

**THÈSE**  
**pour le**  
**DIPLÔME D'ÉTAT**  
**DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Par**

*Manon, QUOQUILLET*

-----

*Présentée et soutenue publiquement le 23 novembre 2020*

*Sujet : Optimisation de la délivrance officinale des thérapeutiques anti-TNF $\alpha$  par le développement d'outils pharmaceutiques adaptés.*

**Président :** Mr Jean-Michel ROBERT, PU de Chimie Thérapeutique

**Membres du jury :** Mr Patrick THOMARE, MAST-PH Pharmacie clinique  
oncologique Hôtel-Dieu

Mr BIRKLE Stéphane, PU Hématologie Immunologie

Mr CHAMPION Pierre, Pharmacien d'officine

## REMERCIEMENTS

*A mon jury,*

Je tiens d'abord tout particulièrement à remercier Mr THOMARE, vous avez été un soutien inqualifiable dans l'élaboration de cette thèse. Vous avez pris le temps de vous rendre disponible et vous n'avez pas cessé de me pousser dans ma réflexion tout en enrichissant encore mes connaissances de par votre savoir. Merci !

Merci à Mr ROBERT d'avoir accepté d'être mon président de jury. Cela me touche énormément que vous preniez le temps de participer à ce travail.

Merci à Mr BIRKLE d'avoir rapidement accepté de faire partie de mon jury, vous avez été le premier à m'avoir enseigné les biothérapies, il était donc tellement logique de vous demander de participer à ma soutenance.

Enfin, merci à Mr CHAMPION de m'avoir fait confiance depuis le tout début de mon cursus, vous avez été mon premier repère dans ce métier et j'ai eu beaucoup de chance de vous avoir auprès de moi toutes ces années.

*A la faculté de pharmacie de Nantes,*

Je ne peux m'empêcher de penser à l'ensemble des mes professeurs qui depuis ces longues années m'ont toujours donné l'envie d'apprendre encore plus. J'ai conscience de la chance qui m'a été offerte de m'enrichir auprès de professeurs dévoués dans leur métier et constamment à l'écoute.

*Au service de Dermatologie du CHU de Nantes,*

Il m'est également obligé d'avoir une pensée pour Mme DRENO et l'ensemble du service de dermatologie du CHU de Nantes pour avoir pris le temps de m'enseigner de nombreux éléments en rapport avec l'éducation des patients sous biothérapie.

*A ma famille et mes amis,*

Il m'est impossible de terminer ces remerciements sans une très grosse pensée pour ma famille. Cela fait maintenant 6 ans que chaque année, vous me demandiez quand est-ce que j'allais enfin finir, et bien ça y est, j'en vois le bout et c'est en grande partie grâce à votre soutien. J'ai bien conscience que ça n'a pas toujours été

très simple de me supporter notamment en période de partiels mais vous saviez prendre sur vous et me soutenir pour me permettre de dépasser mes objectifs.

Je ne peux m'empêcher de rendre hommage à la personne qui m'a guidé une bonne partie de ma vie, merci à toi Mamie, de m'avoir en si peu de temps inculqué autant de valeurs. Je ne t'oublierai jamais !

Merci à mes amis pour tous ces petits moments d'évasion et de partage tellement essentiels dans un cursus comme celui-ci.

## TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS .....	2
TABLE DES MATIÈRES .....	4
LISTE DES ABBREVIATIONS .....	6
LISTE DES FIGURES .....	7
LISTE DES TABLEAUX .....	9
INTRODUCTION .....	10

### **PREMIERE PARTIE** : LE TNF $\alpha$

#### **CHAPITRE I – LE TNF $\alpha$ : de la cible pharmacologique aux médicaments**

I.1 Description du TNF $\alpha$ .....	11
I.2 Mécanisme d'action .....	12
I.3 Rôles physiopathologiques du TNF $\alpha$ .....	14

### **DEUXIEME PARTIE** : LES MALADIES INFLAMMATOIRES

#### **CHAPITRE I – DESCRIPTION DES PATHOLOGIES ET PRISE EN CHARGE**

II.1. Epidémiologie .....	17
II.2. Physiopathologie et prise en charge thérapeutique	
II.2.1. La maladie de Crohn .....	18
II.2.2. La rectocolite hémorragique .....	22
II.2.3. La spondylarthrite ankylosante .....	24
II.2.4. Le psoriasis et le rhumatisme psoriasique .....	26
II.2.5. La polyarthrite rhumatoïde .....	30
II.3. Place des anti-TNF $\alpha$ dans la stratégie thérapeutique .....	32

### **TROISIEME PARTIE** : LES MÉDICAMENTS D'EXCEPTION ANTI-TNF $\alpha$

#### **CHAPITRE I – DESCRIPTION DES ANTI-TNF $\alpha$ ET PHARMACOLOGIE**

III.1. Description des biothérapies anti-TNF $\alpha$ .....	34
III.2. Mécanismes d'action et développement des biothérapies anti-TNF .....	36
III.2.1. Présentation des différents types d'anticorps .....	39
III.2.2. Processus de fabrication .....	42
III.2.3. Méthodes de purification et contrôles .....	45
III.3. Formes et dosages disponibles en France .....	46
III.4. Anticorps thérapeutiques et pharmacocinétique .....	49
III.5. Effets indésirables, interactions médicamenteuses et contre-indications .....	52

III.6. Règles hygiéno-diététiques et modalités d'administration .....	55
---	----

## **QUATRIEME PARTIE : LE RÔLE DE L'EQUIPE OFFICINALE**

### **CHAPITRE I – REGLES DE DISPENSATION**

IV.1. Place des biosimilaires	
IV.1.1. Définition d'un biosimilaire .....	57
IV.1.2. Homologation et procédures .....	58
IV.1.3. Interchangeabilité des biosimilaires .....	59
IV.2. Règles de première délivrance .....	62
IV.3. Suivi des ordonnances d'exception et renouvellement .....	63

## **CINQUIEME PARTIE : OUTILS ET IATROGENIE**

### **CHAPITRE I – RISQUES IATROGENES**

V.1. Risques infectieux .....	64
V.1.1. Tuberculose .....	64
V.1.2. Hépatite B .....	66
V.1.3. Autres infections .....	68
V.1.4. Insuffisance cardiaque .....	70
V.1.5. Atteintes neurologiques .....	71
V.2. Risque de cancérogénèse .....	73
V.3. Protocole de vaccination et voyage .....	74
V.4. Grossesse et allaitement .....	77
V.5. Immunogénicité des anti-TNF $\alpha$ .....	79

### **CHAPITRE II – PRESENTATION DES OUTILS**

V.8. « Check-list » officinale .....	81
V.9. Livret d'informations patientèle .....	84

### **CHAPITRE III – RETOUR D'EXPERIENCE .....**

88

### **CONCLUSION .....**

93

### **BIBLIOGRAPHIE .....**

95

### **ANNEXE 1 : Check-list officinale**

### **ANNEXE 2 : Livret d'informations patientèle**

## LISTE DES ABBREVIATIONS

TNF: Tumor Necrosis Factor

NFκB: Nuclear Factor – Kappa B

MAP kinases: Mitogen Activated Protein Kinase

TNFR: Tumor Necrosis Factor Receptor

TRAF: Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated

TRADD: Receptor Associated Death Domain

FADD: Fas Associated Death Domain

IL: interleukines

NOD2: Nucleotide-Binding Oligomerization Domain 2

PAMPS: Pathogen Associated Molecular Patterns

ICAM: Intercellular Cell Adhesion

TGF: Transforming Growth Factor

NO: monoxyde d'azote

ACTH: Adreno Cortico Tropin Hormone

TSH: Thyréostimuline

CRP: C - Reactive Protein

HLA: Human Leucocyte Antigen

ASA : Acide 5-AminoSalicylique

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

MTX: méthotrexate

Ac: anticorps

HAMA: Human Anti Mouse Antibodies

FDA: Food and Drug Administration

SMR: service medical rendu

ASMR : amélioration du service médical rendu

Ig: immunoglobulines

DCI: dénomination commune internationale

ETP : éducation thérapeutique du patient

DP : dossier pharmaceutique

## LISTE DES FIGURES

Figure 1 : voies de signalisation du TNF $\alpha$ .....	13
Figure 2 : Induction de l'apoptose par la voie des caspases .....	14
Figure 3 : Prise en charge thérapeutique de la maladie de Crohn .....	20
Figure 4 : Représentation des différentes atteintes de la rectocolite hémorragique ...	22
Figure 5 : Prise en charge thérapeutique de la rectocolite hémorragique .....	23
Figure 6 : Prise en charge thérapeutique de la spondylarthrite ankylosante .....	25
Figure 7 : Prise en charge thérapeutique des différentes formes de psoriasis .....	28
Figure 8 : Prise en charge thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde .....	31
Figure 9 : Représentation d'une immunoglobuline de type G .....	39
Figure 10 : Mécanisme d'action du REMICADE® .....	41
Figure 11 : Schéma récapitulatif des différents types d'anticorps monoclonaux .....	42
Figure 12 : Représentation du processus de fabrication d'un anticorps par la technique de l'hybridome .....	43
Figure 13 : Présentation commerciale de la spécialité Remicade® .....	47
Figure 14 : Présentation de l'Humira® sous forme de stylo pré-rempli .....	47
Figure 15 : Présentation de la forme seringue de Simponi® .....	48
Figure 16 : Présentation de la spécialité CIMZIA® .....	48
Figure 17 : Présentation de la spécialité ENBREL® .....	49
Figure 18 : Pyramide de l'alimentation recommandée en cas de crises inflammatoires intestinales selon le PROGRAMME NATIONAL NUTRITION SANTÉ (PNNS 2019-2023) du ministère des solidarités et de la santé .....	56
Figure 19 : Représentation graphique des recommandations de l'EASL .....	67
Figure 20 : Représentation du risque de pneumonie à pneumocoque en fonction des comorbidités sous-jacentes chez les patients de 65 ans .....	70

Figure 21 : Schéma d'administration d'un vaccin vivant atténué après l'arrêt d'une  
biothérapie immunosuppressive .....76

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Tableau récapitulatif des maladies inflammatoires .....	18
Tableau 2 : Tableau descriptif des différentes formes de psoriasis .....	26
Tableau 3 : Nombre de boîtes de biothérapies anti-TNF $\alpha$ vendues par année.....	36
Tableau 4 : Différences d'activités entre 4 molécules anti-TNF $\alpha$ .....	45
Tableau 5 : Indications communes et spécifiques à chaque biothérapie selon le RCP .....	49
Tableau 6 : Demi-vies moyennes et rythmes d'administration des principaux biomédicaments utilisés dans la polyarthrite rhumatoïde .....	51
Tableau 7 : Principaux effets indésirables de l'HUMIRA® par ordre de fréquence selon le RCP .....	53
Tableau 8 : Rôle de l'alimentation dans le contrôle de certains effets indésirables imputables aux anti-TNF $\alpha$ .....	57
Tableau 9 : Synthèse des différents cas d'apparition de neuropathies sous infliximab .....	72
Tableau 10 : Principales recommandations vaccinales chez les personnes immunodéprimées traitées par anti-TNF $\alpha$ .....	76
Tableau 11 : Manifestations auto-immunes et paradoxales pouvant intervenir sous traitement anti-TNF $\alpha$ .....	80

## INTRODUCTION

Les maladies inflammatoires touchent une patientèle de plus en plus importante toutes classes d'âges confondues. On estime approximativement leur augmentation à + 75% en à peine 20 ans faute de l'existence de registres nationaux en particulier pour la polyarthrite rhumatoïde et la maladie de Crohn (1)

Il existe plusieurs types de traitements chroniques intégrant notamment les biothérapies anti-TNF $\alpha$  (anti-tumor necrosis factor) pour lesquelles un nombre important de précautions est à prendre afin de garantir le maintien d'un rapport bénéfices-risques favorable pour le patient.

Le pharmacien d'officine joue un rôle clé dans cette prise en charge. Il se doit de reprendre les éléments énoncés par le médecin lors de l'initiation de ce type de traitement qui peut être d'emblée concomitant du diagnostic, de vérifier la compréhension de ces éléments par le patient, enfin de réaliser un suivi et d'évaluer l'observance.

En effet, ces traitements nécessitent l'acquisition par le patient d'un ensemble de compétences permettant de limiter les effets secondaires de ces produits à haut risque iatrogène et le cas échéant d'éviter une ré-hospitalisation intempestive du patient.

Les biothérapies anti-TNF $\alpha$  sont des médicaments innovants et de mécanismes d'action souvent complexe, disponibles sur ordonnance d'exception. Bien-que certains d'entre eux soient d'ores et déjà biosimilarisés, ils conservent un impact budgétaire fort en termes de dépenses de santé ce d'autant qu'ils bénéficient d'indications dans de nombreuses pathologies inflammatoires chroniques.

Après avoir consulté l'ensemble des données accessibles aux patients élaborés à l'initiative des laboratoires pharmaceutiques ou des médecins prescripteurs habilités via les notices d'informations, il nous est apparu utile de concevoir deux outils didactiques : l'un à destination de l'équipe officinale reprenant les éléments les plus importants à vérifier au comptoir avant toute dispensation et l'autre à destination des patients dans un langage non abscons afin d'en faciliter la compréhension.

## **PREMIERE PARTIE : LE TNF $\alpha$**

### **CHAPITRE I – LE TNF $\alpha$ : de la cible pharmacologique aux médicaments**

#### **I.1 Description du TNF $\alpha$**

Le TNF est une molécule appartenant à la famille des cytokines. Les cytokines sont des protéines de faible poids moléculaire assurant les communications entre les différentes cellules de l'organisme grâce à l'utilisation de différentes voies de signalisation.

Le TNF est une protéine transmembranaire synthétisée sous la forme d'un précurseur de 26 KDa qui va par la suite subir un clivage entre l'alanine 76 et la valine 77 par une métalloprotéase (tumor necrosis factor convertase enzyme = TACE) afin de donner naissance à la forme soluble du TNF de 17 KDa. Cette protéine va être active sous sa forme oligomérisée formant alors un homotrimère composé de 3 sous-unités (2).

Cette cytokine existe sous deux formes : le TNF $\alpha$  et le TNF- $\beta$  et les gènes responsables de leur synthèse sont situés sur le chromosome 6 au sein même du système majeur d'histocompatibilité aussi connu sous le terme de système HLA.

Le TNF- $\beta$  est produit exclusivement par les lymphocytes T activés tandis que le TNF $\alpha$  qui nous intéresse particulièrement ici est produit par de nombreuses cellules impliquées dans le système immunitaire telles que macrophages, monocytes, lymphocytes T et B, kératinocytes, cellules mésangiales, épithéliales, endothéliales, basophiles et mastocytes, polynucléaires neutrophiles, et éosinophiles en réponse à une infection ou au développement d'un processus tumoral (3).

La production de TNF $\alpha$  est stimulée par l'endotoxine qui est un lipopolysaccharide retrouvé à la surface des bactéries gram négatif, des champignons, virus et cellules tumorales. Le TNF $\alpha$  est donc systématiquement synthétisé suite à la reconnaissance d'un organisme étranger afin d'engager la lutte contre cet élément reconnu comme du non soi.

La libération du TNF $\alpha$  est sous le contrôle de nombreux médiateurs notamment les interleukines (IL 1 et 2) mais aussi l'interféron gamma.

Les formes membranaires et solubles sont actives et peuvent être reconnues par deux types de récepteurs cellulaires mais avec des affinités différentes.

Une fois libéré, le TNF $\alpha$  se lie à ses récepteurs spécifiques transmembranaires (TNFR1 et TNFR2 : tumor necrosis factor receptor) présents à la surface de toutes les cellules nucléées. La quantité de récepteur est sous la dépendance de *stimuli* à la fois physiologiques et pathologiques.

Le récepteur TNFR1 (ou CD120a) est couplé aux effecteurs responsables de l'apoptose alors que le TNFR2 (ou CD120b) est associé aux systèmes de transduction impliqués dans la prolifération cellulaire (4).

Il existe aussi des récepteurs solubles qui vont avoir pour but de fixer le TNF $\alpha$  l'empêchant ainsi de stimuler les récepteurs membranaires et d'exercer son action. C'est de ce rétrocontrôle que vont naître certaines spécialités anti-TNF $\alpha$ . En effet, les récepteurs solubles du TNF lorsqu'ils sont administrés au malade fixent le TNF endogène et l'empêchent d'agir. Le médicament agissant comme récepteur soluble est l'éta nercept. Il est utilisé dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de certaines formes de psoriasis et de la spondylarthrite ankylosante.

La concentration de TNF $\alpha$  est augmentée chez les malades atteints d'infections parasitaires et de septicémies microbiennes, mais aussi chez les malades présentant une insuffisance cardiaque grave. Chez ces malades, l'introduction d'un traitement diminuant le TNF $\alpha$  constituerait un facteur aggravant de la maladie, c'est pourquoi, ils sont contre-indiqués dans ce contexte clinique.

## **I.2 Mécanisme d'action**

La fixation du TNF $\alpha$  sur les récepteurs peut conduire soit à l'activation des voies d'apoptose, soit à l'activation des voies de transcription de gènes impliqués dans l'immunité et l'inflammation.

La fixation du TNF sur ses récepteurs va permettre l'activation de la voie de signalisation NF $\kappa$ B (nuclear factor – kappa B), de la voie des MAP kinases (mitogen activated protein kinase) ou de la voie des caspases.

La voie NF $\kappa$ B est impliquée dans l'inflammation, celle des MAPK dans la prolifération cellulaire et celle des caspases dans le phénomène d'apoptose. On comprend donc aisément qu'à lui seul le TNF peut avoir des rôles très différents en fonction de la voie de signalisation mobilisée.

