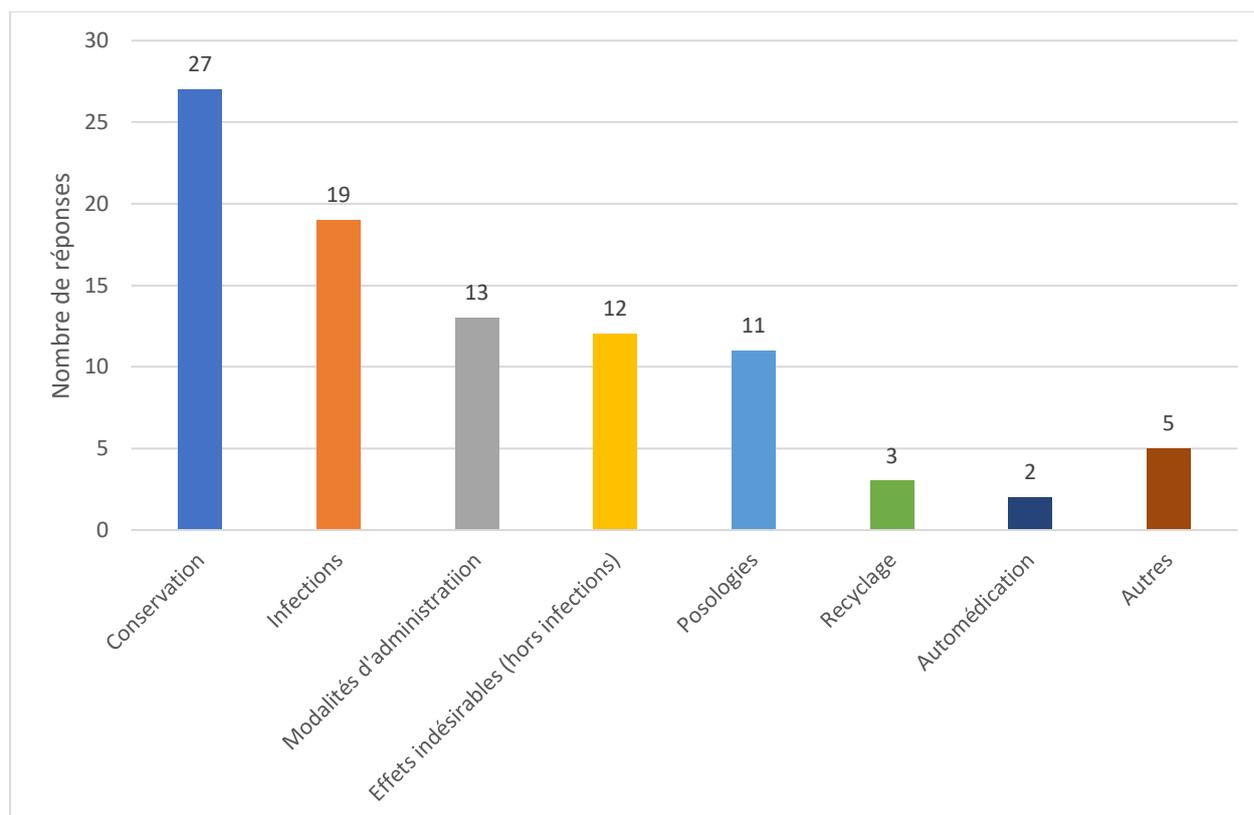


Figure 34 : Différents conseils donnés lors de la dispensation d'une biothérapie

Parmi les 82 répondants, seulement 4 (4,9%) ne souhaitaient pas obtenir plus d'informations sur les conseils associés à ces traitements.

Les moyens les plus plébiscités étaient soit une formation en e-learning (56,4%, n=44) soit des brochures pédagogiques (55,1%, n=43) (Figure 35). Une formation par un organisme de Développement Professionnel Continu (DPC) (34,6%, n=27) ou un dossier thématique dans un périodique (33,3%, n=26) intéressaient aussi les équipes officinales pour s'informer sur le sujet. On retrouvait dans les réponses, la formation en présentiel au CHU (20,5%, n=16), des sites de sociétés savantes (16,7%, n=13), des congrès (9%, n=7), des formations par les laboratoires (2,6%, n=2) ou encore des newsletters (1,3%, n=1).

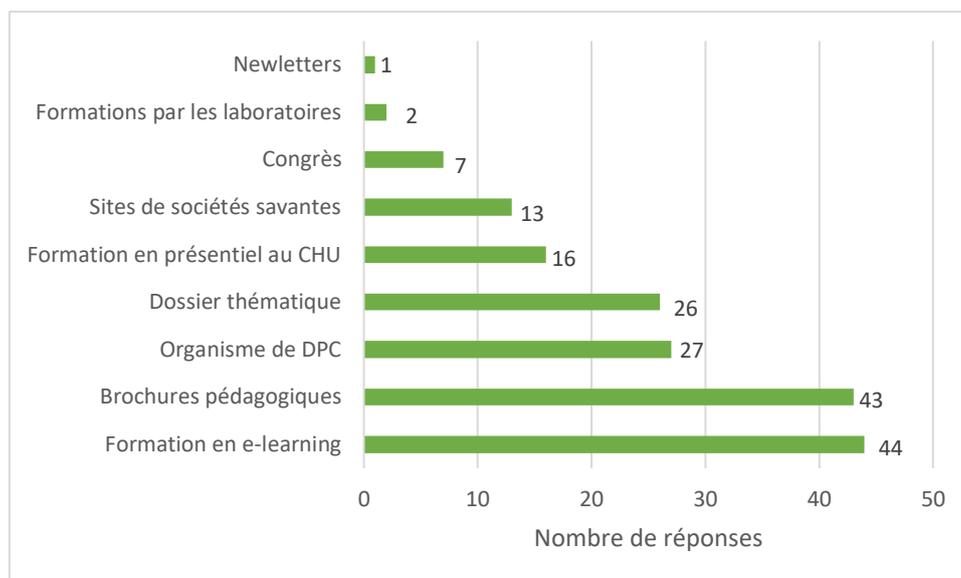


Figure 35 : Modalités de formation souhaitées par les équipes officinales

E. Discussion

Notre cohorte était constituée principalement de pharmaciens (79%, n=65). La plupart des répondants (86,6%, n=71) exerçaient depuis moins de 30 ans. Nous avons, pour la majorité, recueilli l'avis d'équipes officinales exerçant en Gironde, Haute-Vienne, et dans les Pyrénées-Atlantiques. Ces trois départements regroupent les plus fortes densités de pharmaciens en Nouvelle-Aquitaine (63).