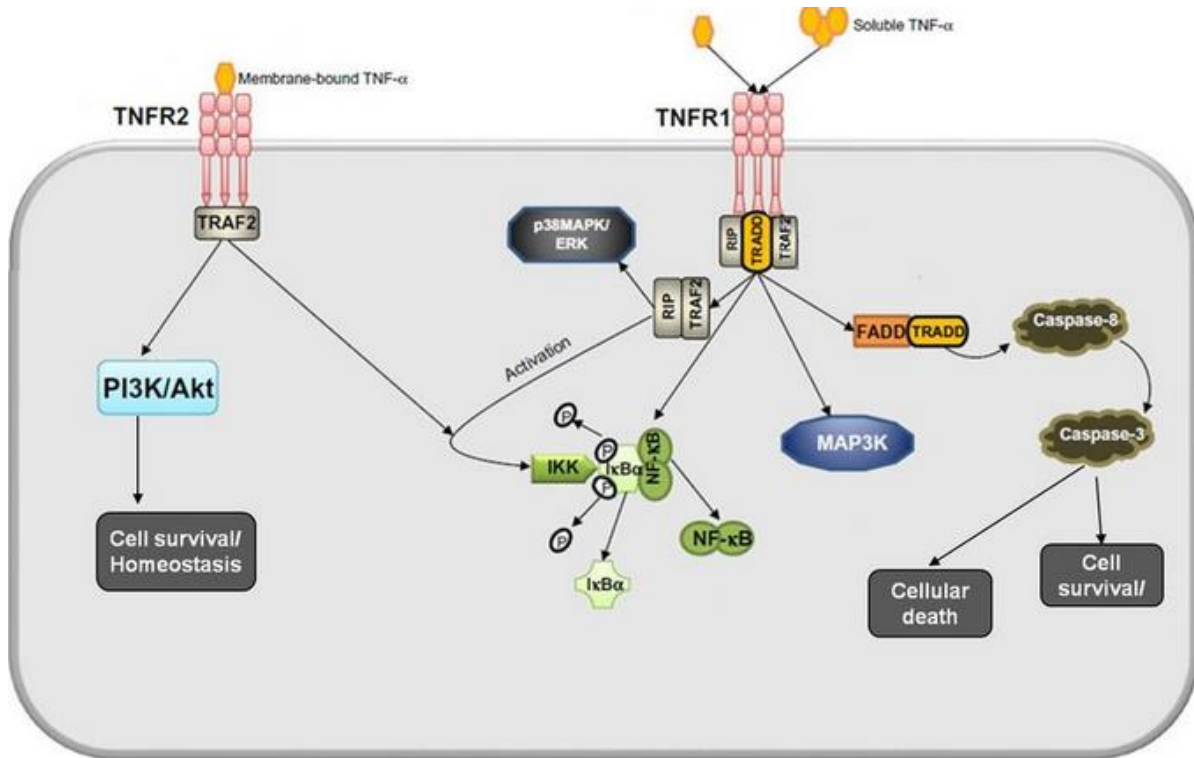


Figure 1 : Voies de signalisation du TNF $\alpha$  <sup>(6)</sup>

La voie NF $\kappa$ B et la voie des MAPK sont étroitement liées et permettent la transcription d'un nombre de gènes de l'inflammation très important notamment les interleukines (IL1, IL6, IL8, etc.) mais aussi le TNF ; il est donc capable d'activer sa propre production. On va également retrouver la synthèse de toutes les molécules permettant le recrutement des cellules au niveau du site inflammatoire (sélectines, VCAM-1, IL8 etc.).

L'activation de ces voies de signalisation est sous la dépendance du récepteur TNFR2 qui peut se lier au « tumor necrosis factor receptor-associated » (TRAF2) provoquant ainsi le recrutement de TRAF1, l'activation de la voie NF $\kappa$ B et de la voie des MAP kinases (5).

La protéine NF $\kappa$ B est impliquée à la fois dans la réponse immunitaire et la réponse au stress cellulaire. Par libération de sa protéine inhibitrice (I $\kappa$ B), elle déclenche la transcription de gènes anti-apoptotiques dans le noyau. La famille des facteurs de transcription NF $\kappa$ B joue donc un rôle central et commun dans la voie de signalisation de l'apoptose induite par le stress, l'inflammation et la signalisation immunitaire par la réponse innée et acquise.

La voie des caspases est quant à elle activée par le récepteur TNFR1 qui va recruter la protéine « receptor associated death domain » (TRADD). Cette protéine va par la suite se lier avec une autre molécule appelée « Fas associated death domain » (FADD). La formation de ce complexe va conduire à l'activation de la voie des caspases et donc à la mort cellulaire.

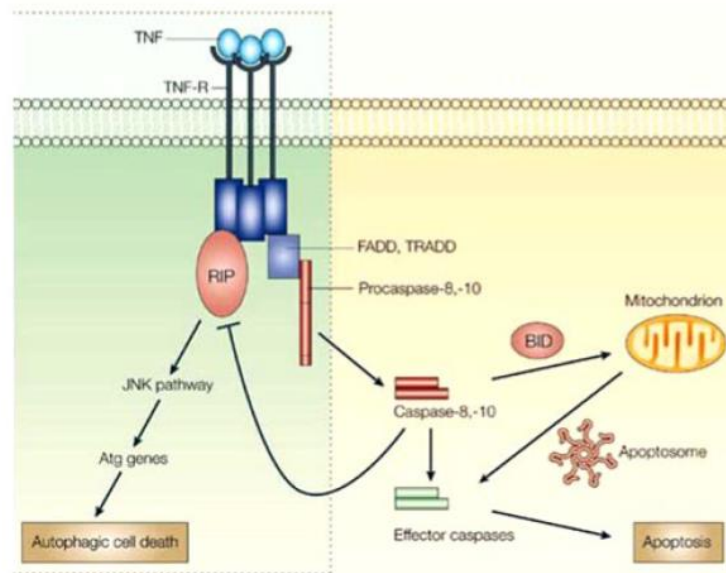


Figure 2 : Induction de l'apoptose par la voie des caspases <sup>(7)</sup>

Le TNF $\alpha$  participe donc *in fine* à l'activation, la prolifération, la différenciation, la migration des cellules immunocompétentes, et à l'induction de l'apoptose.

### I.3 Rôles physiopathologiques du TNF $\alpha$

Ce facteur ne représente qu'une infime partie de toutes les cellules et médiateurs impliqués dans la réaction inflammatoire (cellules circulantes, cellules résidentes, systèmes d'activation plasmatique, médiateurs etc.). Cependant, ses nombreux rôles à la fois directs et indirects lui confèrent une importance toute particulière dans la cascade inflammatoire.

Ainsi, grâce à son action sur l'hématopoïèse, il peut stimuler la prolifération des cellules sanguines et induire la différenciation des cellules dendritiques.

Il peut également moduler et induire l'apoptose des progéniteurs hématopoïétiques afin de les éliminer ce qui lui confère une activité anti-infectieuse et anti-tumorale.

En association avec d'autres cytokines comme l'IL1 et l'IL6, il possède un rôle pro-inflammatoire puissant. Il est en effet capable de stimuler la production de molécules

appelées ICAM 1 (Intercellular cell adhesion 1) permettant la migration rapide des leucocytes vers le site inflammatoire.

Il joue un rôle régulateur clé dans l'immunité innée et induit de nombreux médiateurs tels que l'IL 1, 6, 10 ou 12, l'interféron  $\gamma$ , le TGF $\beta$ , diverses hormones, les protéines de la phase aiguë de l'inflammation, les leucotriènes, les radicaux libres, le monoxyde d'azote (NO), les prostaglandines.

Il va y avoir activation de la voie de la NO synthase aboutissant à la production de NO et celle de la cyclo-oxygénase synthase conduisant à la libération de prostaglandines. Toutes ces molécules vont contribuer à entretenir l'inflammation.

En augmentant le fibrinogène qui est une protéine inflammatoire, il exerce également un rôle pro-coagulant.

Il a également un effet pyrogène direct et indirect par libération de prostaglandine E au niveau de l'hypothalamus.

Il entraîne une hyperglycémie, une augmentation des acides gras libres et des triglycérides.

Il augmente la libération de beaucoup d'hormones comme l'ACTH (adrénocorticotrophine), la TSH (thyroïdostimuline), les catécholamines (adrénaline, noradrénaline, dopamine etc.) ce qui en fait un facteur de stress majeur.

Il stimule la production de CRP (protéine C réactive) par le foie.

Il exerce aussi un rôle majeur dans l'angiogenèse. L'angiogenèse est un processus qui conduit à la formation des vaisseaux sanguins et le TNF est capable d'activer les cellules endothéliales afin de permettre la néo angiogenèse (8).

Tous ces effets précédemment abordés n'induisent pas *de facto* des conséquences néfastes sauf en cas de déséquilibre. La réaction inflammatoire est physiologiquement équilibrée, c'est pourquoi il existe des antagonistes naturels au TNF : les récepteurs solubles p55 et p75.

Ces récepteurs circulants sont considérés comme des inhibiteurs naturels du TNF car en se complexant avec lui, ils l'empêchent de stimuler les récepteurs membranaires.

Le TNF $\alpha$  peut également être utilisé pour ses effets anti-tumoraux dans le traitement de certains cancers comme le sarcome de tissus mous. C'est le cas de la tasonermine (BEROMUN®). La tasonermine n'est autre que du TNF $\alpha$ -1a produit par la technique de l'ADN recombinant dans *E. coli*. permettant une inhibition directe de la prolifération des cellules tumorales par effet cytostatique et cytotoxique (9).

Sur le plan pharmacologique, les effets du TNF $\alpha$  peuvent, selon les conditions, être bénéfiques et il faut les renforcer comme dans le cas du sarcome de tissus mous ou bien excessifs comme dans la polyarthrite rhumatoïde.

Les mécanismes de l'immunité et de l'inflammation sont étroitement liés et s'exercent sur de nombreuses lignées cellulaires telles que les :

- Monocytes et macrophages : induction de la synthèse de prostaglandines et cytokines, induction du chimiotactisme, suppression de leur prolifération, inhibition de la différenciation.
- Polynucléaires neutrophiles : augmentation de la capacité de phagocytose, de la production de superoxydes, de l'adhérence à la matrice extracellulaire.
- Lymphocytes : formation de superoxydes par les lymphocytes B, induction de l'apoptose des lymphocytes T matures, activation de la migration des lymphocytes T cytotoxiques.

En stimulant la production de cytokines pro-inflammatoires, d'enzymes, de molécules d'adhésion sans oublier l'apoptose des cellules infectées, le TNF $\alpha$  exerce un rôle clé dans les mécanismes de défense anti-infectieuse. Le blocage sélectif de sa production via des biothérapies ciblées va donc obligatoirement avoir des conséquences délétères sur les mécanismes de défense.

En diminuant le TNF $\alpha$ , on expose l'organisme à une susceptibilité aux infections élevée c'est pourquoi il va être primordial de protéger au maximum le patient de tout foyer infectieux et de prendre toutes les mesures préventives adaptées.

## **DEUXIEME PARTIE : LES MALADIES INFLAMMATOIRES**

### **CHAPITRE I – DESCRIPTION DES PATHOLOGIES ET PRISE EN CHARGE**

#### **II.1. Epidémiologie**

La prévalence des cinq principales maladies inflammatoires chroniques rencontrées en France à savoir : la maladie de Crohn, la rectocolite hémorragique, la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante ainsi que le psoriasis, atteint pratiquement 5% de la population française soit environ 3,22 millions de patients.

A titre de comparaison, la prévalence du diabète de type 2 est de 3,3 millions de patients en France ce qui montre toute l'importance de mettre en place des formations spécifiques pour les pharmaciens d'officine au bénéfice de la qualité de la prise en charge de ces patients à l'instar des programmes déjà existants en diabétologie.

Si des gènes de susceptibilité ont été identifiés, l'*habitus* y compris de sujets jeunes (tabagisme, alimentation inadaptée, obésité etc.) pourrait expliquer l'augmentation de la prévalence de ces pathologies lourdes observée depuis plusieurs décennies en particulier dans les pays dits « développés ». De façon concomitante, le recours aux biothérapies est également de plus en plus fréquents dans des situations cliniques sévères et /ou réfractaires.

Par ailleurs, l'impact psychologique et physiologique doit être pris en considération précocement du fait de la gravité des symptômes, de la chronicité de la pathologie et la récurrence des crises inflammatoires.

#### **II.2. Physiopathologie et prise en charge thérapeutique**

Les pathologies inflammatoires traitées par anti-TNF $\alpha$  présentent des différences mais également beaucoup de similitudes : existences de gène(s) de susceptibilité muté(s), alternance de périodes de crises et de rémission, traitements, mécanisme auto-immun.

Le tableau I regroupe ci-dessous les étiologies et/ou facteurs de risque (FDR) identifiés à ce jour, les principaux symptômes et âge médian de survenus de ces pathologies.

<b>Pathologies</b>	<b>Causes</b>	<b>Symptomatologie</b>	<b>Age médian au diagnostic</b>
<b>Maladie de Crohn</b>	Mutation gène NOD2, susceptibilité génétique, dysfonctionnement du système immunitaire, dysbiose intestinale, tabagisme	Douleurs abdominales, diarrhées liquides et intenses, douleurs anales, rectorragie, vomissements, amaigrissement	Entre 20 et 30 ans mais peut également se déclarer à un âge mûr.
<b>Rectocolite hémorragique</b>	Gènes de prédisposition, déséquilibre entre le système immunitaire et le microbiote intestinal, facteurs environnementaux	Rectorragie, écoulement de glaires sanglantes, diarrhées, épreintes, douleurs rectales, anales, spasmes	Entre 30 et 40 ans.
<b>Spondylarthrite ankylosante</b>	Mutation gène HLA-B27, caractère héréditaire, infection par une bactérie dans les cellules porteuse de la protéine HLA-B27	Douleurs au niveau de la colonne vertébrale, talalgie, douleurs au niveau du fessier ou des doigts, raideurs des articulations, fatigue importante	Entre 20 et 30 ans, mais parfois à l'adolescence ou à un âge plus tardif.
<b>Psoriasis et rhumatisme psoriasique</b>	Prédisposition génétique, facteurs environnementaux (stress, traumatisme physique et/ou émotionnel, infections etc.)	Psoriasis en forme de plaques ou de gouttes bien délimitées, rondes, ovales ou polylobées, et recouvertes d'épaisses "croûtes" de peau blanche ou squames qui se détachent pour former de grosses pellicules.	Le psoriasis, de fréquence égale dans les deux sexes, peut se révéler à tout âge, mais fréquemment entre 20 et 40 ans.  Début avant 20 ans dans 1/3 des cas.
<b>Polyarthrite rhumatoïde</b>	Présence d'auto-anticorps, mutation gène HLA-DR, environnement (tabac, sexe, âge etc.)	Articulations douloureuses, raideur des articulations, engourdissement et douleurs accentuées le matin au réveil, pression des articulations douloureuses	Pic de fréquence autour de 50 ans, plus rarement dans l'enfance, à l'adolescence ou chez les sujets âgés.

Tableau 1 : tableau récapitulatif des maladies inflammatoires <sup>(10)</sup>

## II.2. Physiopathologie et prise en charge thérapeutique

### II.2.1. La maladie de Crohn

#### Physiopathologie

L'étiologie de la maladie n'est pas encore totalement élucidée. Il s'agit d'une pathologie multifactorielle complexe déclenchée ou aggravée par des facteurs environnementaux, chez des individus porteurs de gènes de prédisposition.

Le seul facteur reconnu et ayant prouvé son grand impact dans le développement de la maladie est le tabac c'est pourquoi on recommande un sevrage tabagique en cas d'apparition de la pathologie (11).

Le plus souvent, le diagnostic se fait lors de la première poussée via une équipe pluridisciplinaire (radiologue, gastroentérologue, rhumatologue, chirurgien etc.) et des examens complémentaires. L'iléo-coloscopie est l'examen clé du diagnostic de cette pathologie dans lequel on peut visualiser des lésions intestinales souvent profondes prolongées par quelques endroits de muqueuse saine.

### **Mutations et maladie de Crohn**

Pour ce qui est de la part génétique, plusieurs mutations peuvent être présentes chez ces patients notamment la mutation NOD2 (nucleotide-binding oligomerization domain 2) qui est très fréquente pour laquelle une corrélation a été démontrée avec le développement de cette maladie. Il a également été démontré que la présence de la mutation provoquait une multiplication par 40 du risque de transmission à la descendance.

Physiologiquement, la muqueuse intestinale est composée de cellules épithéliales formant une barrière avec des jonctions serrées empêchant la pénétration de micro-organismes contenus dans les intestins. De plus, il y a une sécrétion de mucus importante par les cellules caliciformes permettant de rendre l'environnement difficile à la survie.

Si toutefois un micro-organisme vient tout de même à passer au niveau de la muqueuse intestinale, les cellules dendritiques via leurs prolongements phagocytent le micro-organisme et le présentent aux lymphocytes T. C'est alors qu'intervient NOD2 car il va venir détecter les PAMPs (Pathogen Associated Molecular Patterns) et activer une voie de transcription permettant la synthèse de peptides antimicrobiens.

En cas de mutation du gène NOD2, il n'y a plus de reconnaissance des PAMPs et donc plus de sécrétion de peptides par les cellules de Paneth, et les bactéries vont envahir la surface épithéliale. Une réponse inflammatoire chronique va se mettre en place et être responsable de lésions sur le tube digestif par un afflux de cellules immunitaires entraînant un épaississement de la paroi (12).

## Prise en charge thérapeutique

# La maladie de Crohn

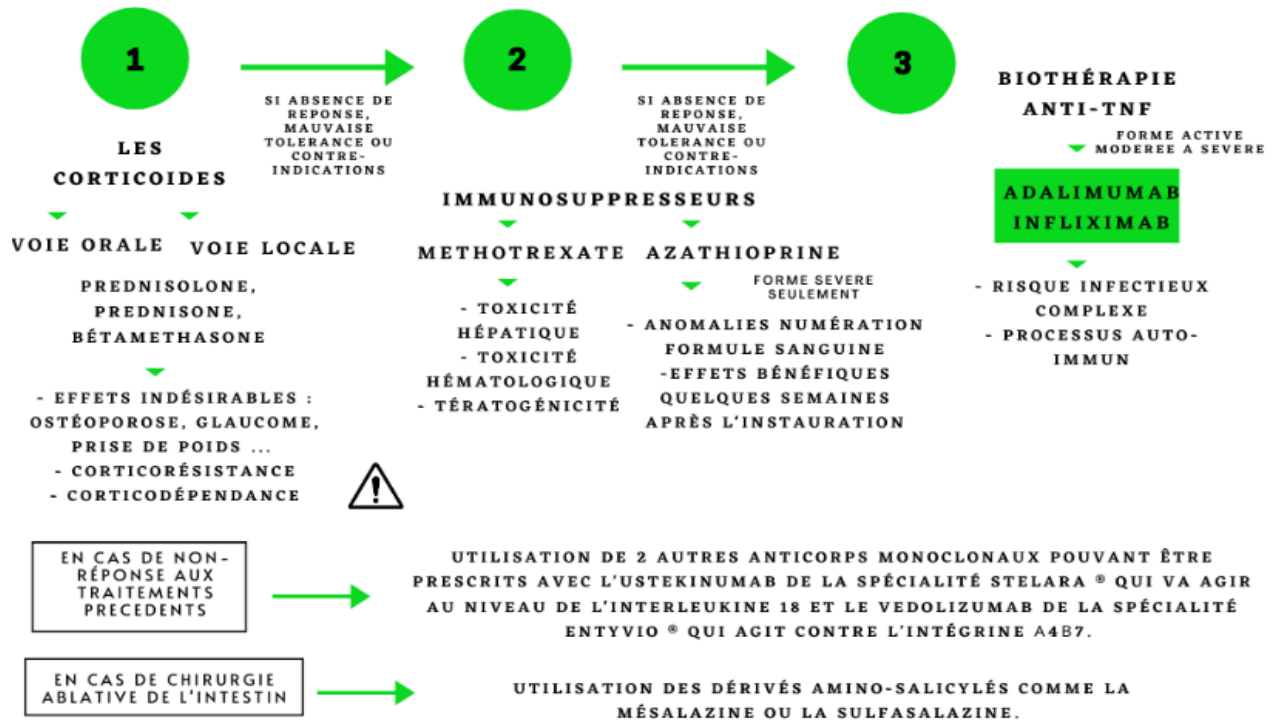


Figure 3 : Prise en charge thérapeutique de la maladie de Crohn <sup>(13)</sup>

Les traitements de la maladie de Crohn ont pour but de limiter les complications digestives à type de sténoses intestinales, de péritonite, d'occlusion intestinale, de fistules, de fissures anales mais aussi extra digestives (atteintes oculaires à type d'uvéïte, de polyarthrite, de thrombose veineuse etc.). Ils sont personnalisés selon le diagnostic anatomo-pathologique et l'évaluation de la qualité de vie du patient. Ils reposent sur des médicaments permettant de diminuer l'activité du système immunitaire.

Le recours à la corticothérapie peut conduire à une cortico-dépendance ou cortico-résistance.

La cortico-résistance s'explique par le fait que les crises ne diminuent pas malgré au moins 4 semaines de corticothérapie et la cortico-dépendance est observée chez des patients chez qui il est impossible de réduire la dose de corticoïdes après 3 mois de traitement ou chez les patients qui font immédiatement une rechute après 3 mois de prescription.

Le méthotrexate (MTX) nécessite quant à lui un suivi biologique tous les 7 jours puis tous les 15 jours le premier mois, puis une fois par mois tous les 2 à 3 mois du fait de sa néphro et de sa myélotoxicité. Comme tout agent cytotoxique son pouvoir tératogène est important et il ne faut pas de conception pendant le traitement par MTX et dans le mois qui suit l'arrêt chez la femme, ou dans les 3 mois chez l'homme.

Enfin, il s'administre de façon hebdomadaire et non continue, en une seule prise à jour fixe, et fait partie à ce titre de la liste des « nevers events » publiée par l'ANSM, inspirée de la démarche du National Health Service (NHS) anglais, justifiant une dispensation sécurisée renforcée afin d'éviter tout évènement indésirable grave évitable.

Les anti-TNF $\alpha$  (adalimumab, infliximab) ne sont pas utilisés en première intention du fait de leur maniabilité complexe en termes de risque iatrogène. Il s'agit d'un traitement de réserve en cas de non réponse aux traitements conventionnels ou en cas de formes sévères. La mauvaise tolérance des traitements conventionnels peut être une raison de passage plus rapide vers l'utilisation de ces biothérapies.

### **Microbiote intestinal et maladie de Crohn**

Depuis quelques années, différents travaux semblent démontrer qu'il existe un lien entre déséquilibre du microbiote intestinal et survenue de la maladie de Crohn.

Chez ces patients, on retrouve un excès de bactéries du phylum des *Bacteroidetes* (bactéries opportunistes) et un déficit en *Firmicutes* (bactéries commensales). Une option thérapeutique de la pathologie pourrait donc reposer sur la transplantation fécale destinée à augmenter la quantité en bactéries commensales et ainsi traiter les crises inflammatoires intestinales.

Une étude randomisée en simple aveugle coordonnée par la société française d'hépatogastro-entérologie en 2019 (14) a comparé l'efficacité d'une transplantation fécale dans la maladie de Crohn *versus* placebo chez 21 patients après obtention d'une rémission clinique.

Des critères d'efficacité clinique, biologique et endoscopique ainsi que l'implantation de la flore chez le receveur ont été mesurés.

L'indice de sévérité endoscopique (CDEIS) en comparaison au groupe placebo est plus faible et un délai plus long avant la rechute a pu être observé chez les patients ayant reçu le microbiote fécal.

La transplantation fécale n'est donc pas une solution définitive de traitement de la maladie mais peut permettre de maintenir une éventuelle rémission clinique et d'en limiter son évolution dans le temps.

Le pharmacien en tant que professionnel de santé se doit de connaître et reconnaître le profil des effets indésirables des médicaments faisant partie de l'arsenal thérapeutique de la maladie de Crohn mais aussi ses complications possibles afin d'orienter précocement le patient vers son médecin référent et limiter le risque d'évolution vers des formes graves voire le développement d'un cancer du côlon.

## II.2.2. La rectocolite hémorragique

### Physiopathologie

La rectocolite hémorragique est une maladie qui touche le côlon et/ou le rectum. Elle peut aussi être associée à des manifestations extra digestives touchant notamment les articulations, la peau, l'œil, le foie.

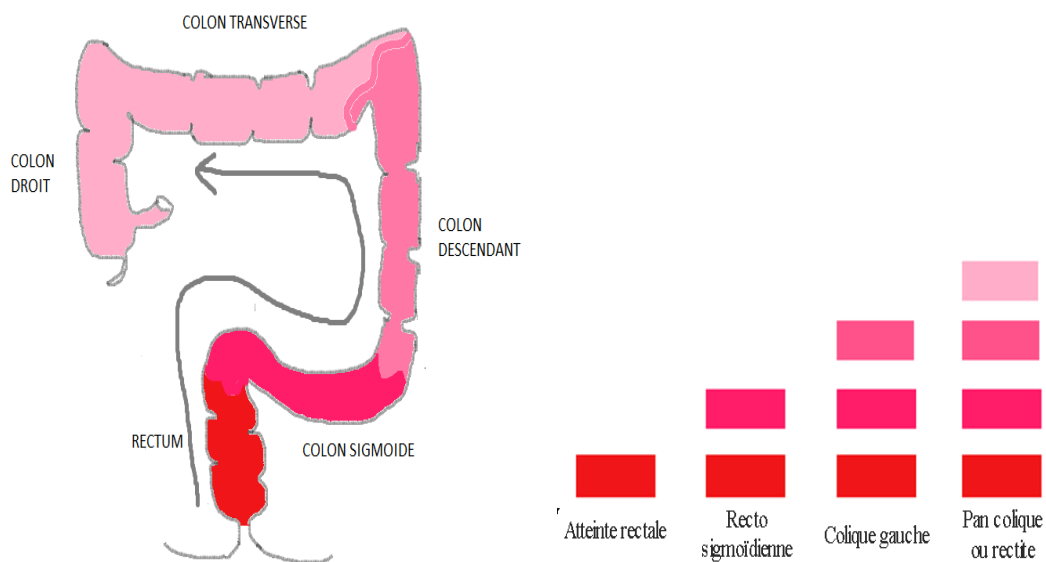


Figure 4 : Représentation des différentes atteintes de la rectocolite hémorragique <sup>(15)</sup>

A l'instar de la maladie de Crohn, les causes sont multifactorielles : on retrouve des gènes de prédisposition, un déséquilibre entre le système immunitaire et le microbiote intestinal, des facteurs environnementaux.

Nous savons simplement que l'inflammation résulte d'un dysfonctionnement du système immunitaire qui attaque les bactéries présentes physiologiquement dans l'intestin.

## Prise en charge thérapeutique

# La rectocolite hémorragique

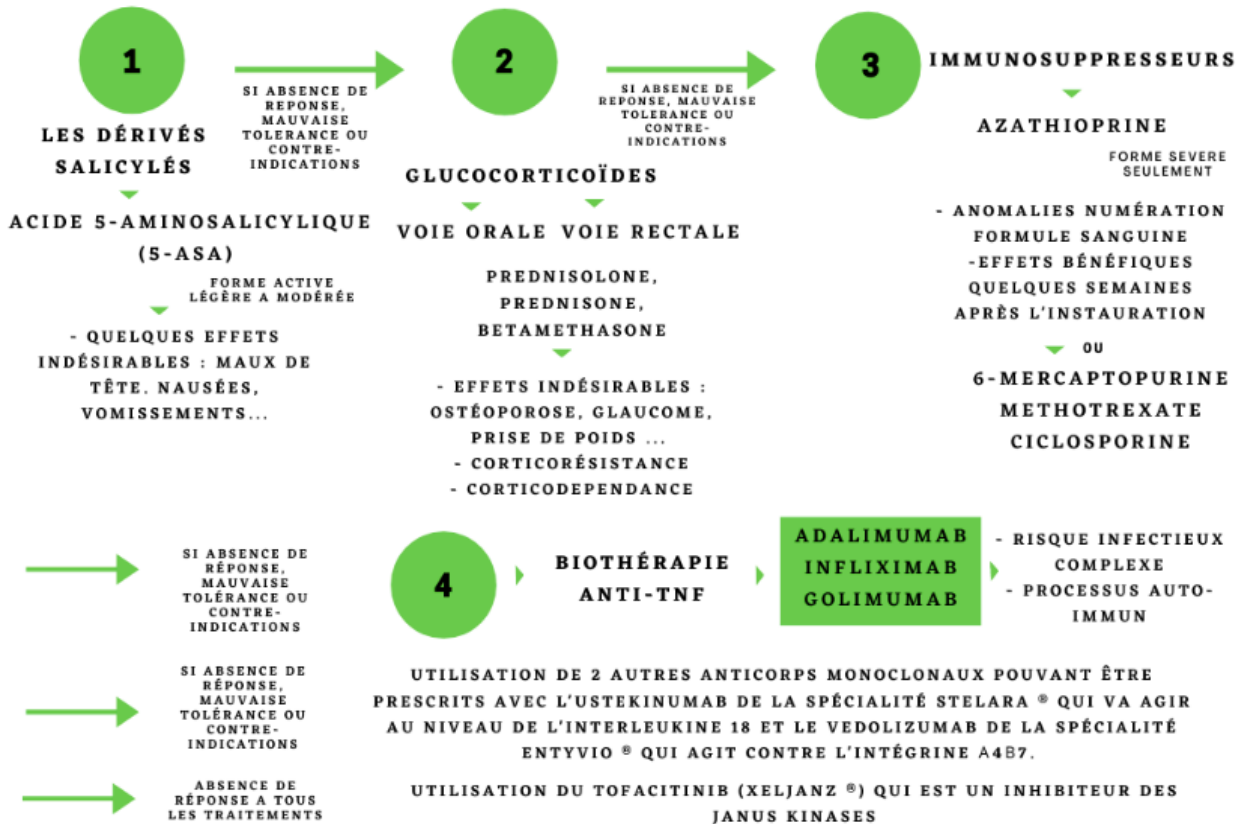


Figure 5 : Prise en charge thérapeutique de la rectocolite hémorragique <sup>(16)</sup>

Les dérivés salicylés sont utilisés en première intention dans la rectocolite hémorragique contrairement à la maladie de Crohn.

Le principe actif commun à toutes ses spécialités est l'acide 5-aminosalicylique (5-ASA) pour lequel on reconnaît une action locale anti-inflammatoire efficace.

En fonction de l'étendue des lésions on préférera des formes locales ou des formes orales. Cependant, en cas de maladie sévère, les dérivés salicylés ne sont pas assez efficaces pour maintenir une rémission des crises et ne permettent pas de traiter les poussées de forte intensité ou les formes graves de la maladie.

Le traitement par glucocorticoïdes présente une efficacité plus élevée par rapport aux dérivés salicylés mais ne doit pas dépasser 7 semaines et doit être suivi d'une décroissance de doses pour éviter tout risque de syndrome de sevrage.

Les immunosuppresseurs représentent une part importante de patients traités pour la rectocolite hémorragique sévère.

L'azathioprine et la 6-mercaptopurine un de ses métabolites actifs permettent de prévenir les rechutes. Les effets apportés par ces immunosuppresseurs sont comparables à ceux apportés dans la maladie de Crohn.

En cas de résistance ou d'intolérance à l'azathioprine, on peut voir prescrit du MTX ou de la ciclosporine cependant la toxicité engendrée par ces traitements en limite leur utilisation au long cours (Cf. maladie de Crohn).

Les anti-TNF $\alpha$  ont révolutionné la prise en charge de la rectocolite hémorragique chez les patients présentant des formes sévères n'ayant pas répondu à un traitement conventionnel de corticoïdes ou d'immunosuppresseurs.

En effet, en plus du soulagement des crises, on va observer un bénéfice validé sur la cicatrisation de la muqueuse colique et la diminution de la prévalence des crises.

Malgré les bienfaits supplémentaires par les biothérapies, leur utilisation reste limitée à la 3<sup>ème</sup> intention notamment à cause des contraintes, du coût élevé et des possibles effets indésirables.

Enfin, la chirurgie est utilisée en cas d'urgence à type de colite aiguë grave ou en cas de résistance aux traitements médicaux décrits précédemment.

### **II.2.3. La spondylarthrite ankylosante**

#### **Physiopathologie**

La spondylarthrite ankylosante (ou spondylite ankylosante), est une maladie rhumatismale qui atteint surtout la colonne vertébrale et le bas du dos.

Cependant, la maladie peut aussi toucher d'autres articulations, comme les chevilles ou les genoux. Elle peut aussi s'accompagner d'une inflammation de l'œil ou de symptômes digestifs.

Il s'agit d'une maladie chronique et évolutive, qui conduit à un enraidissement progressif des articulations et un handicap considérable.

En ce qui concerne les causes du développement de la maladie, on retrouve ici encore en point commun avec les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), une association de facteurs génétiques et de facteurs environnementaux.

Il existe des formes familiales de spondylarthrites héréditaires, mais qui ne représentent que 10 % des cas.

### Mutations et spondylarthrite ankylosante

Chez 90% des patients, on retrouve le gène HLA B27 exprimé alors que son taux d'expression dans la population générale ne dépasse pas 8 à 10%.

L'une des causes environnementales ayant un impact probable est la cause infectieuse suite à une infection par certaines bactéries du genre Klebsiella, Chlamydia, Yersinia, Shigella, etc. L'accumulation de ces bactéries dans des cellules porteuses de la protéine HLA B 27 pourrait être le déclencheur des symptômes.

### Prise en charge thérapeutique

## La spondylarthrite ankylosante

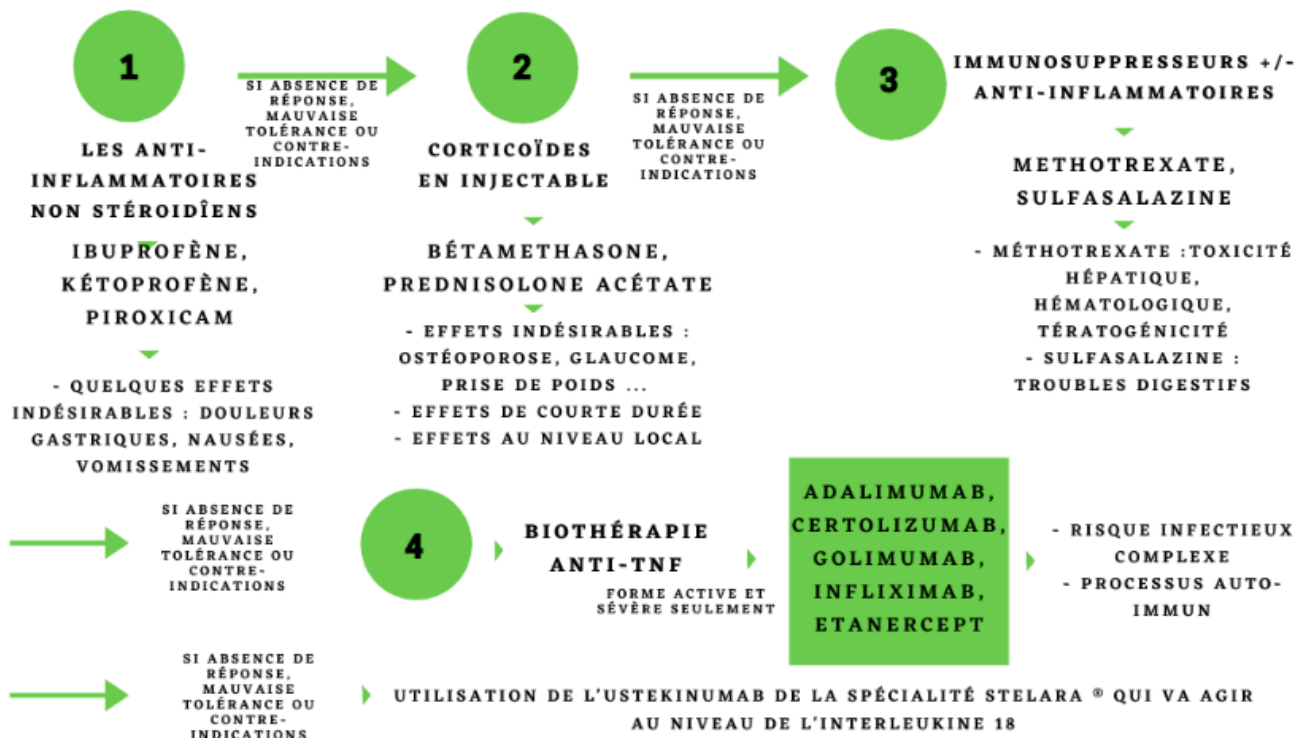


Figure 6 : Prise en charge thérapeutique de la spondylarthrite ankylosante (17)

Concernant les anti-inflammatoires non stéroïdiens, l'association avec un inhibiteur de la pompe à protons va permettre de diminuer le risque de gastralgies voire d'hémorragies digestives hautes mais leur utilisation doit rester occasionnelle.