1. Les biothérapies

Les biothérapies les plus fréquemment délivrées étaient celles ciblant le TNF α (95,1%), l'IL-23 (51,2%) et l'IL-17 (37,8%). Toutes biothérapies confondues, il y en a majoritairement entre 1 et 10 dispensées par mois. Sachant que pour un patient recevant ce type de traitement, il n'y aura qu'une biothérapie prescrite, et une dispensation mensuelle, ces traitements sont donc dispensés pour 1 à 10 patients par mois.

Ces données rejoignent celles énoncées dans une étude réalisée auprès des pharmaciens d'officine dans les Hauts de France concernant les biothérapies immunosuppressives où le nombre de patients mensuels étaient compris entre 1 et 10 et les biothérapies les plus dispensées étaient celles ciblant le TNF α et l'IL-23 (9). Ces résultats concordent également avec les traitements principalement instaurés au CHU en rhumatologie, dermatologie et gastro-entérologie, comme précisé par les médecins interrogés.

Cette faible quantité de patients nous indique donc un manque d'expérience dans la dispensation de ces médicaments ce qui pourrait conduire à des difficultés lors de la dispensation.

Enfin, face à la multiplicité des biothérapies existantes, il semblerait intéressant de transmettre, au

minimum, des informations concernant les biothérapies ciblant le TNF α et l'IL-23 qui sont dispensées par au moins 50% des répondants.

2. Connaissances et besoins

La moitié des personnes interrogées rencontraient des difficultés au moment de la dispensation de ces traitements. Cette constatation peut être expliquée par le fait que ces biothérapies restent des médicaments délivrés peu fréquemment à l'officine, il peut donc y avoir un manque d'habitude. Nous n'avons pas noté de différences de difficultés entre les différentes professions représentées ou en fonction de l'ancienneté.

Ces difficultés viennent principalement d'un manque de connaissance (75,6%, n=31) mais aussi de supports à fournir aux patients (68,3%, n=28).

44 répondants (53,7%) estimaient qu'ils avaient des connaissances sur les biothérapies inférieures ou égales à 5/10. Le niveau de connaissance est donc relativement faible. En analysant ces scores par profession, nous avons constaté que les préparateurs avaient un score de connaissance plus faible que les pharmaciens (3 vs 5, p=0,03) et les étudiants en pharmacie (3 vs 6,5, p=0,03). Le score de connaissance des pharmaciens était lui-même inférieur à celui des étudiants (5 vs 6,5, p=0,03). Il paraît donc pertinent d'aborder ce thème à la fois dans les programmes d'études de préparateurs en pharmacie comme pour les études de pharmacie. Une formation professionnelle continue semble également nécessaire pour permettre à chacun d'actualiser ses connaissances sur les biothérapies et les mettre en pratique.

Les points sur lesquels les répondants ne se sentaient pas en confiance étaient surtout les interactions avec les autres médicaments (81,7%, n=67) et les effets indésirables (53,7%, n=44). Nous avons également noté que les modalités de conservation (6%, n=5) et d'administration (17%, n=14) semblaient poser le moins de difficultés aux répondants.

Concernant les conseils donnés au moment de la dispensation, un peu plus de la moitié des répondants en donnaient (52,4%, n=43). Compte tenu des toxicités de ces traitements et des modalités complexes de manipulation, la fréquence des conseils donnés aux patients est insuffisante. Les principaux conseils donnés concernaient la conservation du traitement (62,8%, n=28), le risque infectieux (44,2%, n=19) et les modalités d'administration (30,2%, n=13). On retrouve ici les thèmes qui posaient le moins de difficultés aux répondants. Parmi les conseils les moins abordés on retrouve les effets indésirables (27,9%, n=12) et l'automédication (4,7%, n=2) qui étaient les deux thèmes posant le plus de difficultés aux répondants. Le manque de conseils donnés aux patients semble donc être lié au manque d'aisance des intervenants sur le sujet.

Pour améliorer ces points, nous avons cherché à savoir si les équipes officinales souhaitaient être informées au sujet des biothérapies et par quels moyens.

Il semble qu'elles aimeraient être d'avantage informées sur les biothérapies immunosuppressives pour accompagner au mieux les patients. Les moyens les plus plébiscités pour s'informer étaient le e-learning (56,4%, n=44) et les brochures pédagogiques (55,1%, n=43). Afin de répondre à ces besoins à moyen terme, dans le cadre d'un appel à projet, le CHU de Bordeaux prévoit de développer une plateforme regroupant les différentes brochures pédagogiques, à destination des patients, utilisées dans les services actuellement. Ces documents pourront alors servir de supports d'informations à destination des pharmaciens d'officine.

A court terme, nous avons décidé de développer deux documents à destination des officines concernant les biothérapies immunosuppressives.

- Une fiche conseil à destination des professionnels de santé, en prenant compte leurs besoins et en développant les points où ils sont le moins à l'aise, notamment les effets indésirables et l'automédication (Annexe 4).
- Une fiche patient qui pourra être remise par le pharmacien lors de la dispensation du traitement pour synthétiser les informations qui lui auront été données (Annexe 5).

Ces documents d'information ont été transmis aux médecins spécialistes rencontrés lors de ce travail et à l'équipe de pharmacie clinique du CHU de Bordeaux, pour validation. Une fois validés ces documents seront transmis par mail aux différents intervenants qui ont participé à cette enquête mais aussi aux autres pharmaciens, étudiants et préparateurs de la région.