L'infliximab est souvent prescrit en cas de spondylarthrite tout comme l'éta nercept simulant l'action des récepteurs solubles du TNF. Ces deux traitements permettent de réduire considérablement les douleurs et la raideur matinale. L'adalimumab et le golimumab peuvent également être utilisés en cas d'absence ou de perte de réponse sous infliximab ou éta nercept.

## II.2.4. Le psoriasis et le rhumatisme psoriasique

### Physiopathologie

Le psoriasis est une dermatose inflammatoire chronique se présentant sous la forme de plaques érythémato-squameuses pouvant se trouver à différents endroits du corps, le plus souvent sur les coudes, les genoux et le cuir chevelu.

Elles laissent des zones de peau rouge sur les endroits enflammés. Cette pathologie touche environ 2 à 4 % de la population française principalement d'origine caucasienne.

Le diagnostic est dans un premier temps visuel : on peut observer des lésions arrondies, bien délimitées et parfois surélevées avec une couche importante de squames blanches et sèches qui se détachent au moindre frottement.

Ce diagnostic sera complété par une analyse histologique plus fine.

<b>Types de psoriasis</b>	<b>Description</b>
<b><i>Psoriasis en plaques (le plus fréquent : environ 80% des cas)</i></b>	Ce psoriasis atteint de préférence le cuir chevelu, les coudes et les genoux sous la forme de poussées de plaques rouges et squameuses. Chaque poussée peut toucher une zone différente du corps.
<b><i>Psoriasis en gouttes (environ 10% des cas, souvent chez l'enfant ou le jeune adulte)</i></b>	Psoriasis sous forme de petites lésions avec une prédominance au niveau des membres. Forme

<b><i>suite à une infection au streptocoque <math>\beta</math>-hémolytique du groupe A).</i></b>	de psoriasis résolutive 1 à 4 mois après l'infection mais pouvant devenir chronique.
<b><i>Psoriasis érythrodermique (il s'agit de l'évolution éventuelle du psoriasis en plaques recouvrant l'ensemble du corps)</i></b>	La plupart de la surface de la peau se desquame en continu et devient rouge enflammée.
<b><i>Psoriasis pustuleux (suite à l'arrêt d'un traitement par des anti-inflammatoires oraux ou injectables).</i></b>	Se présente sous la forme de pustules plates de couleur blanc-jaunâtre.
<b><i>Psoriasis du cuir chevelu (touche 50 à 80% des patients ayant un psoriasis en plaques)</i></b>	Les plaques sont épaisses et peuvent s'étendre sur le front, derrière les oreilles et sur la nuque. Les squames sont nombreuses, gênantes et irritantes.
<b><i>Psoriasis palmo-plantaire</i></b>	Il s'agit du psoriasis pustuleux mais situé au niveau de la paume des mains ou des pieds. C'est une forme très douloureuse.
<b><i>Psoriasis inversé</i></b>	Plaques rouges vifs et lisses bien délimitées dans les plis cutanés (aine, aisselles ...).
<b><i>Psoriasis unguéal (touche 50% des patients ayant un psoriasis)</i></b>	Les ongles des mains et des pieds se décolorent et poussent de façon anormale.
<b><i>Rhumatisme psoriasique (environ 8% des patients ayant un psoriasis)</i></b>	Il s'agit d'une forme grave de psoriasis nécessitant des traitements lourds et un suivi rhumatologique régulier. Les symptômes sont similaires à la polyarthrite rhumatoïde et à la spondylarthrite avec des douleurs articulaires, des douleurs nocturnes, une raideur matinale, des déformations articulaires. Le traitement est d'ailleurs identique à ces pathologies.

Tableau 2 : Tableau descriptif des différentes formes de psoriasis <sup>(18)</sup>

En ce qui concerne l'étiologie de la maladie, il est démontré qu'un ensemble de facteurs peuvent favoriser le développement de la maladie comme des facteurs de

susceptibilité génétique (le locus de sensibilité PSORS1 sur le chromosome 6p21 du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de type 1), des facteurs immunologiques et des facteurs environnementaux (19).

Il existe également une interaction entre les kératinocytes, les cellules dendritiques, et les lymphocytes T responsable d'une activation cellulaire induisant les lésions. Cette activation cellulaire diminue le renouvellement cellulaire en termes de temps. On passe de 3 semaines à 3 jours pour un renouvellement cellulaire complet ce qui explique l'accumulation de squames qui ne sont donc qu'une accumulation de kératinocytes.

Il y a également une activation de l'immunité innée et de l'immunité adaptative entraînant une production accrue de cytokines au niveau des lésions entretenant l'inflammation.

### Prise en charge thérapeutique

## Le psoriasis et sa forme rhumatismale

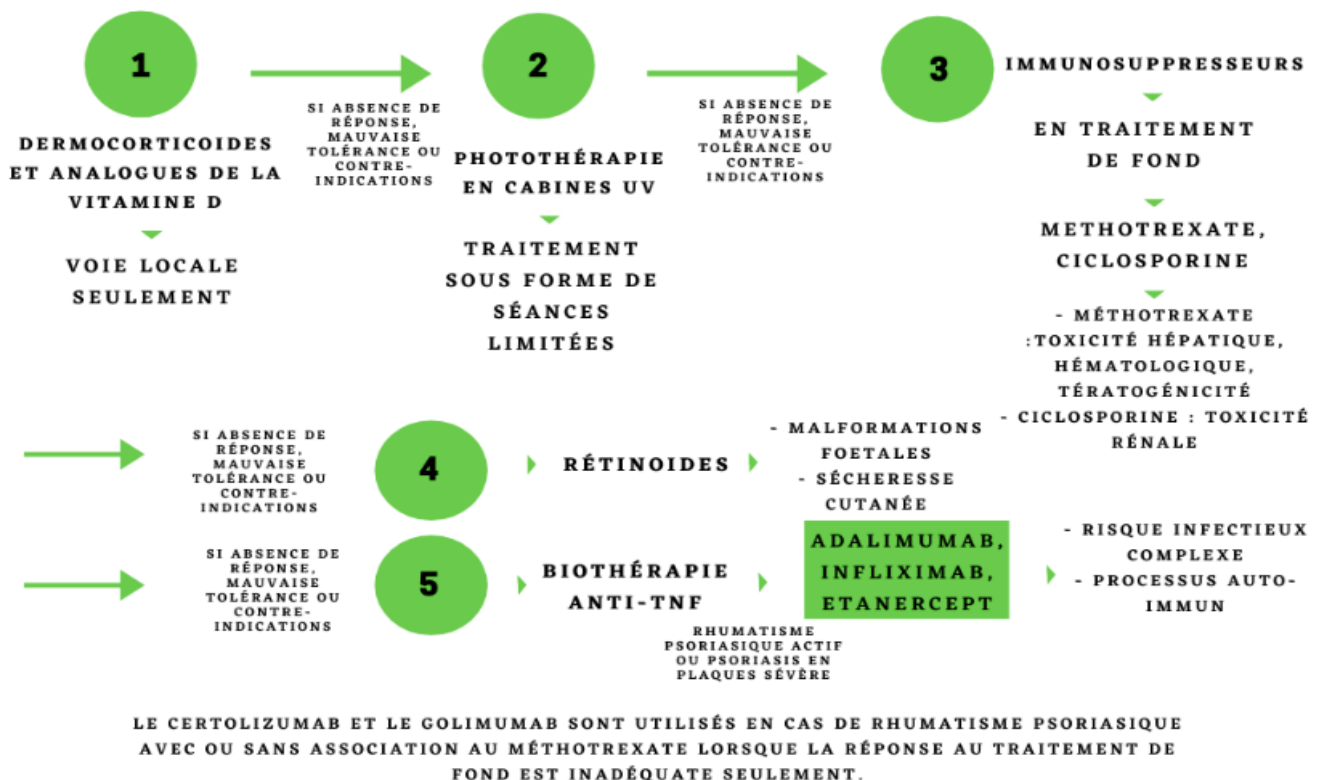


Figure 7 : Prise en charge thérapeutique des différentes formes de psoriasis (20)

En cas d'échec aux dermocorticoïdes ou d'effets indésirables, des séances de puvathérapie par UVB peuvent être proposées dans le but de traiter les lésions. Ces séances peuvent avoir lieu en ville ou en milieu hospitalier sous la forme d'un nombre de séances limitées : en général 3 séances par semaine avec un maximum de 30 . Elles sont contre-indiquées en cas d'antécédents personnels ou familiaux de cancers cutanés.

Les rétinoïdes permettent de traiter les lésions et d'éviter les rechutes. Ce sont des traitements efficaces après 6 à 8 semaines mais tératogènes avérés entraînant des malformations fœtales d'où l'absolue nécessité d'une contraception efficace et surveillée en cas de traitement.

En association avec le MTX, l'infliximab et l'adalimumab sont indiqués dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif et évolutif chez les patients qui n'ont pas répondu de manière adéquate aux autres traitements ou en cas de contre-indication(s), ou d'intolérance aux autres traitements systémiques y compris la ciclosporine, le MTX ou la puvathérapie.

L'étanercept bénéficie des mêmes indications avec en plus une utilisation possible pour le traitement du psoriasis en plaques sévères chroniques de l'enfant à partir de 8 ans et de l'adolescent en cas de contrôle inadéquat, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques ou à la photothérapie.

CIMZIA® et SIMPONI® sont quant à eux utilisés uniquement en cas du rhumatisme psoriasique et non en cas de psoriasis en plaques.

Les Ac monoclonaux qui inhibent des interleukines humaines : le brodalumab (KYNTHEUM®), l'ixékinumab (TALTZ®), le guselkumab (TREMFYA®), l'ustékinumab (STELARA®), le sécukinumab (COSENTYX®) et le rizankizumab (SKYRIZI®) peuvent également être prescrits avec les mêmes précautions que les anti-TNF $\alpha$ .

Enfin, il est aussi possible de recourir à l'aprémilast per os (OTEZLA®) qui inhibe une phosphodiésterase 4 qui intervient dans la production de cytokines.

Il s'agit d'un traitement de seconde intention du psoriasis chez les adultes en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements généraux

dont la ciclosporine, le MTX ou la puvathérapie. Son efficacité semble modeste, mais il peut être utile pour retarder la mise sous traitement par biothérapie.

## **II.2.5. La polyarthrite rhumatoïde**

### **Physiopathologie**

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie auto-immune inflammatoire touchant principalement les articulations de façon chronique et évoluant par poussées.

Elle entraîne une inflammation de plusieurs articulations à la fois, qui gonflent, deviennent douloureuses et sont limitées dans leur amplitude de mouvement. Un traitement est nécessaire pour diminuer les douleurs, limiter le handicap et éviter les déformations progressives des articulations (poignets, mains, genoux, coudes, nuque, épaules etc.).

Cette inflammation touche d'abord la membrane synoviale qui va s'épaissir et finir par laisser passer du liquide et certains éléments du sang au sein même de l'articulation.

Tout comme les autres maladies inflammatoires abordées dans cette partie : la polyarthrite rhumatoïde se développe à cause d'un ensemble de facteurs génétiques, biologiques et environnementaux, en particulier le tabagisme.

Ces dernières années, les progrès effectués en génétique ont permis de détecter plus de 30 facteurs génétiques impliqués (HLA-DRB1, PTPN22 etc.) dans l'apparition de la polyarthrite. Les mutations sur le complexe majeur d'histocompatibilité sont fréquentes et favorisent la présentation des peptides antigéniques et donc le risque de développer la maladie.

## Prise en charge thérapeutique

# La polyarthrite rhumatoïde



Figure 8 : Prise en charge thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde <sup>(21)</sup>

L'azathioprine ou le léflunomide sont des prodrogues dotées de propriétés immunomodulatrices/immunosuppressives qui vont ainsi permettre de diminuer l'activité du système immunitaire. Ils sont indiqués lorsque le MTX n'est pas suffisamment efficace.

L'infliximab, en association avec MTX à faibles doses, est indiqué pour la réduction des signes et symptômes mais aussi l'amélioration des capacités fonctionnelles chez les patients ayant une maladie active lorsque la réponse aux traitements de fond, dont le MTX, a été inappropriée ou les patients ayant une maladie active, sévère et évolutive, non traitée auparavant par le MTX.

SIMPONI®, HUMIRA® ainsi que CIMZIA® sont indiqués en association avec le MTX dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, modérée à sévère chez les adultes, lorsque la réponse aux traitements de fond antirhumatismaux y compris le MTX, a été inadéquate ainsi que le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, sévère et évolutive chez les adultes non traités auparavant par le MTX.

L'abatacept peut également être utilisé, il s'agit d'une protéine qui a une action ciblée sur les lymphocytes T. Ce traitement est utilisé, toujours en association au MTX, dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde en cas de réponse insuffisante à un traitement de fond classique ou d'emblée dans les formes sévères et évolutives de la maladie.

Le rituximab est un anticorps monoclonal anti CD20 qui inhibe les lymphocytes B. Il est réservé, en association au MTX, aux adultes chez qui les traitements de fond précédemment cités (dont au moins un anti-TNF $\alpha$ ) n'ont pas réussi à ralentir la progression de la polyarthrite.

Les antagonistes de l'interleukine 6 (tocilizumab et sarilumab) sont utilisés en association au MTX, dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère de l'adulte, en cas d'intolérance ou de réponse inadéquate à un ou plusieurs traitements de fonds (classique ou anti-TNF $\alpha$ ). Ces médicaments sont par ailleurs actuellement investigués dans la prise en charge des formes sévères d'infections à COVID-19 oxygène requérantes pour limiter les conséquences de l'orage cytokinique associé.

Enfin, les inhibiteurs de Janus kinases (baricitinib et le tofacitinib) sont indiqués dans la polyarthrite rhumatoïde de l'adulte, seuls ou en association avec le MTX, en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance aux autres traitements de fond antirhumatismaux.

### **II.3. Place des anti-TNF $\alpha$ dans la stratégie thérapeutique**

Depuis la fin des années 1990, le développement des biothérapies a révolutionné la prise en charge des patients atteints de maladies inflammatoires notamment chez ceux atteints de formes sévères et/ou réfractaires aux traitements conventionnels.

Les biothérapies anti-TNF $\alpha$  ont l'avantage de présenter plusieurs effets bénéfiques : elles permettent non seulement d'en limiter les symptômes et donc d'améliorer la qualité de vie des patients mais aussi de significativement ralentir la progression des lésions tissulaires.

De plus, plusieurs études objectivent un meilleur contrôle de l'auto-immunité avec notamment une diminution du recours à la chirurgie grâce à ce type de biothérapies.

En outre, elles peuvent permettre d'obtenir une cicatrisation des muqueuses évitant la survenue de rechutes et un sevrage en corticoïdes chez les patients cortico dépendants depuis plusieurs années limitant les risques iatrogéniques délétères induits à long terme.

Par ailleurs, la haute autorité de santé a rapporté récemment (février 2019) plusieurs études cliniques ayant été conduites respectivement dans la maladie de Crohn et la polyarthrite rhumatoïde qui suggèrent que des patients ayant bénéficié d'une rémission durable des symptômes durant plusieurs années pourraient arrêter le traitement sans réactivation de la maladie.

Si l'on prend l'exemple de la rectocolite hémorragique on estime l'obtention d'une rémission complète chez environ 1/3 des patients persistante après 1 an de traitement par anti-TNF $\alpha$  (22).

Le blocage du TNF $\alpha$  permet de lutter contre l'inflammation mais également contre ses conséquences néfastes à long terme (détérioration du cartilage de l'os, déformations articulaires, sténoses des muqueuses du tube digestif, lichénification de la peau psoriasique etc.). Ainsi, les anti-TNF $\alpha$  peuvent empêcher ou retarder la survenue de dégâts à long terme *versus* d'autres traitements comme les immunosuppresseurs qui certes diminuent l'intensité des crises mais sont sans effet significatif sur l'évolution péjorative de la pathologie en termes de handicap.

Concernant la polyarthrite rhumatoïde, où l'on possède le plus grand recul, l'efficacité clinique a été validée grâce à des scores d'inflammation, de douleur, et de qualité de vie (reprise d'une activité sportive, raideurs matinales etc.) sur d'importantes cohortes de patients. Par ailleurs, il a pu être objectivé une nette amélioration des paramètres biologiques (CRP, gamma-GT, infiltrats inflammatoires etc.) sous traitement et une stabilisation des lésions radiologiques.

Il convient toutefois de pondérer cette vision dithyrambique des biothérapies anti-TNF $\alpha$  par deux remarques :

- Le maintien d'un rapport bénéfice risques sur le long terme est très mal étayé. Les effets indésirables graves les mieux documentés sont le risque accru de tuberculose et d'autres infections systémiques principalement par des germes

intracellulaires (mycobactéries, listeria, histoplasmoses etc.), ainsi qu'une légère augmentation probable du risque de lymphome.

- Par ailleurs sur un plan médico-économique, au-delà d'un an de traitement, le rapport coût-efficacité d'un traitement anti-TNF n'apparaît pas clairement démontré.

C'est pourquoi la mise en place de ce traitement et son suivi régulier doivent se faire de manière pluridisciplinaire et le pharmacien fait partie à part entière de cette équipe de professionnels pour répondre aux questionnements et inquiétudes légitimes des patients.

## **TROISIEME PARTIE : LES MÉDICAMENTS D'EXCEPTION ANTI-TNF $\alpha$**

### **CHAPITRE I – DESCRIPTION DES ANTI-TNF $\alpha$ ET PHARMACOLOGIE**

#### **III.1. Description des biothérapies anti-TNF $\alpha$**

Le terme biothérapie apparut originellement en 1896 désignant initialement les soins par les eaux thermales....

En 1988, la FDA (food and drug administration) a décidé de regrouper tous les modulateurs de défenses d'un hôte sous le terme de "biologic therapy" (23)

Lors de l'apparition de ses modulateurs sur le marché français, le terme biothérapie est apparu pour désigner tous médicaments issus des biotechnologies.

Aujourd'hui, le terme de biothérapie regroupe un ensemble de pratiques incluant : les thérapies cellulaires consistant à introduire des cellules modifiées dans l'organisme du sujet, les thérapies géniques agissant par intervention sur les gènes du patient, les thérapies tissulaires (greffes de tissus vivants), les immunothérapies intervenant sur le système immunitaire du patient et les nanoparticules biologiques.

Les biothérapies réapprennent au système immunitaire à reconnaître ce qui est bon pour l'organisme de ce qui est réellement mauvais, de manière à atténuer la réaction inflammatoire inadéquate.

Le TNF $\alpha$  a été découvert en 1975 suite à l'observation de la nécrose de certaines tumeurs chez la souris suite à la libération de cette molécule par les lymphocytes. Cette découverte a suscité de grands espoirs dans le domaine de la cancérologie cependant le rôle du TNF $\alpha$  contre le cancer s'est avéré plus ambigu.

Les cellules cancéreuses réussissent en effet à utiliser à leur profit le TNF $\alpha$  afin de renforcer leur vascularisation grâce à l'inflammation.

Rappelons la définition du médicament biologique telle que citée par l'article L 5111-1 du Code de la Santé Publique (24) : « On entend par médicament biologique, tout médicament dont la substance active est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite et dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison d'essais physiques, chimiques et biologiques ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle ».

Les 1<sup>ères</sup> biothérapies anti-TNF $\alpha$  sont apparues à la fin des années 90 à l'initiative du laboratoire américain AbbVie®. La première spécialité ayant obtenu l'AMM en France est l'infliximab (REMICADE®) en juillet 1999 puis l'adalimumab (HUMIRA®).

Depuis 2013, un nombre pléthorique de biosimilaires est apparu sur le marché notamment ceux du princeps HUMIRA® : AMGEVITA®, IDACIO®, HYRIMOZ®, HULIO®, IMRALDI®.

Rappelons qu'un médicament biologique similaire (dit « biosimilaire » ou « follow-on biologics ») est un médicament biologique de même composition qualitative et quantitative en substance active et de même forme pharmaceutique qu'un médicament biologique de référence. Il ne s'agit pas d'une spécialité générique en raison de différences liées notamment à la variabilité de la matière première ou aux procédés de fabrication et leur substitution par les pharmaciens est interdite en France contrairement aux génériques d'origine chimique qui est encouragée par les tutelles publiques (25).

Le nombre de spécialités (princeps et plus récemment biosimilaires) n'a cessé d'augmenter depuis le début des années 2000. Comme il s'agit de médicaments d'origine biologique coûteux à produire et à contrôler et par ailleurs innovants (SMR élevé et ASMR important allant jusqu'à II), leur coût de traitement annuel est élevé de l'ordre de 10 000€ par patient. Ce prix a toutefois diminué suite à l'avènement des premiers biosimilaires (diminution de 120€ par boîte en moyenne soit environ 3000€/an de baisse).

Ces médicaments d'exception à prescription initiale hospitalière (PIH) et à indications élargies sont en plein essor depuis les années 2000. En conséquence, le nombre de boîtes vendues en France ne fait qu'augmenter :

Années	2005	2010	2015	2017
Nombre de boîtes vendues	195 727	376 789	911 233	1 071 508

Tableau 3 : Nombre de boîtes de biothérapies anti-TNF $\alpha$  vendues par année <sup>(26)</sup>

Bien qu'ils ne soient pas prescrits en 1<sup>ère</sup> intention, le recours à ces traitements ne fait qu'augmenter depuis ces dernières années du fait de la file active croissante de patients et de leur efficacité en situation d'échecs aux traitements conventionnels historique. Ainsi, en France, en 2018, plus de 126 500 patients ont bénéficiés d'un traitement par un anti TNF $\alpha$ .

Selon les chiffres rapportés par le cabinet de recherche « *Evaluate Pharma* », les ventes de biothérapies sont passées de 78 milliards de dollars en 2006 à 179 milliards en 2014, et elles devraient flirter avec les 300 milliards en 2020, pour représenter près d'un tiers du marché pharmaceutique mondial ! (27). Il s'agit donc d'un relai de croissance très important pour l'industrie pharmaceutique de court et moyen terme comme en atteste le tableau 3.

### III.2. Mécanisme d'action et développement des biothérapies anti-TNF

Un anticorps (Ac) est un complexe protéique composé d'immunoglobulines formées de deux chaînes lourdes identiques et deux chaînes légères identiques représentées sous la forme d'un Y reliées par des ponts disulfures. Ces Ac contiennent des domaines constants identiques à tous les Ac d'un même organisme et des domaines variables permettant la reconnaissance des antigènes.

Physiologiquement, il existe deux types d'immunité, l'immunité innée et l'immunité spécifique. Les lymphocytes B acteurs de l'immunité spécifique permettent la synthèse de cellules effectrices que sont les plasmocytes et les lymphocytes B mémoires. Les plasmocytes vont alors sécréter des Ac spécifiques de l'épitope reconnu sur l'antigène. Les lymphocytes B mémoires vont quant à eux être encore plus affins à l'antigène

grâce à l'hypermutation somatique et vont garder en mémoire l'antigène sur une plus ou moins longue durée.

Pour s'opposer au TNF $\alpha$  et ainsi diminuer l'inflammation, nous pouvons procéder de 3 manières différentes (28) :

- L'une consiste à en diminuer sa production. Il existe une molécule ayant cette action, il s'agit du thalidomide de sinistre réputation. En effet, utilisé comme simple sédatif et antiémétique vers 1960 il a été à l'origine de la naissance de plus de 17000 enfants nés malformés à l'issue de grossesses de femmes exposées en raison de son puissant caractère tératogène alors méconnu. Son utilisation est aujourd'hui très réglementée et il bénéficie d'une recommandation temporaire d'utilisation dans un cadre très contrôlé pour la prise en charge de patients en échec de toute autre alternative.

- La neutralisation du TNF $\alpha$  par des Ac monoclonaux humains est la stratégie thérapeutique ayant donné naissance aux biothérapies anti-TNF $\alpha$ . Ces Ac monoclonaux vont agir de deux façons différentes selon les spécialités, soit en se liant directement au TNF $\alpha$  et en empêchant ainsi sa fixation aux récepteurs, soit en agissant de la même manière que les récepteurs solubles. Les récepteurs solubles du TNF lorsqu'ils sont administrés au malade fixent le TNF $\alpha$  endogène et l'empêchent d'agir. La création de médicament agissant comme récepteur soluble a permis d'avoir une autre stratégie de neutralisation du TNF $\alpha$  parfois mieux tolérée que la fixation directe par l'Ac.

- La création d'antagonistes spécifiques des récepteurs membranaires au TNF $\alpha$ . Il n'existe pas encore de spécialités approuvées sur le marché avec ce mode d'action mais des essais cliniques évaluant des candidats médicaments ayant cette propriété sont en cours.

En résumé, il existe à ce jour sur le marché des médicaments répondant à 2 mécanismes d'action distincts :

- Soit des protéines de fusion qui associent 2 molécules de récepteurs de type 2 du TNF $\alpha$  et une molécule de récepteur Fc humain de l'IgG1. Cette association se comporte comme un leurre pour le TNF $\alpha$  circulant, neutralisant ainsi ses effets sans induire d'apoptose (cas de l'éta nercept).

- Soit des Ac monoclonaux qui reconnaissent les deux formes de TNF $\alpha$ , circulant et membranaire, et agissant en induisant une apoptose des cellules cibles : Ac chimérique humain/murin (infliximab), humanisé (adalimumab), ou humain (golimumab).

Parmi les biomédicaments modulateurs qui ont fait l'objet d'un développement et d'une commercialisation on trouve :

- Les Ac monoclonaux : un Ac monoclonal est un Ac reconnaissant un seul épitope sur un antigène donné. Il est donc spécifique d'un seul antigène.

- Les protéines de fusion : elles se composent de la fusion de la partie Fc (fragment constant) de l'Ac avec le récepteur d'une molécule particulière souvent soluble (récepteur soluble) (cas de l'étanercept).

Les Ac monoclonaux connaissent un grand succès médical grâce à leurs caractéristiques fonctionnelles et structurales innovantes : ils ont une forte affinité et une spécificité pour leur antigène, présentent une faible toxicité car leur structure est similaire aux immunoglobulines physiologiques et sont métabolisés comme des acides-aminés naturels.

Il est important de noter que ce sont des immunoglobulines de type G (IgG), pour la plupart de type 1. D'un point de vue structural, les IgG sont des glycoprotéines d'environ 150 kDa, composées de deux chaînes lourdes et deux chaînes légères reliées par des ponts disulfures. Chaque chaîne légère est caractérisée par un domaine variable (VL), ainsi qu'un domaine constant (CL).

Les chaînes lourdes contiennent quant à elles un domaine variable (VH), et trois domaines constants (CH1, CH2 et CH3).

Sur chacune de ces immunoglobulines, on retrouve également deux fragments Fab capables de se lier à l'épitope de l'antigène donné. La liaison s'effectue au niveau du paratope de l'immunoglobuline constitué des domaines variables des chaînes légères et lourdes. C'est la capacité à se lier à un seul épitope qui différencie les Ac monoclonaux des Ac polyclonaux.

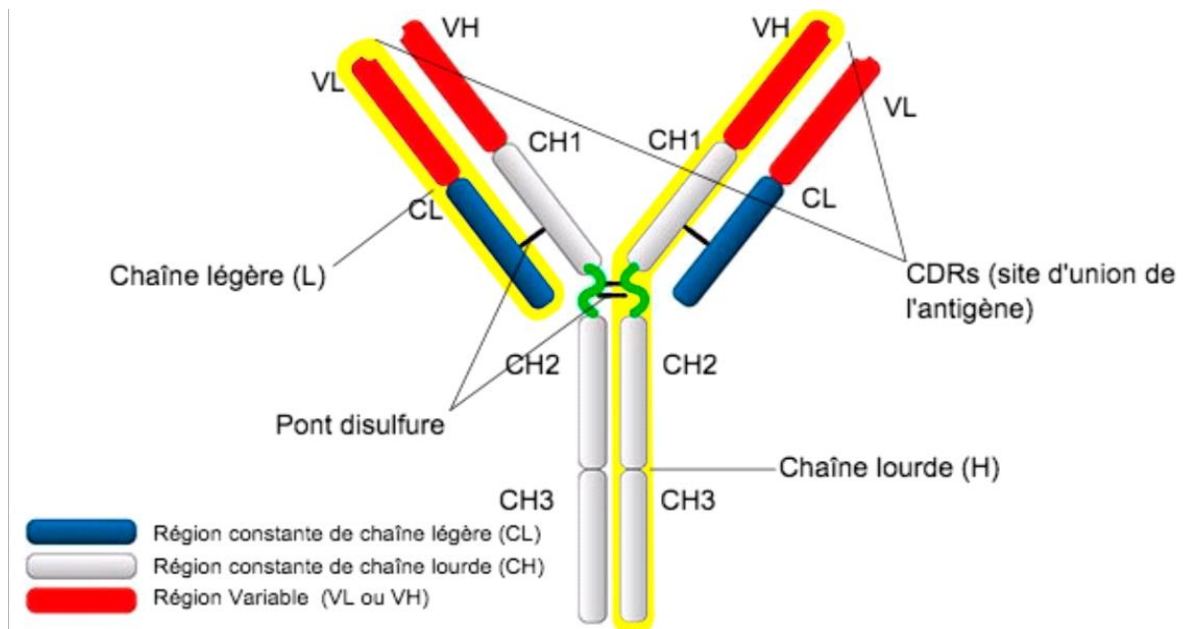


Figure 9 : Représentation d'une immunoglobuline de type G <sup>(29)</sup>

La région Fc est elle aussi très importante au plan thérapeutique car elle permet de stimuler le système immunitaire.

### III.2.1. Présentation des différents types d'anticorps

Les Ac sont divisés en classes et sous-classes selon la nature de leurs chaînes lourdes. Les IgG représentent 75 % des immunoglobulines plasmatiques. Les IgM constituent la classe majoritaire lors de la réponse primaire. Principalement retrouvées dans les sécrétions muqueuses, les IgA participent à l'immunité locale. Quant aux IgE, elles ont un rôle étayé dans l'immunité antiparasitaire ainsi que dans les réactions d'hypersensibilité immédiate connues sous le terme d'anaphylaxie vraie. Seules les IgG sont utilisées en thérapeutique essentiellement parce qu'elles sont les plus simples et qu'elles ont la plus longue demi-vie d'élimination grâce à leur capacité de liaison.

L'ensemble des Ac monoclonaux partage le même suffixe "-mab", qui signifie "*monoclonal antibody*" en anglais.

La nomenclature de chaque Ac est très précise et nous permet de connaître à la fois l'origine de la molécule et la cible.

Par exemple, l'adalimumab possède le suffixe "\_mab" et la lettre précédant le suffixe est un "u" ce qui signifie que l'origine est humaine. On peut retrouver la cible en prenant

la syllabe encore avant, dans notre cas, "li" qui signifie que la cible est le système immunitaire.

Ainsi grâce à la nomenclature, "préfixe de fantaisie-cible-origine-mab", il est possible de connaître l'origine de la molécule ainsi que la cible de l'Ac (30).

### **Les anticorps murins (nomenclature : «o-mab»)**

La production d'Ac monoclonaux d'origine murine a été rendue possible par les travaux de Kohler et Milstein en 1975. Ils ont réussi à fusionner des lymphocytes B normaux provenant d'une souris préalablement immunisée avec des cellules de myélome ayant la propriété de proliférer en culture de façon indéfinie.

Même si ce fût une découverte majeure dans le domaine scientifique et pharmaceutique, il a fallu améliorer la spécificité pour envisager une utilisation *in vivo* chez l'homme.

Le fait que l'origine soit murine entraînait une affinité imparfaite pour les antigènes humains et conduisait à l'apparition d'Ac appelés HAMA («*Human Anti Mouse Antibodies*»). Cette xéno-immunisation diminue non seulement l'efficacité mais peut aussi induire des effets indésirables dus à la formation de complexes immuns. Ainsi, des réactions allergiques voire des chocs anaphylactiques ont été rapportés. Aucune spécialité anti-TNF $\alpha$  disponible sur le marché n'est issue de source 100 % murine.

### **Les anticorps chimériques (nomenclature : «xi-mab»)**

Dans les années 1980, des Ac chimériques voient le jour. Leur production consiste à fusionner des gènes codant les régions variables d'un Ac murin et les régions constantes d'une immunoglobuline humaine en vue d'améliorer la reconnaissance et la tolérance immunitaire. Il a fallu substituer un fragment Fc murin par un fragment humain. Il fût possible par cette technique d'augmenter la demi-vie d'élimination de l'Ac de 20 heures à environ 21 jours.

La tolérance est également améliorée ce qui limite le risque de xéno-immunisation. Même si la reconnaissance et la tolérance sont bien meilleures, la partie constituée de protéines murines est encore importante et peut induire une réaction d'immunisation anti-murine, certes plus faible.

L'infliximab dont le princeps est le REMICADE® appartient à cette catégorie.

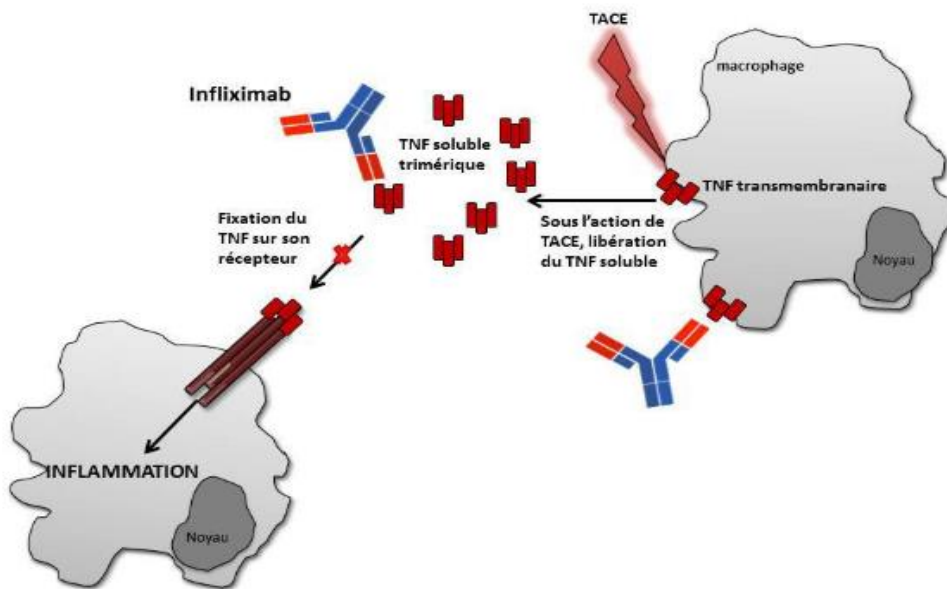


Figure 10 : Mécanisme d'action du REMICADE® (31)

### **Les anticorps humanisés (nomenclature : «zu-mab»)**

En créant des Ac humanisés, l'objectif était de renforcer l'affinité des Ac tout en améliorant la tolérance.

Il consiste alors à substituer les régions hypervariables d'une immunoglobuline humaine par ceux de l'Ac monoclonal de souris, conférant ainsi à l'immunoglobuline humaine la spécificité de l'Ac murin parental.

Il n'y a donc que les régions complémentaires qui proviennent de la souris, c'est-à-dire celles reconnaissant les épitopes de l'antigène.

Les Ac humanisés permettent de limiter fortement le phénomène de réponse immune anti-souris mais l'affinité n'est toujours pas optimale ce qui peut parfois entraîner une baisse d'efficacité.

Le trastuzumab (princeps : HERCEPTIN®) indiqué dans le cancer du sein HER2 positif soit environ 25% des patientes atteintes de cette pathologie appartient à cette catégorie.

### **Les anticorps humains (nomenclature : «u-mab»)**

Dans les années 1995, la technologie de l'ADN recombinant a vu le jour, il s'agit d'une technique de sélection *in vitro* permettant d'obtenir des Ac totalement humains à partir de banques construites avec des domaines à la fois variables et constants humains.

Les domaines spécifiques contre l'antigène d'intérêt sont fusionnés aux régions constantes d'immunoglobulines humaines pour générer des Ac humains complets. Il est également possible d'utiliser les souris transgéniques afin d'obtenir directement des Ac humains après immunisation avec l'antigène choisi.