F. Limites et Biais

La première limite du formulaire concernait son mode de fonctionnement puisqu'il reposait sur des informations déclaratives. La véracité de chaque réponse dépendait des biais de jugement puisque chaque répondant s'auto-évaluait. Cependant le questionnaire était anonyme, et il était précisé aux répondants que l'objectif du travail était de développer des outils utiles pour la pratique officinale. Il ne semblait donc pas y avoir de raisons de biaiser délibérément le questionnaire. L'auto-évaluation permettait également de réduire le temps de réponse, pour toucher un panel plus large de répondants.

Nous pouvons aussi relever que le nombre de réponses était peu élevé à la vue du nombre de partages et des voies utilisées pour diffuser le questionnaire. Depuis mars 2020 l'épidémie de Covid-19 a mis à forte contribution les équipes officinales qui se sont retrouvées privées de temps. Nos résultats restent donc à confirmer par une étude de plus grande cohorte.

Le formulaire aurait pu comporter des questions en plus permettant ainsi d'affiner certaines réponses notamment demander le milieu d'exercice (rural, urbain, semi-urbain...). Des questions sur les biosimilaires auraient pu être pertinentes étant donné leur croissance à l'officine.

IV. Conclusion

Cette étude a permis d'évaluer les connaissances et les besoins des pharmaciens d'officine sur les biothérapies immunosuppressives. Cette enquête a révélé les difficultés rencontrées par les différents membres de l'équipe officinale, et la demande de formations et d'informations. Nous avons donc créé une fiche conseil adaptée à leurs besoins.

Nous avons également relevé une autre nécessité : la mise à disposition d'une fiche conseils à destination des patients. C'est pourquoi nous avons choisi de créer les deux documents.

L'accompagnement des patients atteints de maladie chronique est de plus en plus présent à l'officine avec la mise en place des entretiens pharmaceutiques. Devant l'augmentation du nombre de prescriptions de biothérapies immunosuppressives, nous pouvons imaginer que dans quelques années, un entretien pharmaceutique pour ces patients pourrait être mis en place (vérification du calendrier vaccinal, rappel des règles d'hygiène et des modalités d'injection...).

Bibliographie

1. Maladies auto-immunes - Troubles immunitaires [Internet]. Manuels MSD pour le grand public. [cité 10 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-immunitaires/r%C3%A9actions-allergiques-et-autres-troubles-d-hypersensibilit%C3%A9/maladies-auto-immunes>
2. Maladies auto-immunes [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 10 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/maladies-auto-immunes>
3. Collège des enseignants en dermatologie de France, Dupin N, Cribier B, Vabres P, Martin L. Dermatologie. 2017.
4. Psoriasis [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 14 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/psoriasis>
5. Nicolas J-F. Psoriasis : physiopathologie. Comment l'épithélium peut orienter la réponse immunitaire ou un « ménage à trois » : épithélium, cellule dendritique et lymphocyte T. Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine. janv 2014;198(1):17-30.
6. Physiopathologie du psoriasis [Internet]. [cité 14 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.abbviepro.com/fr/fr/immunologie/dermatologie/pathologies-et-environnement/physiopathologie-du-psoriasis.html>
7. Dermato-Info. le psoriasis [Internet]. dermato-info.fr. [cité 14 avr 2021]. Disponible sur: <https://dermato-info.fr/fr/les-maladies-de-la-peau/le-psoriasis>
8. VIDAL, L'intelligence médicale au service du soin [Internet]. VIDAL. [cité 14 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
9. Margaux Fontaine. Les biothérapies anti-inflammatoires à l'officine : Niveau de formation et d'information des pharmaciens des Hauts-de-France. [Internet] [thèse]. [Lille]: Université de Lille; 2018. Disponible sur: <https://pepite-depot.univ-lille2.fr/nuxeo/site/esupversions/bfc01ca4-2cbc-4375-810d-7cabb259e06d>
10. Polyarthrite rhumatoïde (PR) - Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 14 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-musculosquelettiques-et-du-tissu-conjonctif/troubles-articulaires/polyarthrite-rhumato%C3%AFde-pr>
11. Marotte H, Le Goff B, Collège français des enseignants en rhumatologie. Rhumatologie. Elsevier Masson; 2020. 583 p.
12. Polyarthrite rhumatoïde [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 14 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/polyarthrite-rhumatoide>
13. L'essentiel concernant la polyarthrite rhumatoïde [Internet]. Rhumaguide. 2014 [cité 14 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.rhumaguide.com/lessentiel-concernant-la-polyarthrite-rhumatoide/>
14. Marteau P, Silvain C, Collège des universitaires en hépato-gastro-entérologie. Hépato-gastro-entérologie, chirurgie digestive. 2018.
15. Hugot J-P, Viala J. Physiopathologie de la maladie de Crohn : l'indispensable pour le clinicien. :8.
16. Drouet M. Influence de la mutation NOD2 et d'un traitement antibiotique sur la colonisation et la pathogénicité d'AIEC dans l'exploration de la maladie de Crohn. :121.
17. Fernandez EM. Rôle du peptidoglycane et du récepteur NOD2 dans les capacités immunorégulatrices des lactobacilles. :122.
18. SCD_T_2010_0067_PAQUET.pdf [Internet]. [cité 24 sept 2021]. Disponible sur: http://docnum.univ-lorraine.fr/public/SCD_T_2010_0067_PAQUET.pdf
19. Anti-TNF alpha [Internet]. [cité 14 avr 2021]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anti-tnf-alpha>
20. ResearchGate [Internet]. [cité 14 avr 2021]. Disponible sur:

- https://www.researchgate.net/figure/Modulation-therapeutique-du-TNF-Les-anticorps-monoclonaux-comme-le-remicade-son_fig1_316820109/download
21. Netgen. Rhumatologie. Anti-IL-6 : nouvelles perspectives thérapeutiques [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 14 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2017/RMS-N-544-545/Rhumatologie.-Anti-IL-6-nouvelles-perspectives-therapeutiques>
 22. Sheppard M, Laskou F, Stapleton PP, Hadavi S, Dasgupta B. Tocilizumab (Actemra). Human Vaccines & Immunotherapeutics. 2 sept 2017;13(9):1972-88.
 23. Interleukine 1, IL-1 et antagonistes [Internet]. Pharmacorama. 2016 [cité 14 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/hormones-cytokinesantigenes-anticorps/cytokines/interleukine-1-1-antagonistes/>
 24. Anakinra (KINERET®) [Guide des anticorps monoclonaux à usage thérapeutique - Aout 2020] [Internet]. [cité 14 avr 2021]. Disponible sur: https://acthera.univ-lille.fr/co/Anakinra__KINERETJ_.html
 25. Netgen. Dermatologie. Les cytokines IL-17, une famille en expansion utilisée comme cible pour des thérapies anti-inflammatoires innovantes [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 14 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2020/RMS-N-676-7/Dermatologie.-Les-cytokines-IL-17-une-famille-en-expansion-utilisee-comme-cible-pour-des-therapies-anti-inflammatoires-innovantes>
 26. Brodalumab (KYNTHEUM®) [Guide des anticorps monoclonaux à usage thérapeutique - Aout 2020] [Internet]. [cité 14 avr 2021]. Disponible sur: https://acthera.univ-lille.fr/co/Brodalumab__KYNTHEUMJ_.html
 27. Duvallet E, Semerano L, Assier E, Falgarone G, Boissier M-C. Interleukin-23: A key cytokine in inflammatory diseases. Annals of Medicine. 1 nov 2011;43(7):503-11.
 28. Ustekinumab. https://acthera.univ-lille.fr/co/Ustekinumab__STELARAJ_.html.
 29. Abatacept : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 14 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
 30. Abatacept (ORENCIA®) [Guide des anticorps monoclonaux à usage thérapeutique - Aout 2020] [Internet]. [cité 14 avr 2021]. Disponible sur: https://acthera.univ-lille.fr/co/Abatacept__ORENCIAJ_.html
 31. Alexandre G, Nicolas R, Xavier R, Christian G, Stéphane P. Rôle et ciblage de l'intégrine $\alpha 4\beta 7$ dans la physiopathologie des MICI et de l'infection par le VIH. 2015;31:9.
 32. Rituximab : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 14 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
 33. Les biothérapies [Internet]. VIDAL. [cité 2 août 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/biotherapie-biosimilaire/biotherapies.html>
 34. Les-biotherapies -traitements-contre-le-cancer_25032021.pdf [Internet]. [cité 2 août 2021]. Disponible sur: https://www.roche.fr/content/dam/rochexx/roche-fr/roche_france/fr_FR/fip/traitement-cancer/biotherapies/Les-biotherapies%20-traitements-contre-le-cancer_25032021.pdf
 35. Les médicaments biosimilaires [Internet]. VIDAL. [cité 2 août 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/biotherapie-biosimilaire/medicament-biosimilaire.html>
 36. presentation-l-bouillet-2018_1527776014837-pdf.pdf [Internet]. [cité 13 sept 2021]. Disponible sur: https://secteur-sante.univ-grenoble-alpes.fr/medias/fichier/presentation-l-bouillet-2018_1527776014837-pdf
 37. Économies réalisables grâce aux biosimilaires [Les médicaments biosimilaires] [Internet]. [cité 2 août 2021]. Disponible sur: https://mdegraaf.scenari-community.org/Les%20m%C3%A9dicaments%20biosimilaires/co/Les_medicaments_biosimilaires_28.html
 38. LE JONCOUR Sophie. Suivi Evolution PHMEV. 2019.
 39. Meddispar - Critères [Internet]. [cité 17 août 2021]. Disponible sur:

<http://www.meddispar.fr/Medicaments-d-exception/Criteres#nav-buttons>

40. Modification des conditions de prescription et délivrance de certaines biothérapies utilisées dans le traitement de maladies inflammatoires chroniques en rhumatologie, gastroentérologie, dermatologie, ophtalmologie - Point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 22 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.anism.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Modification-des-conditions-de-prescription-et-delivrance-de-certaines-biotherapies-utilisees-dans-le-traitement-de-maladies-inflammatoires-chroniques-en-rhumatologie-gastroenterologie-dermatologie-ophtalmologie-Point-d-information>
41. Faure P. Bilan à réaliser avant la mise en route d'un traitement immunosuppresseur. *Hegel*. 2011;N° 2(2):51.
42. Prévention de la tuberculose : de nouvelles recommandations pour sauver des millions de vies [Internet]. [cité 22 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/24-03-2020-new-who-recommendations-to-prevent-tuberculosis-aim-to-save-millions-of-lives>
43. Faure P. Bilan à réaliser et situations particulières avant la mise en route d'une biothérapie ou d'un immunosuppresseur. :4.
44. F6_INF_BACTERIENNES_VIRALES_TOCILIZUMAB.pdf [Internet]. [cité 13 sept 2021]. Disponible sur: http://www.cri-net.com/ckfinder/userfiles/files/fiches-pratiques/tocilizumab2013/F6_INF_BACTERIENNES_VIRALES_TOCILIZUMAB.pdf
45. Infections à papillomavirus humains [Internet]. [cité 8 sept 2021]. Disponible sur: https://www.msdconnect.fr/aires-therapeutiques/vaccins/pour-ma-pratique-medicale/infections-a-papillomavirus-humains.xhtml?gclid=CjwKCAjwvuGJBhB1EiwACU1AiZLjFMI-dvxl9CH9bCSba5_Qd4tXKpQQAssQ285AGeRQfNTasJuDhoC86EQAvD_BwE
46. PALAZZO_2017.pdf [Internet]. [cité 22 juill 2021]. Disponible sur: http://www.rhumatologie-bichat.com/Cours2016_2017/PALAZZO_2017.pdf
47. Anti_TNF_Neoplasies.pdf [Internet]. [cité 22 juill 2021]. Disponible sur: http://www.cri-net.com/ckfinder/userfiles/files/fiches-pratiques/Anti-TNF_Nov2020/Anti_TNF_Neoplasies.pdf
48. Biothérapie, grossesse et allaitement » SNFCP [Internet]. SNFCP. [cité 18 août 2021]. Disponible sur: <https://www.snfc.org/seance/biotherapie-grossesse-allaitement/>
49. Adalimumab et grossesse [Internet]. [cité 18 août 2021]. Disponible sur: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=430
50. Patients immunodéprimés : principes généraux [Internet]. [cité 22 juill 2021]. Disponible sur: <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Recommandations-vaccinales-specifiques/Patient-immunodeprime/Principes-generaux>
51. DGS_Anne.M, DICOM_Jocelyne.M, DGS_Anne.M, DICOM_Jocelyne.M. Le calendrier des vaccinations [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2021 [cité 18 août 2021]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/vaccination/calendrier-vaccinal>
52. Champiat S. Surveillance immunitaire antitumorale. :6.
53. Effets secondaires des traitements biologiques [Internet]. *Revue Medicale Suisse*. [cité 20 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2017/revue-medicale-suisse-553/effets-secondaires-des-traitements-biologiques>
54. Guide Auto-injection_Mon_Skyrizi_02-2020_143x210_version_electronique.pdf [Internet]. [cité 3 sept 2021]. Disponible sur: https://www.abbvie.fr/content/dam/abbvie-dotcom/fr/produits/skyrizi/Guide%20Auto-injection_Mon_Skyrizi_02-2020_143x210_version_electronique.pdf
55. Grossesse et gestion des traitements au cours des MICI [Internet]. FMC-HGE. [cité 3 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2019-paris/grossesse-et-gestion-des-traitements/>
56. ENTYVIO 108 mg sol inj en stylo prérempli [Internet]. VIDAL. [cité 13 sept 2021].

Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/entyvio-108-mg-sol-inj-en-stylo-prerempli-213023.html>

57. Médicament ROACTEMRA 20MG/ML PERF 20ML 1 - Infos médicaments

[Internet]. [cité 30 sept 2021]. Disponible sur:

<https://www.bcbdexther.fr/BcbDextherWeb/monographie/get?idProduit=76543&p=rO0ABXNyACBmci5yZXNpcC5zZXJ2aWNlcy5vYmplY3RzLktFWVYyAAAAAAMJXBAgAESQAJaWRQcm9kdWl0SQAEbW9kZUwAAmNldAASTGphdmEvdGFuZy9TdHJpbmc7TAAcC2VxAH4AAxhwAAEq/wAAAAJ0ABNSRVNJUC1MRS1DT05TRUIMTEVSdAAAXNzE3ODk4MTI4MzExMTc3MjEyMTIxMjI=>

58. 2002_29_4.pdf [Internet]. [cité 30 sept 2021]. Disponible sur:

https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie_et_toxicologie_cliniques/documents/2002_29_4.pdf

59. La place du pharmacien d'officine dans la prise en charge des MICI [Internet]. [cité 13 sept 2021]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02054233/document>

60. Les biothérapies immunosuppressives à l'officine [Internet]. Google Docs. [cité 6 sept 2021]. Disponible sur:

https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSeM5Dvpr75OjAQjNE36ZT5uz86FMM_Dli2bZurGytRxB83CGQ/viewform?usp=embed_facebook

61. L'Europe en région : la Nouvelle-Aquitaine [Internet]. TOUTELEUROPE.EU. 2021 [cité 6 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.touteleurope.eu/l-europe-en-region/l-europe-en-region-la-nouvelle-aquitaine/>

62. 47167-+LA+DÉMOGRAPHIE+2020+(brochures+régionales-NOUVELLE-AQUITAINE)VF.pdf [Internet]. [cité 6 sept 2021]. Disponible sur:

<http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/516209/2339403/version/1/file/47167-+LA+D%C3%89MOGRAPHIE+2020+%28brochures+r%C3%A9gionales-NOUVELLE-AQUITAINE%29VF.pdf>

63. 47167-+LA+DÉMOGRAPHIE+2020+(brochures+régionales-NOUVELLE-AQUITAINE)VF.pdf [Internet]. [cité 6 sept 2021]. Disponible sur:

<http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/516209/2339403/version/1/file/47167-+LA+D%C3%89MOGRAPHIE+2020+%28brochures+r%C3%A9gionales-NOUVELLE-AQUITAINE%29VF.pdf>

64. Serment de Galien - Les pharmaciens - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 29 sept 2021]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Les-pharmaciens/Comment-devenir-pharmacien/Serment-de-Galien>

Annexes

Annexe 1

 n° 12708*02	ordonnance de médicaments, de produits ou de prestations d'exception article R. 163-2, 3ème alinéa et R. 165-1 dernier alinéa du Code de la sécurité sociale article L. 115 du Code des pensions militaires d'invalidité et des victimes de guerre	 VOLET 1 à conserver par l'assuré(e)
personne recevant les soins et assuré(e) (voir notice au verso du volet 1)		
personne recevant les soins (la ligne "nom et prénom" est obligatoirement remplie par le médecin)		
nom et prénom <small>(nom de famille (de naissance) suivi du nom d'usage (facultatif et s'il y a lieu))</small>		
numéro d'immatriculation		<small>nom et n° du centre de paiement ou de la section mutualiste (pour les salariés) ou nom et n° de l'organisme conventionné (pour les non salariés)</small>
date de naissance		
assuré(e) (à remplir si la personne recevant les soins n'est pas l'assuré(e))		
nom et prénom <small>(nom de famille (de naissance) suivi du nom d'usage (facultatif et s'il y a lieu))</small>		
numéro d'immatriculation		
adresse de l'assuré(e)		
identification du prescripteur et de la structure dans laquelle il exerce		
nom et prénom	raison sociale	
	adresse	
identifiant	n° structure <small>(AM, FINISS ou SIRET)</small>	
à compléter par le prescripteur		
<input type="checkbox"/> médicament, indiquer son nom (marque ou générique) :		
<input type="checkbox"/> produit ou prestation, indiquer sa désignation précise :		
s'il s'agit d'un médicament , préciser la forme, le dosage, la posologie, la voie d'administration		
s'il s'agit d'un produit ou d'une prestation , préciser la quantité de produits nécessaires ou la posologie		
durée du traitement, le cas échéant		
conditions de prise en charge		
maladie	<input type="checkbox"/> soins en rapport avec une ALI : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	soins dispensés au titre de l'art. L. 115 <input type="checkbox"/>
accident du travail ou maladie professionnelle	<input type="checkbox"/>	date
Je soussigné(e), Docteur....., atteste que la prescription concernant le patient susvisé est conforme aux indications et aux conditions des prescription et d'utilisation prévues par la fiche d'information thérapeutique établie par la Haute Autorité de Santé. S'il existe, le volet patient de ladite fiche a été remis par mes soins à ce patient.		
si prescription initiale par un établissement, date limite de la prochaine consultation dans l'établissement		
date		signature du prescripteur