L'adalimumab (princeps : Humira®) qui est un Ac monoclonal humain modulant l'immunité.

L'utilisation d'Ac humains permet d'améliorer de façon significative la tolérance par rapport aux Ac seulement humanisés.

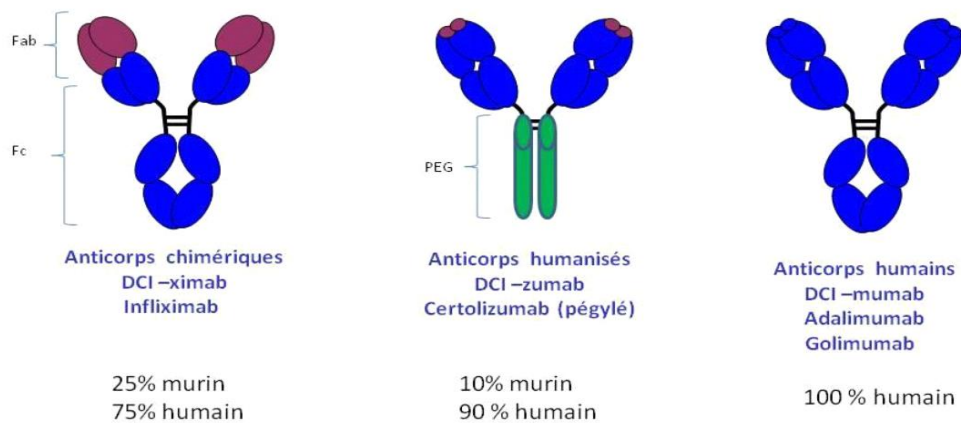


Figure 11 : Schéma récapitulatif des différents types d'anticorps monoclonaux <sup>(32)</sup>

Étant donné la nature biologique de ces Ac et leur poids moléculaire élevé, leur clairance est à la fois extra hépatique et rénale ce qui limite considérablement le risque d'interactions médicamenteuses notamment d'origine pharmacocinétique.

### III.2.1. Processus de fabrication

Pour fabriquer une biothérapie, il faut être en mesure de :

- modifier le patrimoine génétique de cellules animales,
- les cultiver en masse dans des « bioréacteurs » pour qu'elles se multiplient,
- produire la protéine d'intérêt pharmacologique,
- puis l'extraire et la purifier en assez grande quantité.

## Les anticorps monoclonaux

Toute l'histoire de la fabrication des Ac monoclonaux a commencé en 1975 lorsque Georges Köhler et César Milstein mettent au point la technique des hybridomes. Contrairement aux préparations polyclonales existants déjà, la technique de l'hybridome permet une production constante dans le temps d'un Ac bien déterminé.

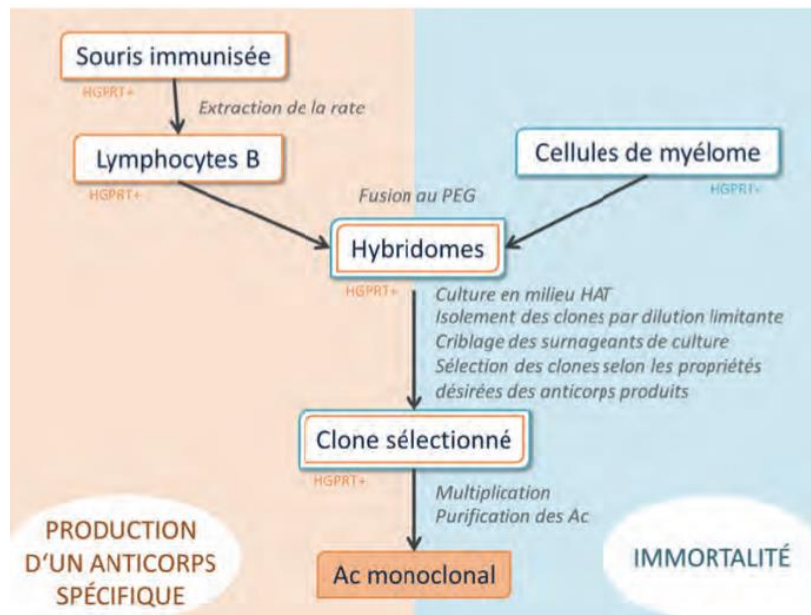


Figure 12 : Représentation du processus de fabrication d'un anticorps par la technique de l'hybridome (33)

Cette découverte scientifique fût possible grâce à la création de souris ou de lapins transgéniques dans lesquels ont été insérés des séquences génétiques humaines en lieu et place des séquences murines pour produire un Ac spécifiquement humain.

Par ce mécanisme, nous avons pu obtenir une lignée cellulaire primaire exprimant l'Ac monoclonal thérapeutique souhaité.

Afin que cette lignée se reproduise, il a fallu la fusionner avec des cellules de myélome lymphoïde, qui ont la particularité de se multiplier rapidement et indéfiniment : on obtient alors une cellule appelée « hybridome » qui sait produire l'Ac monoclonal choisi et peut se reproduire à l'infini.

Après la mise sur le marché du premier Ac monoclonal thérapeutique en 1986, une multitude d'autres Ac monoclonaux de souris furent développés. Cependant plusieurs inconvénients à l'utilisation de ces Ac apparurent : demi-vie d'élimination faible, manque d'activité, production d'Ac contre les immunoglobulines de souris conduisant à un échec thérapeutique voire à des cas d'hypersensibilité. Ceci a conduit comme

précédemment décrit au développement puis à la fabrication d'Ac par la méthode de l'ADN recombinant moins immunogènes.

Dans ce cas, il faut à nouveau partir d'hybridomes murins. Le travail sur l'animal peut se faire de deux manières différentes, soit via la production en ascites, toujours autorisée en France, mais reconnue comme très pénible pour les animaux, soit via la culture cellulaire.

Ces hybridomes vont être dilués à des concentrations très faibles afin de purifier au maximum la lignée cellulaire. Le rendement de cette méthode est évidemment très faible et il faut donc réaliser des cultures massives afin d'obtenir une quantité suffisante. Ces techniques sont très coûteuses en termes d'installations, de réactifs, de temps et de main-d'œuvre.

La fabrication des Ac chimériques consiste à isoler l'ADN codant le domaine VH et le domaine VL d'un Ac monoclonal murin (obtenu par la technique des hybridomes) et à se lier à l'ADN codant les domaines constants d'une immunoglobuline humaine. Ces Ac sont humains à 75 % et donc moins immunogènes.

La fabrication des Ac humanisés consiste à greffer les régions hypervariables d'Ac monoclonaux de souris sur des régions VH et VL humaines. Ainsi, seules les régions hypervariables sont murines.

La fabrication d'Ac humanisés fait appel à l'obtention de souris transgéniques contenant une grande partie des gènes codant les chaînes lourdes et légères humaines. Cette approche consiste à remplacer les loci des gènes d'immunoglobulines (Ig) de souris par les loci équivalents humains en utilisant des fragments d'ADN génomique humain.

L'arrivée des Ac recombinants humains a constitué une innovation thérapeutique majeure, du fait d'une nette réduction de l'immunogénicité, d'une importante amélioration de leur capacité à recruter des effecteurs du système immunitaire (système du complément, cellules cytotoxiques), et surtout d'une forte augmentation de demi-vie d'élimination tendant à se rapprocher des 3 semaines qui caractérisent les IgG humaines endogènes (34).

## Les protéines de fusion

Il existe une seule spécialité anti-TNF appartenant à cette catégorie : l'éтанercept.

C'est une protéine recombinante humaine dimérique composée de la portion extracellulaire du récepteur de type 2 (TNFR2/p75) du TNF fusionnée à un fragment Fc d'une IgG1 humaine qui comprend 13 résidus O-glycosyl et 11 résidus proline. Ainsi, l'éтанercept peut mimer partiellement l'effet du récepteur TNFR2 soluble qui est un antagoniste naturel du TNF.

Il existe quelques différences d'action entre les Ac monoclonaux et la protéine de fusion. En effet, l'éтанercept apparaît moins efficace que les Ac dans le traitement de la maladie de Crohn ou du psoriasis. En revanche, pour les autres pathologies, l'efficacité thérapeutique est comparable mais le profil de tolérance est en faveur de l'éтанercept avec moins de phénomènes d'auto-immunisation et moins d'infections tuberculeuses.

Le choix de la biothérapie dépendra d'un ensemble de facteurs et d'une évaluation pluridisciplinaire. Dans la partie suivante seront détaillées les spécialités disponibles avec leur utilisation spécifique dans chaque maladie inflammatoire.

	<b>Infliximab</b>	<b>Adalimumab</b>	<b>Certolizumab</b>	<b>Éтанercept</b>
<b>Structure</b>	- ximab (IgG1k)	- mumab (IgG1k)	- zumab (IgG1-K Fab - PEG)	- cept (sTNFR2 - Fcγ1)
<b>Spécificité</b>	TNF sol TNF mb	TNF sol TNF mb	TNF sol TNF mb	TNF sol TNF mb LTα3 LTα2β1
<b>Affinité/avidité pour le TNF sol</b>	+++	+++	+++	+++
<b>Affinité/avidité pour le TNF mb</b>	++	++	++	++
<b>Reverse signaling</b>				
<b>Apoptose</b>	+++	+++	-	+/-
<b>Inhibition cytokinique</b>	+++	+++	++	+/-
<b>Cytotoxicité in vitro (CDC, ADCC)</b>	+++	+++	0	+/-
<b>Cytotoxicité in vivo (CDC)</b>	0	0	0	0

Tableau 4 : Différences d'activités entre 4 molécules anti-TNF <sup>(35)</sup>

### III.2.3. Méthodes de purification et contrôles

La purification des biothérapies fait appel à de nombreuses étapes, on commence d'abord par réaliser une chromatographie d'affinité sur Protéine G, c'est une protéine de source bactérienne ayant la capacité de se fixer sur la région Fc de l'Ac produit.

Après l'étape de chromatographie d'affinité, la pureté de l'Ac peut être améliorée par une chromatographie d'échange d'ions, qui élimine les endotoxines éventuellement présentes.

Les Ac monoclonaux produits *in vitro* peuvent être produits après concentration et équilibrage dans le tampon de choix du laboratoire donneur d'ordre.

Le contrôle qualité est également très poussé et fait appel à de nombreuses techniques de chimie analytique, notamment un contrôle par électrophorèse (SDS-PAGE), un dosage des protéines totales et éventuellement un test LAL qui permet de déterminer le taux d'endotoxines bactériennes. Le test LAL (Limulus Amebocyte Lysate) est réalisé à l'aide d'un kit réglementaire selon le protocole du fournisseur. Si nécessaire, il est également possible de rajouter un contrôle supplémentaire par chromatographie liquide (36).

### III.3. Formes et dosages disponibles en France

- **L'infliximab** (princeps : REMICADE®) est un Ac monoclonal chimérique humain/murin de type IgG1 (AMM juillet 1999). Des biosimilaires sont également disponibles (REMSIMA®, INFLECTRA®, FLIXABI®). Il n'existe qu'un seul dosage dosé à 100mg de toutes ces spécialités à perfuser en IV sur une durée de 2 heures ce qui justifie une administration en hospitalisation de jour à l'hôpital. Tous les patients sont maintenus en observation généralement 1heure après la perfusion en raison du risque de réactions aiguës liées à l'injection.

Le schéma posologique diffère selon les patients et les pathologies. Ainsi dans la polyarthrite rhumatoïde, la posologie initiale est de 3 mg/kg suivie par 2 perfusions supplémentaires identiques aux semaines 2 et 6, puis des mêmes doses d'entretien toutes les 8 semaines.

Pour les autres maladies inflammatoires, la posologie est de 5 mg/kg en IV suivis de 2 perfusions supplémentaires de 5 mg/kg aux semaines 2 et 6.

En ce qui concerne le rythme de ré administration, il est patient-dépendant et sera donc ré-évalué par le médecin spécialiste en fonction de la réponse et/ou de la tolérance.



Figure 13 : Présentation commerciale de la spécialité Remicade®

- **L'adalimumab** (princeps : HUMIRA®) est un Ac monoclonal humain recombinant de type IgG1 (AMM septembre 2003) qui dispose à ce jour de 5 biosimilaires à savoir : AMGEVITA®, HULIO®, HYRIMOZ®, IDACIO® et IMRALDI®.

Pour chaque spécialité, il existe 2 dosages : 40 et 80 mg présentés soit sous forme de seringue prête à l'emploi ou de stylos permettant une injection sous-cutanée.

Après une formation adéquate à la technique d'injection, les patients peuvent s'auto-injecter le médicament à leur domicile.

Selon l'évolution et la sévérité de la pathologie, le médecin spécialiste choisira de prescrire l'un ou l'autre des dosages. Le rythme d'administration quant à lui évolue, on commence par plusieurs injections rapprochées à l'introduction puis ensuite les injections s'espacent toutes les deux semaines.

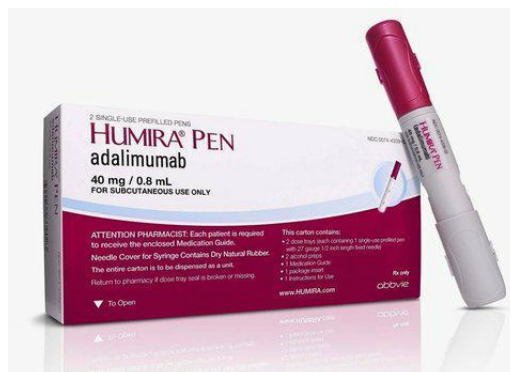


Figure 14 : Présentation de l'Humira® sous forme de stylo pré rempli

- **Le golimumab** (princeps : SIMPONI®) est un Ac monoclonal humain recombinant de type IgG1 (AMM octobre 2009) indiqué à la dose de 50 mg administrés une fois par mois, idéalement à la même date chaque mois.

Il n'existe qu'un seul dosage à 50 mg disponible en stylo pré rempli. Les patients peuvent aussi être amenés à faire les injections à domicile, il faudra en revanche faire attention dans le cas de la rectocolite hémorragique car s'il y a plusieurs injections, elles doivent être administrées à différents endroits du corps.



Figure 15 : Présentation de la forme seringue de Simponi ®

- **Le Certolizumab** (princeps : CIMZIA®) est un fragment d'Ac humanisé recombinant, conjugué à du Polyéthylène Glycol (PEG) (AMM octobre 2009). La dose initiale recommandée de CIMZIA® chez l'adulte est de 400 mg (2 injections sous-cutanées de 200 mg chacune) aux semaines 0, 2 et 4 puis la dose d'entretien est de 200 mg toutes les 2 semaines ou 400 mg toutes les 4 semaines selon les patients.



Figure 16 : Présentation de la spécialité CIMZIA ®

- **L'étanercept** (princeps : ENBREL®) est une protéine de fusion composée du domaine extracellulaire du récepteur TNFR2 et la portion Fc d'une immunoglobuline de type IgG1 (AMM février 2000) disponible en 3 dosages : 10, 25 et 50 mg.

Quelle que soit la pathologie, la dose recommandée d'étanercept est de 25 mg administrés deux fois par semaine. La dose de 50 mg une fois par semaine peut également être prescrite sous certaines conditions (psoriasis en plaques de l'enfant).



Figure 17 : Présentation de la spécialité ENBREL®

DCI	Infliximab	Adalimumab	Golimumab	Certolizumab	Etanercept
<b>Indications communes</b>	- Seul ou en association au MTX dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active de l'adulte en cas de réponse inadéquate aux traitements de fond, y compris le MTX. - Traitement du rhumatisme psoriasique actif et évolutif de l'adulte ainsi que la spondylarthrite ankylosante en cas de réponse inadéquate au traitement de fond antérieur.				
<b>Indications spécifiques</b>	- Traitement maladie de Crohn et rectocolite hémorragique en cas d'absence de réponse ou mauvaise tolérance aux traitements conventionnels à partir de 6 ans. - Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère de l'adulte en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements.	- Traitement maladie de Crohn et rectocolite hémorragique en cas d'absence de réponse ou mauvaise tolérance aux traitements conventionnels à partir de 6 ans. - Traitement du psoriasis modéré à sévère chez l'adulte et l'enfant à partir de 4 ans.	- Traitement de la rectocolite hémorragique active, modérée à sévère, chez les patients adultes qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel.		- Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère de l'adulte en cas d'échec, ou de contre-indication ou d'intolérance aux autres traitements systémiques y compris la ciclosporine, le MTX ou la puvathérapie.

Tableau 5 : Indications communes et spécifiques à chaque biothérapie <sup>(37)</sup>

### III.4. Anticorps thérapeutiques et pharmacocinétique

La pharmacocinétique des médicaments qui explore les 4 grands processus « ADME » est influencée par de nombreux facteurs, ce qui peut expliquer la variabilité inter voire intra-individuelle de nombreux paramètres.

Il n'est malheureusement pas possible d'administrer ces Ac par voie orale du fait de leur structure protéique qui conduirait à leur dégradation immédiate.

La voie intraveineuse fût la première utilisée mais elle nécessite un déplacement du patient, une administration et un temps de présence à l'hôpital d'environ une demi-journée. La voie sous-cutanée présente l'avantage sous l'angle du patient d'une possible auto-injection du médicament à domicile avec l'accord du médecin et à condition de la mise en place d'une éducation thérapeutique préalable (38).

La résorption par voie sous-cutanée est lente, mal connue et variable selon les molécules. En effet, la biodisponibilité du golimumab est d'environ 50 % tandis que celle de l'étanercept et du certolizumab avoisine respectivement 75 et 80%.

Ces molécules sont hydrophiles et de haut poids moléculaire, elles ont donc une distribution tissulaire extrêmement limitée avec un volume de distribution compris entre 2,5 et 5L c'est-à-dire quasiment restreint au compartiment plasmatique (38).

Lors du développement du certolizumab, un motif pégylé a été ajouté à la molécule dans le but d'augmenter le volume de distribution qui atteint environ 8 litres.

De par leur poids moléculaire élevé, l'élimination de ces glycoprotéines est plus complexe que celle de médicaments d'origine chimique. L'élimination ne peut se faire directement par voie rénale malgré leur pouvoir hydrophile à cause de leur taille. Rappelons que les néphrons stoppent toutes les molécules ayant un poids supérieur à 69 kDa et la plupart de ces molécules font 150 kDa sauf le certolizumab (95kDa).