Annexe 2

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES ET CYTOCHROMES P450

	1A2	2B6	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4		1A2	2B6	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4		1A2	2B6	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4	
aceclofénac								finastéride									pantoprazole							
acénocoumarol								fiécainide									paracétamol							
acide méfénamique								flunitrazépam									paroxétine							
acide valproïque								fluoxétine									phénobarbital							
alfentanil								flurbiprofène									phénylbutazone							
alprazolam								futamide									phénytoïne							
amiodarone								fluvastatine									pioglitazone							
amitriptyline								fluvoxamine									piroxicam							
amlodipine								galantamine									pravastatine							
amprénavir								gestodène									prednisolone							
atorvastatine								granisétron									proguanil							
bisoprolol								halofantrine									prométhazine							
bromocriptine								halopéridol									propafénone							
bupivacaïne								halothane									propofol							
buprénorphine								hydrocodone									propranolol							
bupropion								ibuprofène									quétiapine							
buspirone								ifosfamide									quinidine							
caféine								imatinib									quinine							
carbamazépine								imipramine									réboxétine							
célécoxibe								indinavir									répaglinide							
chlorpromazine								indométhacine									rifabutine							
chlorzoxazone								irbésartan									rispéridone							
ciclosporine								isradipine									ritonavir							
cisapride								itraconazole									rosiglitazone							
clialopram								kétoconazole									saquinavir							
clarithromycine								lansoprazole									sertraline							
clomipramine								lévomépromazine									sildénafil							
clonazépam								lidocaïne									simvastatine							
clopidogrel								lopinavir									sirolimus							
clozapine								loratadine									sufentanil							
cocaine								losartan									sulfaméthoxazole							
codéine								maprotiline									tacrolimus							
colchicine								medroxyprogest.									tamoxifen							
cortisol								mefloquine									tamsulosin							
cyclophosphamide								méloxicam									tégasérod							
dapsone								méthadone									tenoxicam							
delavirdine								méthylprednisolone									terbinafine							
desogestrel								métoprolol									testostérone							
dexaméthasone								miansérine									THC							
dextrométhorphane								midazolam									theophylline							
diazépam								mifépristone (RU486)									thioridazine							
diclofénac								mirtazapine									timolol							
dihydrocodéine								moclobémide									toltérodine							
dihydroergotamine								montélu kast									torasemide							
diltiazem								naproxène									tramadol							
dolasetron								natéglidine									trazodone							
donépézil								néfazodone									triazolam							
ecstasy (MDMA)								nefnavir									trimipramine							
efavirenz								névirapine									tropisetron							
ergotamine								niédipine									venlafaxine							
érythromycine								nimodipine									verapamil							
escitalopram								nisoldipine									vinblastine							
esoméprazole								nitrendipine									vincristine							
éthanol								noréthistérone									vindesine							
éthinyloestradiol								nortriptyline									warfarin							
éthosuximide								olanzapine									zafirlukast							
etoposide								oméprazole									zaleplon							
felbamate								ondansétron									zolmitriptan							
félodipine								oxybutinine									zolpidem							
fentanyl								oxycodone									zopiclone							
								pacitaxel																

Tableau 1. Substrats des cytochromes P450

voie métabolique majeure
voie métabolique mineure



Annexe 3

Les biothérapies immunosuppressives à l'officine

L'objectif de ce questionnaire est de recueillir le point de vue des pharmaciens, des préparateurs(trices) en pharmacie et des étudiant(e)s en 6ème année d'officine sur les conseils à donner à un patient traité par biothérapie immunosuppressive dans le but d'élaborer une fiche conseil.

L'organisation et l'effectif actuel de pharmaciens au CHU ne permettent pas de pouvoir réaliser d'entretiens pharmaceutiques systématiques lors de l'initiation d'un traitement immunosuppresseur dans le cadre des maladies auto-immunes (pathologies rhumatismales, MICI, psoriasis...). L'éducation thérapeutique de ces patients concernant ces médicaments repose donc essentiellement sur le prescripteur et sur les conseils et recommandations fournis par le pharmacien d'officine au moment de la dispensation du médicament. La multiplicité des traitements disponibles et la proportion relativement faible de ces patients parmi les patients d'une officine peuvent rendre cette tâche plus complexe. Il est donc essentiel que les pharmaciens d'officine aient des outils disponibles pour les aider.



helene.turquois.33@gmail.com (non partagé)

[Changer de compte](#)



*Obligatoire

Vous êtes *

- Préparateur(trice) en pharmacie
- Etudiant(e) en 6ème année filière officine
- Pharmacien

Depuis combien de temps exercez-vous ?

Cette question s'adresse aux pharmaciens et aux préparateurs(trices).

Sélectionner



Dans quel département de Nouvelle-Aquitaine se situe l'officine où vous exercez ? *

Sélectionner ▼

Quelles sont les biothérapies immunosuppressives que vous êtes amenés à dispenser, au moins une fois par mois, dans votre officine ? *

Les noms de médicaments sont donnés à titre indicatif, ce n'est pas une liste exhaustive.

- Anticorps anti-TNFalpha : HUMIRA, ENBREL, BENEPALI, SIMPONI, IMRALDI, CIMZIA
- Anticorps anti-IL6 : ROACTEMRA
- Anticorps anti-IL1 : KINERET, ILARIS
- Anticorps anti-IL17 : KYNTHEUM, TALTZ, COSENTYX
- Anticorps anti-IL23 : TREMFYA, STELARA, SKYRIZI, ILUMETRI
- Anticorps ciblant le CD80-CD86 : ORENCIA
- Anticorps ciblant la protéine Blys : BENLYSTA

Au cours d'un mois, à combien estimez-vous le nombre de prescriptions de biothérapies immunosuppressives délivrées aux patients dans votre officine ? *

- 0 à 10
- 10 à 20
- 20 à 30
- Plus de 30

Rencontrez-vous des difficultés au moment de la dispensation de ces traitements ? *

- Oui
- Non



Si oui, lesquelles ?