Les molécules vont pouvoir être éliminées grâce à 3 mécanismes différents :

- L'endocytose : commune à l'ensemble des protéines circulantes avec une dégradation *in fine* par les lysosomes.
- Une élimination par le système immunitaire car reconnues comme du non soi avec la production d'Ac anti-idiotypiques dirigés contre les anti-TNF $\alpha$ . Nombre d'anti-TNF $\alpha$  sont éliminés de cette manière c'est pourquoi ils sont souvent prescrits en association avec un traitement immunosuppresseur tel que le MTX, qui peut minorer cette immunogénicité. C'est le cas de l'infliximab qui prescrit monothérapie est l'anti-TNF $\alpha$  le plus immunogène.
- Les Ac thérapeutiques peuvent enfin être captés comme les IgG par le FcRn (neonatal Fc receptor), l'Ac est internalisé dans la cellule, et ainsi protégé de la dégradation lysosomale. Il est relargué plus tard à la surface de la cellule pour se

retrouver à nouveau dans la circulation générale. Cette méthode d'élimination contribue à en majorer significativement la demi-vie d'élimination.

Le fait d'utiliser ces voies d'élimination particulières présente un avantage important quant à la diminution du risque d'interactions médicamenteuses notamment d'origine pharmacocinétique.

Les biomédicaments ont des demi-vies d'élimination moyennes qui s'échelonnent de 3 à 14 jours selon qu'il s'agisse d'un Ac monoclonal ou d'une protéine de fusion, et des rythmes d'injection également différents.

Molécule	Voie d'administration	Demi-vie (jours)	Rythme d'administration (nombre de jours entre 2 injections)	Rapport rythme d'administration/demi-vie	Rythme d'administration > demi-vie
Adalimumab	s.c.	≈ 14	14	≈ 1	Non
Abatacept	i.v.	≈ 13	28	≈ 2,1	Oui
Anakinra	s.c.	≈ 0,25	1	≈ 4	Oui
Bélimumab	i.v.	≈ 19	28	≈ 1,47	Oui
Certolizumab pégol	s.c.	≈ 14	14	≈ 1	Non
Étanercept	s.c.	≈ 3	7 ou 3,5	≈ 2,3 ou 1,2	Oui
Golimumab	s.c.	≈ 12	28	≈ 2,5	Oui
Infliximab	i.v.	≈ 8-10	42 à 56	≈ 5,2 à 7	Oui
Rituximab	i.v.	21 (moyenne)	Variable	Variable	Oui
Tocilizumab	i.v.	≈ 14	28	≈ 2	Oui

*i.v.* : intraveineuse ; *s.c.* : sous-cutanée.

Tableau 6 : Demi-vies moyennes et rythmes d'administration des principaux biomédicaments indiqués dans la polyarthrite rhumatoïde <sup>(39)</sup>

Il existe une forte variabilité interindividuelle de la pharmacocinétique des anti-TNF $\alpha$  à cause de nombreux facteurs notamment l'âge, le poids, le sexe, l'origine ethnique, certains facteurs génétiques, le tabagisme, l'alimentation, les insuffisances rénales et hépatique, les traitements associés, la formulation et la voie d'administration.

Une estimation des paramètres pharmacocinétiques des Ac monoclonaux à partir de modèle animaux chez l'homme pourrait être intéressante cependant il existe de nombreuses différences inter-espèces notamment concernant l'expression ou le renouvellement de la cible, l'affinité de l'Ac pour la cible, l'apparition d'auto-Ac induits etc.

Leur devenir des Ac monoclonaux dans l'organisme est encore mal connu et nous ne disposons pas de modèles animaux pertinents, ni d'Ac marqués permettant leur dosage.

Les sources de variabilité pharmacocinétique interindividuelle commencent à être mieux appréhendées, et mériteraient peut-être d'être mieux intégrées dans une approche d'adaptation posologique individualisée basée sur la relation PK/PD.

En effet, une récente étude réalisée par un enseignant chercheur de l'université de Tours chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par infliximab, a utilisé la CRP pré-thérapeutique comme marqueur indirect de la production de TNF $\alpha$ . Les auteurs ont alors observé des concentrations sériques d'Ac circulants significativement plus faibles chez les patients ayant des concentrations pré-thérapeutiques de CRP élevées (40).

### **III.5. Effets indésirables, interactions médicamenteuses et contre-indications**

La prévention des effets indésirables passe par une éducation thérapeutique structurée et systématique des patients. Si celle-ci est plus facilement organisée quand l'anti-TNF $\alpha$  est administré en perfusion à l'hôpital, elle doit aussi être un préalable à l'usage ambulatoire des anti-TNF $\alpha$  administrés par voie sous-cutanée.

#### **Effets indésirables**

Voici une liste non exhaustive des effets indésirables communs à l'ensemble des biothérapies anti-TNF $\alpha$  rapportés dans leur résumé caractéristique produit (RCP) :

- Infections : bactériennes, virales, fongiques, opportunistes etc.
- Réaction au site d'injection
- Réaction d'hypersensibilité
- Anémie, leucopénie, thrombocytopénie se traduisant par des ecchymoses sans cause évidente, saignements, pâleur.
- Atteintes neurologiques par syndrome démyélinisant
- Affections hépatiques à type d'hépatite
- Développement de lymphomes ou de tumeurs solides
- Céphalées
- Insomnie
- Dépression
- Sensations vertigineuses et troubles visuels après injection
- Augmentation fréquente du taux des lipides et des enzymes hépatiques.

- Tachycardie, dyspnée, toux, paresthésies, douleurs musculo squelettiques, nausées/vomissements

On estime qu'un effet indésirable est :

- très fréquent lorsqu'il survient chez plus de 10% des patients traités,
- fréquent entre 1 et 10%,
- peu fréquent lorsqu'il y a moins de 1 patient sur 100
- et enfin rare lorsque moins de 1 patient sur 1000 présente cet effet.

Voici la liste des effets indésirables disponibles pour l'adalimumab qui figure parmi les plus prescrits des anti-TNF $\alpha$  :

Fréquence des effets	Nature de l'effets indésirable
<b>Très fréquents</b>	Réaction au point d'injection (rougeur, douleur, gonflement, démangeaisons...), infection des voies respiratoires (bronchite, pneumonie, sinusite...), maux de tête, douleurs musculaires, nausées, vomissements, douleurs abdominales, éruption cutanée, augmentation des lipides dans le sang, augmentation des transaminases.
<b>Fréquents</b>	Grippe, gastro-entérite, infections de la peau, des oreilles, de la bouche, de l'appareil urinaire ou génital (y compris mycose vaginale), fatigue, dépression, anxiété, insomnie, fourmillements, migraine, sciatique, troubles visuels, conjonctivite, gonflement des yeux, asthme, essoufflement, toux, vertiges, tachycardie, hypertension artérielle, bouffées de chaleur, bleus, crampes, urticaire, sueurs, démangeaisons, chute de cheveux, aggravation ou apparition d'un psoriasis, mauvaise cicatrisation, troubles de la coagulation, présence de sang dans les urines, anomalie de la numération formule sanguine, tumeur cutanée bénigne.
<b>Peu fréquents</b>	Vision double, troubles de l'érection, septicémie, méningite, tuberculose, mélanome, lymphome, arythmie, insuffisance cardiaque, inflammation pulmonaire, réaction allergique.

### **Rares**

Atteinte neurologique pouvant évoquer une sclérose en plaque, éruption cutanée bulleuse, lupus érythémateux.
--

Tableau 7 : Tableau récapitulatif des effets indésirables de l'adalimumab (princeps : HUMIRA®) par ordre de fréquence selon le RCP

Il est très important de noter que pour l'ensemble des biothérapies les effets indésirables peuvent perdurer plusieurs mois après l'arrêt du traitement compte tenu de leurs effets pharmacodynamiques (4 mois par exemple pour l'adalimumab).

Il est du devoir de l'équipe officinale de signaler tout effet indésirable exacerbé, inhabituel et/ou inattendu c'est-à-dire non décrit dans le RCP. Le système de pharmacovigilance français permet également au patient de déclarer lui-même un effet indésirable sur le site du « portail de signalement des événements sanitaires indésirables » du gouvernement.

### **Interactions médicamenteuses**

Comme précédemment évoqué, la disposition des Ac anti-TNF $\alpha$  de structure protéique fait qu'ils s'affranchissent de la totalité des interactions médicamenteuses d'origine pharmacocinétique.

Pour autant il existe un certain nombre d'interactions d'origine pharmacodynamique qu'il convient de connaître afin d'éviter tout accident d'origine iatrogène.

Des infections sévères et des neutropénies ont été observées lors d'essais cliniques associant l'anakinra et l'étanercept. L'anakinra neutralise l'activité biologique de l'interleukine-1 $\alpha$  et de l'interleukine-1 $\beta$  par inhibition compétitive de la liaison de l'IL-1 à son récepteur. En conséquence cette précaution a par sécurité été étendue à l'ensemble des biothérapies anti-TNF $\alpha$ .

L'administration concomitante d'anti-TNF $\alpha$  et d'abatacept a été associée à une augmentation du risque d'infections, y compris d'infections graves, sans augmentation du bénéfice clinique, par rapport aux anti-TNF $\alpha$  seuls. Cette association est donc déconseillée (41).

L'association de l'étanercept avec la sulfasalazine est également à envisager avec précaution car on observe une diminution significative du taux de leucocytes.

A part un sur-risque d'infections, l'association d'AINS ou de corticoïdes n'est pas contre-indiquée.

L'association des biothérapies au MTX comme décrit précédemment a montré des effets bénéfiques permettant de retarder ou diminuer l'apparition des Ac HAMA et HAHA (processus auto-immun), d'augmenter les concentrations sériques en anti-TNF $\alpha$  et d'améliorer l'efficacité. Il s'agit de la seule association ayant montré des effets positifs, l'association de deux biothérapies ensemble est déconseillée du fait du risque infectieux démultiplié.

Ces exemples illustrent bien l'intérêt d'ouvrir un dossier pharmaceutique (DP) pour chaque patient, de le consulter systématiquement afin de sécuriser chaque délivrance des médicaments et de recenser avec l'accord du patient tous les médicaments prescrits, conseillés ou relevant de l'automédication.

### **Contre-indications**

L'usage de biothérapie est contre-indiqué (42) :

- En cas d'insuffisance cardiaque modérée à sévère (stades II à IV selon la classification de la NYHA).
- En cas de tuberculose active ou autre infection grave, telle qu'une septicémie ou une infection opportuniste.
- Chez les patients présentant des antécédents ou des manifestations récentes d'atteintes démyélinisantes.

Rappelons que la grossesse n'est pas formellement contre-indiquée, mais reste non recommandée du fait de l'absence d'études contrôlées (Cf. grossesse et allaitement).

### **III.6. Règles hygiéno-diététiques et modalités d'administration**

Une hygiène de vie avec une alimentation variée et équilibrée, une activité physique régulière et un arrêt de la consommation d'alcool et de tabac sont fortement recommandés pour tous.

Cette hygiène de vie permet non seulement d'accentuer les bienfaits des traitements mais surtout limite les éventuels risques liés à l'alcool ou au tabac notamment sur les fonctions hépatique et pulmonaire.

## L'alimentation

Une alimentation équilibrée et variée correspondant au plan national de nutrition et santé est recommandée sous traitement par biothérapie.

L'alimentation joue un rôle plus ou moins crucial selon les pathologies.

En effet, si l'on prend l'exemple des MICI, une alimentation appropriée sera à elle seule un acteur clé de succès de la prise en charge de la pathologie.

Elle va permettre à la fois de diminuer les crises inflammatoires mais aussi de diminuer les effets indésirables provoqués par le traitement. L'objectif est de promouvoir une alimentation riche en oméga 3, en calcium et en vitamine K.

Les épices et/ou les aliments acides type vinaigrette à l'inverse, sont à consommer avec modération, surtout dans les maladies inflammatoires intestinales car ils peuvent entretenir l'inflammation.

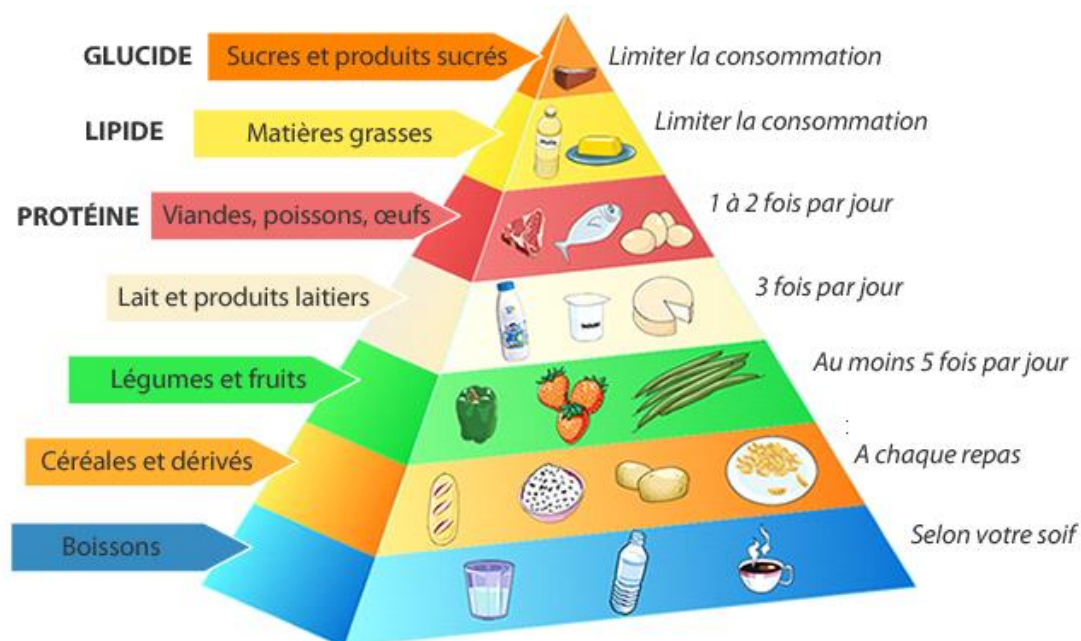


Figure 18 : Pyramide de l'alimentation recommandée en cas de crises inflammatoires intestinales selon le PROGRAMME NATIONAL NUTRITION SANTÉ (PNNS 2019-2023) du ministère des solidarités et de la santé.

Le tableau 8 précise les principales règles hygiéno-diététiques à conseiller aux patients traités par adalimumab pour une maladie de Crohn et présentant des effets secondaires parmi les plus fréquents :

Effets secondaires	Solutions
<b>Prise de poids</b>	Avoir un régime pauvre en graisses et en sucres rapides et faire de l'activité physique modérée. Un rendez vous avec un diététicien est recommandé.
<b>HTA et Œdèmes</b>	Préférer une alimentation faible en sel.
<b>Excitation</b>	Prendre les comprimés le matin si possible, cela évitera les insomnies.
<b>Fragilité osseuse</b>	Avoir une alimentation riche en calcium, une exposition solaire suffisante (vitamine D) et pratiquer une activité physique régulière.
<b>Surinfection</b>	Avoir une hygiène corporelle correcte surtout au niveau des dents (infection dentaire), des pieds (ongle incarné, mycose...) et avoir une bonne hygiène intime (infection urinaire fréquente). Au moindre doute, il est préférable de consulter son médecin.
<b>Fonte musculaire</b>	Cela peut être diminué grâce à un régime riche en potassium (banane, fruits secs...) et en protéines ainsi qu'un suivi musculaire régulier.

Tableau 8 : Rôle de l'alimentation dans le contrôle de certains effets indésirables associés à un traitement par adalimumab pour une maladie de Crohn <sup>(43)</sup>

## **L'activité physique**

L'activité physique n'est pas contre-indiquée avec un traitement par biothérapie en revanche le degré d'activité sportive est à évaluer avec le médecin spécialiste en fonction de la symptomatologie et du degré de sévérité de la maladie notamment en cas des maladies inflammatoires articulaires ou rhumatismales.

## **QUATRIEME PARTIE : RÔLE DE L'EQUIPE OFFICINALE**

### **CHAPITRE I – REGLES DE DISPENSATION**

#### **IV.1. Place des biosimilaires**

##### **IV.1.1. Définition d'un biosimilaire**

Selon l'article L.5121-1 du Code de la Santé Publique (44) : « Un médicament biosimilaire est un médicament biologique de même composition qualitative et quantitative en substance active et de même forme pharmaceutique qu'un médicament biologique de référence mais qui ne remplit pas les conditions pour être regardé comme une spécialité générique en raison de différences liées notamment à

la variabilité de la matière première ou aux procédés de fabrication et nécessitant que soient produites des données précliniques et cliniques supplémentaires dans des conditions déterminées par voie réglementaire ».

Un médicament biosimilaire est donc issu du vivant et est équivalent à un médicament biologique princeps qui a déjà bénéficié d'une ou plusieurs AMM mais dont le brevet est tombé dans le domaine public soit en général après une douzaine d'années de commercialisation.

Comme précisé dans la définition, il ne s'agit pas d'une spécialité « générique ». Les médicaments génériques sont issus de la synthèse chimique ce qui permet de les reproduire de façon homogène et reproductible.

*A contrario*, les médicaments biologiques sont constitués de molécules de grande taille, de structure complexe, et leur processus de fabrication est difficile, long et coûteux. De plus, les médicaments biologiques ne sont pas reproductibles strictement à l'identique en raison de la variabilité même du vivant.

#### **IV.1.2. Homologation et procédures**

Depuis 1995, l'EMA (Agence Européenne du Médicament) centralise et évalue toutes les demandes d'AMM des nouveaux médicaments biologiques et, depuis 2006, les AMM de tous les biosimilaires.

Comme le rappelle l'ANSM « les produits biosimilaires sont homologués selon des conditions strictes afin de garantir la sécurité des patients » (45).

L'industriel du médicament doit donc proposer un dossier complet comprenant les données d'analyse de qualité et des études précliniques et cliniques. Ce dossier est donc beaucoup plus conséquent en termes d'études comparativement à un médicament générique où de simples études de bioéquivalences portant sur une faible cohorte de volontaires sains suffisent le plus souvent.