- Manque de connaissances sur les médicaments
- Manque de supports à fournir aux patients
- Manque d'informations sur le parcours du patient
- Manque de ressources pour s'informer sur le sujet
- Autre : _____

A quel niveau estimez-vous votre degré de connaissance sur les biothérapies immunosuppressives ? *

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Faible Elevé

Sur quel(s) point(s) vous sentez-vous le moins à l'aise ? *

- Effets indésirables
- Interactions avec d'autres médicaments
- Modalités de conservation
- Modalités d'administration
- Posologies
- Indications
- Autre : _____

Lorsque vous délivrez ce type de médicaments, donnez-vous des conseils au patient ? *

- Oui
- Non



Si oui, lesquels ?

Votre réponse

Aimeriez-vous être plus informés sur les conseils associés à ces traitements ? *

Oui

Non

Si oui, par quels moyens souhaiteriez-vous être informés ?

Formation par un organisme de Développement Professionnel Continu

Dossier thématique dans des périodiques

Brochures pédagogiques

Sites de sociétés savantes

Congrès

Formation e-learning

Formation en présentiel au CHU

Autre : _____

Si vous êtes intéressés par les résultats de cette enquête et/ou pour obtenir la fiche conseil qui sera réalisée à l'issue de ce travail, merci de renseigner votre email ci-dessous.

Votre réponse

Envoyer

Effacer le formulaire

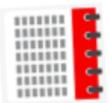
Nom du médicament :.....

Votre médicament est prescrit par un médecin hospitalier et est disponible en pharmacie de ville.

Comment agit mon médicament ?

Votre médicament diminue l'activité de votre système immunitaire qui, dans les maladies auto-immunes et inflammatoires, est surexprimé.

A quelle fréquence dois-je faire les injections ?



.....
.....
.....

Que faire si j'oublie ?

Contactez un professionnel de santé (médecin généraliste, spécialiste ou pharmacien) le plus rapidement possible.

Conservation

Votre médicament se conserve au réfrigérateur entre +2°C et +8°C.



Ne pas le congeler.

Pensez à vous munir d'une trousse isotherme lorsque vous allez chercher votre traitement en pharmacie.

Quels sont les éventuels effets indésirables ?

Vous pouvez présenter les effets indésirables suivants (cependant ils ne surviennent pas chez tout le monde) :

• Infections :

- Fièvre / frissons
- Écoulement nasal
- Toux
- Brûlures urinaires



• **Réaction au point d'injection** : une rougeur et des douleurs peuvent apparaître. Cet effet peut survenir à l'instauration du traitement mais régresse le plus souvent avec le temps.



• **Réactions allergiques** : démangeaisons, rougeurs, gonflements

Que dois-je faire pour éviter une infection ?

- 1** Se laver les mains à l'eau et au savon
- 2** Éviter le contact avec les personnes contagieuses
- 3** Mettre à jour son calendrier vaccinal

Que dois-je faire si j'ai de la fièvre ou des frissons ?



- **Ne pas faire l'injection**
- **Consulter immédiatement votre médecin**
- Reprendre les injections après l'accord du médecin.

Vaccination

Les vaccins contre la **grippe** (tous les ans), le **pneumocoque** (tous les 5 ans) et le **tétanos** (tous les 10 ans) sont recommandés.



Les vaccins vivants sont contre-indiqués :
Fièvre jaune, BCG, ROR, varicelle, poliomyélite orale.

Contraception et Grossesse

Certains médicaments nécessitent une contraception afin d'éviter tout risque de grossesse. Si vous êtes en âge de procréer, parlez-en à votre médecin spécialiste.

Est-ce que je peux m'exposer au soleil avec mon traitement ?



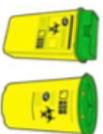
Éviter de vous exposer au soleil aux heures de fort ensoleillement (12h à 16h).

En cas d'exposition au soleil (balade, jardinage, voiture etc...), il est indispensable de vous protéger (port d'un chapeau, crème solaire indice 50).

Ce type de traitement nécessite une consultation chez un **dermatologue tous les ans**.

Conseils

Pensez à prévenir les professionnels de santé qui vous entourent.



Votre médicament **ne doit pas être jeté à la poubelle** : un collecteur de déchets est prévu à cet effet et est disponible auprès de votre pharmacien de ville.

Que faire en cas de déplacement ou de voyage ?



Si une injection est prévue pendant votre voyage, transportez votre médicament dans **une trousse Isotherme adaptée** (vous pouvez la demander auprès de votre pharmacien ou du laboratoire fabriquant) puis remettez le médicament au frigo dès votre arrivée.



Si vous prenez l'avion, munissez-vous de **votre ordonnance et d'un certificat, de préférence en anglais** précisant que vous devez conserver la trousse isotherme contenant votre traitement en cabine (idéalement, prenez contact au préalable avec la compagnie aérienne pour connaître leurs procédures).

Chirurgie et soins dentaires



Avertissez les professionnels de santé (anesthésistes et chirurgiens) de votre traitement ; un arrêt doit être envisagé selon l'acte chirurgical et après un avis médical.



Dans le cas d'une extraction dentaire : Prenez conseil auprès de votre médecin spécialiste (arrêt à prévoir) ; une antibiothérapie préventive peut être instaurée. Les injections pourront être reprises après cicatrisation.

Les biothérapies immunosuppressives – informations aux patients

Annexe 5

DCI	Princeps	Biosimilaires	Voie d'administration	Effets indésirables
Les biothérapies ciblant le TNFα				
Adalimumab	HUMIRA [®]	AMGEVITA [®] , HULIO [®] , HYRIMOZ [®] , IDACIO [®] , IMRALDI [®]	Sous cutanée	<ul style="list-style-type: none"> - Céphalées - Leucopénie et anémie - Troubles vasculaires - Douleurs abdominales, nausées et vomissements - Élévations des enzymes hépatiques - Douleurs musculo-squelettiques - Démyélinisation
Golimumab	SIMPONI [®]		Sous cutanée	
Certolizumab pegol	CIMZIA [®]		Sous cutanée	
Etanercept	ENBREL [®]	BENEPALI [®] , ERELZI [®]	Sous cutanée	
Les anticorps ciblant l'IL-6				
Tocilizumab	ROACTEMRA [®]		Intraveineuse ou sous cutanée	<ul style="list-style-type: none"> - Céphalées - Hypertension - Hypercholestérolémie, augmentation des ALAT
Sarilumab	KEVZARA [®]		Sous cutanée	
Les biothérapies ciblant l'IL-1				
Anakinra	KINERET [®]		Sous cutanée	<ul style="list-style-type: none"> - Céphalées - Hypercholestérolémie
Les anticorps ciblant l'IL-17				
Ixekizumab	TALTZ [®]		Sous cutanée	<ul style="list-style-type: none"> - Céphalées - Fatigue - Douleurs oropharyngées
Secukinumab	COSENTYX [®]		Sous cutanée	
Brodalumab	KYNTHEUM [®]		Sous cutanée	
Les anticorps ciblant l'IL-23				
Guselkumab	TREMFYA [®]		Sous cutanée	<ul style="list-style-type: none"> - Dermatophytoses - Arthralgie - Fatigue - Prurit
Risankizumab	SKYRIZI [®]		Sous cutanée	
Tildrakizumab	ILUMETRI [®]		Sous cutanée	
Ustékinumab (+ cible IL-12)	STELARA [®]		Intraveineuse ou sous cutanée	
Les biothérapies ciblant le CD80/86				
Abatacept	ORENCIA [®]		Intraveineuse ou sous cutanée	<ul style="list-style-type: none"> - Céphalées - Nausées
Les anticorps ciblant l'intégrine $\alpha 4\beta 7$				
Vedolizumab	ENTYVIO [®]		Intraveineuse ou sous cutanée	<ul style="list-style-type: none"> - Arthralgie

Interactions médicamenteuses

L'association du tocilizumab, du sarilumab et de l'anakinra, avec les médicaments suivants, nécessite un ajustement de posologie :

- les glucocorticoïdes
- l'atorvastatine
- les inhibiteurs calciques
- la théophylline
- la warfarine
- la ciclosporine
- les benzodiazépines

Les cytochromes métabolisant ces médicaments sont influencés par la présence du tocilizumab, du sarilumab et de l'anakinra.

L'association de deux biothérapies immunosuppressives induit une augmentation du risque infectieux sans augmentation de bénéfice thérapeutique.

Que faire si un patient oublie son injection ?

En règle générale :

- Lorsque l'oubli n'exécède pas la moitié de l'intervalle entre deux injections, la dose peut être injectée immédiatement sans décaler la dose suivante.
- Lorsque l'oubli est supérieur à la moitié de l'intervalle entre deux injections, la dose oubliée doit être injectée immédiatement et la dose suivante sera décalée pour maintenir un intervalle d'injection régulier.

Par exemple : HUMIRA® doit être injecté tous les quinze jours :

- *Si l'oubli n'exécède pas 7 jours, l'injection peut être réalisée immédiatement sans décaler la dose suivante*
- *Si l'oubli excède 7 jours, l'injection doit être réalisée immédiatement et la dose suivante sera décalée pour maintenir un intervalle de quinze jours entre deux injections.*

Modalités d'administration

Ces traitements sont disponibles sous formes de stylos ou de seringues pré-remplis. L'administration se fait majoritairement par voie sous-cutanée.

Le patient doit veiller à sortir du réfrigérateur son traitement 15 à 30 minutes avant l'injection.

L'administration doit se faire en respectant quelques règles d'hygiène :

- Désinfecter le plan de travail où sera posé le médicament
- Se laver les mains
- Désinfecter la zone où l'injection sera faite



Schéma des zones d'injections possibles

Favoriser la rotation des sites d'injections pour éviter les effets indésirables cutanés.

A chaque dispensation du médicament, vérifiez si le patient n'a pas besoin d'un collecteur DASRI.



**Les biothérapies
immunosuppressives –
informations destinées
aux pharmaciens**

Serment de Galien (64)

Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes Condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel ;

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

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ;

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque.

Titre : Les biothérapies immunosuppressives dans les maladies inflammatoires : enquête auprès des pharmaciens d'officine de Nouvelle-Aquitaine.

Résumé : Les biothérapies immunosuppressives sont prescrites dans le cadre de pathologies inflammatoires ou auto-immunes. Elles ont permis d'apporter des alternatives thérapeutiques quand les médicaments conventionnels ne suffisaient plus. Devant leur utilisation croissante et avec l'arrivée des biosimilaires en pharmacie de ville, nous avons réalisé une enquête auprès des pharmaciens d'officine de Nouvelle-Aquitaine afin de faire un état des lieux des connaissances et des besoins des équipes officinales concernant la dispensation de ces traitements. Ce document permet aussi d'apporter des fiches conseils, aussi bien à destination du pharmacien que du patient, qui peuvent être utilisées pour la pratique officinale.

Tittle : Immunosuppressive biotherapies in inflammatory diseases : a survey of pharmacists in Nouvelle-Aquitaine

Abstract : Immunosuppressive biotherapies are prescribed as part of inflammatory or autoimmune diseases. They made it possible to provide therapeutic alternatives when conventional medicines were no longer enough. With their increasing use and with the arrival of biosimilars in city pharmacy, we conducted a survey of dispensing pharmacists in Nouvelle-Aquitaine to take stock of the knowledge and needs of the officinal teams concerning the provision of these treatments. This document also makes it possible to bring advice sheets, both for the pharmacist and the patient, which can be used for officinal practice.

Disciplines : Immunologie, Sciences Pharmaceutiques

Mots-clés : biothérapies immunosuppressives, pathologies inflammatoires, enquête, pharmaciens d'officine, biosimilaires

UFR des Sciences Pharmaceutiques – Université de Bordeaux – Collège de la santé
146 rue Léo Saignat – 33076 Bordeaux