L'exigence en termes d'études cliniques est toutefois réduite par rapport au médicament princeps ce qui contribue à en diminuer les coûts.

Etant donné la variabilité existante par nature dans le processus de fabrication de tout médicament biologique quel qu'il soit, des analyses comparées des propriétés pharmacologiques et cliniques entre le médicament biologique et son biosimilaire doivent être réalisées afin d'évaluer la similarité des deux molécules.

Comme l'ensemble des médicaments biologiques, les biosimilaires doivent également se soumettre un plan de gestion des risques (PGR) qui sera publié sur le site de l'Agence Européenne du Médicament.

Depuis début 2011, tout médicament biologique doit également être inclus sur une liste de surveillance supplémentaire, les détenteurs de l'AMM devront inclure dans le RCP un triangle noir inversé et le texte : « ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité » (46).

Si le comité scientifique de l'EMA émet un avis favorable après évaluation de tous les éléments, la Commission Européenne prend une décision positive d'AMM. Cette AMM centralisée est opposable à tous les États membres de l'UE et couvre toutes les indications historiques du princeps y compris dans la population pédiatrique.

#### **IV.1.3. Interchangeabilité des biosimilaires**

L'ANSM précise que l'interchangeabilité doit respecter un ensemble de 3 critères :

- Informer le patient et recueillir son accord ;
- Assurer une surveillance clinique appropriée lors du traitement ;
- Assurer une traçabilité sur les produits concernés (le produit prescrit doit être inscrit dans le dossier du patient).

Contrairement aux médicaments génériques (à condition qu'ils soient recensés dans le répertoire d'un groupe de génériques), les pharmaciens d'officine n'ont pas le droit de substituer un princeps d'origine biologique par un de ses biosimilaires ou un biosimilaire pour un autre de même DCI.

La loi de financement de la Sécurité sociale votée courant 2020 (47) et ses décrets d'application a confirmé cette règle qui en l'état risque de demeurer pérenne. Cette décision est motivée par l'impossibilité pour des raisons de traçabilité et de sécurité sanitaire de mettre en œuvre une substitution au moment de la délivrance du produit.

Il relève donc de la seule responsabilité médicale d'initier une biothérapie type anti-TNF $\alpha$  par un princeps ou l'un de ses biosimilaires s'il en existe sur le marché ou de « switcher » un biosimilaire pour un autre de même DCI.

Si les médicaments biosimilaires ont eu du mal à s'imposer sur le marché lors de leur lancement il semble qu'ils suscitent maintenant beaucoup moins de défiance de la part du corps médical. Ainsi, Une récente étude présentée lors d'une conférence de l'ECCO (European Crohn's and Colitis Organisation) en 2016 (48) montre que seulement 19,5 % des médecins éprouvaient une confiance limitée ou une défiance envers l'utilisation de biosimilaires, alors qu'ils étaient encore 63 % en 2013.

En 2016, le marché français des biosimilaires représentait 206 millions d'euros répartis à parité entre l'hôpital et la ville, avec une augmentation annuelle moyenne de 32% depuis 2012 selon des données du GERS (Groupement pour l'élaboration et la réalisation de statistiques) (49). Le marché des biosimilaires ne représente cependant que 3% du montant des ventes de médicaments biologiques en ville. Il s'agit d'un marché croissant mais encore émergent en raison de potentiels freins dont un cadre législatif resté longtemps flou quant aux modalités de substitution, d'interchangeabilité et de traçabilité.

La prescription d'un biosimilaire à un patient par rapport à une biothérapie de référence suscite toutefois quelques interrogations :

- Quels sont les arguments utilisés par les médecins afin de justifier leur choix de prescription ?

Les arguments médico-économiques ont forcément un poids au vu de la différence de coût c'est pourquoi l'ANSM définit l'interchangeabilité comme devant être un choix raisonné tenant compte de l'intérêt du patient.

Prenons l'exemple de l'adalimumab princeps (HUMIRA®) et de l'un de ses biosimilaires IMRALDI® ayant obtenu son AMM européenne en août 2017

- L'IMRALDI® dispose des mêmes indications que l'HUMIRA® de référence à l'exception de l'uvéite de l'enfant et de l'adolescent (HUMIRA® a obtenu cette extension d'indication le 5 septembre 2017, après l'octroi de l'AMM du biosimilaire en août 2017).

- Les présentations d'IMRALDI® sont identiques aux anciennes présentations d'HUMIRA® en seringues et stylos pré remplis, dosées à 40 mg/0,8 mL, dont la commercialisation a pris fin le 31 décembre 2016. Ces dernières ont été remplacées par des présentations plus concentrées donc à plus faible volume d'injection (40 mg/0,4 mL).

- Le prix : 1 boîte de 2 stylos à un dosage de 40 mg coûte 501,72 € ttc pour IMRALDI® et 647,01 € ttc pour HUMIRA®

En comparant les deux RCP, nous pouvons attester que la similarité entre ces deux produits est démontrée avec une réduction de coût au bénéfice d'IMRALDI® de 16,27 % par boîte.

Par ailleurs aucun signe négatif en termes de tolérance n'est remonté aux autorités réglementaires via le système de pharmacovigilance.

Le rôle du pharmacien d'officine est essentiel afin d'expliquer au patient les critères de cette interchangeabilité afin qu'il puisse comprendre son traitement et le choix du médecin spécialiste.

Autre question : le biosimilaire peut se prévaloir de toutes les AMM historiques du princeps y compris dans des populations à risque notamment pédiatrique. Hors le système immunitaire d'un enfant n'est pas comparable à celui d'un adulte ce qui peut poser le problème d'interchangeabilité quand aucune étude n'a été faite avec le biosimilaire dans cette population.

Le nombre pléthorique de biosimilaires d'adalimumab notamment peut aussi poser le problème de « switch(s) » sauvage's) car les marchés hospitaliers sont susceptibles de changer périodiquement alors que dans le même temps les différences de prix entre médicaments biosimilaires ne sont que de 1 euro symbolique donc sans impact médico économique significatif pour l'assurance maladie.

Enfin le lobby industriel essaie de faire pression sur les autorités réglementaires de sorte que l'enregistrement de nouveaux biosimilaires puisse s'affranchir de tout essai clinique chez les patients car c'est ce segment du dossier qui est le plus coûteux.

Le pharmacien d'officine est le spécialiste du médicament et le professionnel de santé de proximité vers qui le patient peut se tourner pour toutes demandes ou problèmes se rattachant à sa santé et à ses traitements. Il paraît essentiel que ce dernier soit associé et participe au développement et à la dispensation des thérapeutiques innovantes que sont les biomédicaments et les biosimilaires.

A l'officine, les temps de dispensation peuvent être, sous couvert d'un lieu garantissant la confidentialité, un moment de sensibilisation sur les biosimilaires, de renforcement des messages transmis par le médecin et de soutien à la prise de décision post-switch.

Le pharmacien d'officine pourra recueillir le vécu au quotidien du patient en amont du switch avec le médicament biologique princeps et ensuite, après le switch, le vécu du médicament biosimilaire en termes d'efficacité et de tolérance perçues et participer à diminuer l'effet nocebo pouvant être induit. Tout effet ou réaction indésirable pourront être inscrits dans le dossier pharmaceutique du patient par le pharmacien et transmis au médecin du patient et aux autorités de santé compétentes en pharmacovigilance. Une traçabilité de la molécule prescrite et dispensée serait envisageable à l'aide des logiciels officinaux et du dossier pharmaceutique du patient, sécurisant ainsi l'interchangeabilité.

#### **IV.2. Règles de première délivrance**

Depuis la mise en place des biothérapies anti-TNF $\alpha$  sur le marché pharmaceutique, il a été logiquement décidé que ce serait des traitements à prescription initiale hospitalière. L'initiation est réservée aux médecins spécialistes de la pathologie traitée (gastro-entérologue, dermatologue, rhumatologue etc.). Jusqu'à présent, la limitation à 1 an de la durée de validité de la prescription initiale hospitalière imposait une réévaluation annuelle en milieu hospitalier par le spécialiste prescripteur (50).

Depuis juillet 2019, l'ANSM a annoncé un changement de règles de prescription concernant 5 biothérapies et leurs biosimilaires (51) :

- Adalimumab : HUMIRA® et biosimilaires (AMGEVITA®, HULIO®, HYRIMOZ ®, IMRALDI®),
- Etanercept : ENBREL® et biosimilaires (BENEPALI®, ERELZI®),
- Golimumab : SIMPONI®,
- Certolizumab pegol : CIMZIA®,
- Anakinra : KINERET® (antagoniste des récepteurs à l'IL1)

Il est toujours indispensable d'exiger une prescription initiale hospitalière émanant d'un spécialiste mais celle-ci à une durée de validité illimitée donc le renouvellement n'est plus obligatoire à l'hôpital tous les ans. Le renouvellement peut être réalisé par des spécialistes de ville en rhumatologie, en pédiatrie, en médecine interne, en gastroentérologie et hépatologie, en dermatologie ou en ophtalmologie.

Cette décision de l'ANSM a été motivée par le souhait de ne pas saturer les consultations hospitalières de patients dont la file active ne cesse de croître et de

simplifier leur parcours de soin en s'appuyant sur les professionnels de santé de ville devant assurer une réévaluation régulière du rapport bénéfices-risques.

D'un point de vue pratique, la première délivrance ainsi que l'ensemble des autres renouvellements doivent être réalisés sur ordonnance d'exception à 4 volets.

### **IV.3. Suivi des ordonnances d'exception et renouvellement**

Les médicaments soumis à ordonnance d'exception sont des médicaments ayant des indications très précises et un coût élevé.

Ces médicaments sont fournis avec une fiche d'information thérapeutique rappelant notamment les indications remboursables et les modalités d'utilisation (posologie, durée de traitement, etc.) telles qu'accordées au titulaire de l'AMM.

L'ordonnance de médicaments ou de produits et prestations d'exception possède 4 volets : un pour le patient, deux destinés aux caisses (dont un pour le contrôle médical), et un pour le pharmacien.

Le prescripteur atteste par l'utilisation de cette ordonnance l'adéquation de ses prescriptions aux indications et aux conditions de prescription et d'utilisation figurant dans la fiche d'information thérapeutique.

En tant que membre d'une équipe officinale, il est primordial d'être particulièrement vigilant avec ce type d'ordonnance quant à sa validité : toutes les mentions légales doivent être vérifiées à chaque délivrance, le tampon de la pharmacie doit y être apposé ainsi que l'indication de délivrance, un jour donné. Le patient doit également présenter à chaque délivrance la prescription initiale hospitalière.

Le volet adressé au pharmacien est à archiver réglementairement pour une durée de 3 ans.

Les produits soumis à ordonnance d'exception sont des produits coûteux devant respecter une chaîne de froid strict qu'il est nécessaire de commander directement auprès du laboratoire pharmaceutique fabricant ou d'un grossiste répartiteur. Il est donc très important d'être vigilant quant au suivi et à la traçabilité logistique de ce type de traitement et de ne pas simplement le commander et le promettre au patient sans bonne pratique de dispensation associée s'inscrivant dans le cadre d'une démarche qualité globale à l'officine.

## **CINQUIEME PARTIE : OUTILS ET IATROGENIE**

### **CHAPITRE I – RISQUES IATROGENES**

#### **V.1. Risques infectieux**

Les infections représentent un problème majeur lors de la mise en œuvre d'un traitement anti-TNF $\alpha$  et de son suivi. Comme décrit précédemment, la diminution du TNF $\alpha$  a des effets très bénéfiques sur l'inflammation et le contrôle de la pathologie. Cependant, cette diminution des processus inflammatoires entraîne également une immunosuppression ayant possiblement des effets délétères.

Un patient sous immunosuppresseur comme un anti-TNF $\alpha$  voit sa probabilité d'avoir une infection fortement augmentée. Il va donc être nécessaire de contrôler la présence d'éventuelles infections avant la mise sous traitement mais également pendant voire après l'arrêt du traitement. Il s'agit d'une surveillance préventive étroite et longue pour laquelle le pharmacien joue un rôle capital.

Ainsi le traitement par biothérapie ne doit pas être instauré tant que les infections évolutives, y compris les infections chroniques ou localisées, ne sont pas parfaitement contrôlées.

Devant tout patient présentant des signes et symptômes évocateurs tels que fièvre, malaise, perte de poids, sueurs, toux, dyspnée ou tout une autre maladie systémique grave, une infection bactérienne, virale voire fongique invasive doit être suspectée.

Une récente méta-analyse (52) a montré une incidence augmentée avec un OR de 2 (IC 95 % : 1,3-3,1) en ce qui concerne les infections sévères avec une augmentation du risque particulièrement sensible en début de traitement pour les anti-TNF $\alpha$

##### **V.1.1. Tuberculose**

Il s'agit d'une maladie grave transmise par une bactérie en forme de bâtonnet pour laquelle il existe un vaccin : le BCG (bivié Calmette-Guérin).

Il existe plusieurs formes de tuberculose dont la forme pulmonaire la plus fréquente. Elle peut être symptomatique accompagnée de toux prolongée, fièvre, amaigrissement notamment mais aussi asymptomatique.

La bactérie, une fois dans le corps, peut rester à l'état quiescent et ne pas provoquer de symptômes. C'est ce qu'on désigne par infection tuberculeuse latente (ITL), qui est

le résultat d'un équilibre entre le système immunitaire de la personne infectée et la bactérie. La personne infectée n'est pas malade, ne présente aucun symptôme et n'est pas contagieuse.

La tuberculose est l'infection la plus fréquemment décrite quel que soit l'anti-TNF $\alpha$ . En effet, le risque tuberculeux est quatre fois supérieur chez les patients atteints de PR traités par anti-TNF $\alpha$  comparativement à ceux n'en recevant pas (53) et il serait deux fois supérieur sous infliximab *versus* étanercept (54).

En cas de diagnostic d'une tuberculose active, le traitement ne doit pas être instauré tandis qu'en cas de diagnostic d'une tuberculose latente, une prophylaxie antituberculeuse peut être mise en œuvre. Cette prophylaxie doit également être envisagée avant l'instauration chez les patients ayant des facteurs de risque multiples ou significatifs de tuberculose malgré un test de dépistage de la tuberculose négatif.

La liste des différentes situations pouvant être observées est la suivante :

- Primo-infection (virage ou augmentation de diamètre de l'intradermo réaction (IDR) à la tuberculine de plus de 5 mm, après contact avec une personne atteinte d'une tuberculose bacillifère).

Sujet à fort risque de réactivation tuberculeuse :

- Sujet ayant fait une tuberculose dans le passé, mais ayant été traité avant 1970 ou n'ayant pas eu un traitement d'au moins 6 mois comprenant au moins 2 mois de l'association rifampicine + pyrazinamide.

- Sujet ayant été en contact proche avec un sujet ayant développé une tuberculose pulmonaire.

- Sujet ayant une IDR à la tuberculine > 5 mm à distance du BCG (> 10 ans) ou phlycténulaire, n'ayant jamais fait de tuberculose active et n'ayant jamais reçu de traitement.

- Sujet ayant des séquelles tuberculeuses importantes sans que l'on ait la certitude d'un traitement stérilisant.

L'ANSM préconise plusieurs stratégies thérapeutiques de traitement prophylactique :

- Rifampicine (Rifadine®) : 10 mg/kg/j en une seule prise + isoniazide (Rimifon®) : 4 mg/kg/j, pendant 3 mois.

L'association rifampicine + isoniazide (Rifinah®) : 2 comprimés/j en une seule prise, pendant 3 mois qui permet une administration simplifiée gage d'une meilleure observance.

L'isoniazide seul (Rimifon®) : 5 mg/kg/j, pendant 9 mois, est une alternative en cas de toxicité hépatique notamment ou chez les sujets très âgés ou cirrhotiques.

Cette prévention doit être mise en route au moins 3 semaines avant la première injection d'anti-TNF $\alpha$ .

Il est donc nécessaire de conduire des examens complémentaires avant la mise en place du traitement (notamment radiographie, IDR à la tuberculine, dosage des interférons gamma) mais aussi de connaître les signes évocateurs d'une tuberculose sous sa forme maladie : toux prolongée, fièvre, sueurs nocturnes, amaigrissement, essoufflement, douleurs à la poitrine etc.

Il convient toutefois de signaler que des cas de tuberculose pulmonaire ou extra-pulmonaire incluant des cas de réactivation et de primo-infection tuberculeuse, ont été rapportés par les patients sous biothérapies même en cas de prophylaxie bien conduite (55).

Les patients devront donc être informés qu'il leur faudra impérativement consulter leur médecin en cas de survenue de signes ou symptômes évocateurs d'une infection tuberculeuse (par exemple toux persistante, amaigrissement/perte de poids, fébricule, apathie), pendant ou après le traitement.

Chez les patients ayant été exposés à la tuberculose ou ayant voyagé dans des régions à haut risque de tuberculose ou de mycoses endémiques, la balance bénéfice/risques devra être évaluée avec le praticien spécialiste avant toute instauration du traitement.

### **V.1.2. Hépatite B**

L'hépatite B (VHB) est une infection virale qui s'attaque au foie pouvant induire de graves complications.

Les patients doivent impérativement faire l'objet d'un dépistage d'infection au virus de l'hépatite B avant l'initiation d'un traitement.

Chez les patients pour lesquels le test de dépistage de l'hépatite B est positif, il est recommandé de consulter un médecin spécialiste et de surveiller attentivement les signes et les symptômes d'infection active par le VHB tout au long du traitement et pendant plusieurs mois après son arrêt.

Toute modulation du système immunitaire entraîne une rupture de l'interaction entre l'hôte et le virus d'où un risque de réactivation virale caractérisée par des manifestations hépatiques.

En cas de traitement par anti-TNF $\alpha$ , l'exacerbation de la réplication virale peut avoir lieu par 2 mécanismes distincts :

- Inhibition du TNF $\alpha$  indispensable à la stimulation des lymphocytes T cytotoxiques anti-VHB
- Inhibition du TNF $\alpha$  qui permet l'inhibition intrahépatocytaire de l'expression de certains gènes du VHB

La réactivation du virus va être sous la dépendance de 3 grands groupes de facteurs :

- Les facteurs liés à l'hôte : grossesse, âge jeune, sexe masculin etc.
- Les facteurs liés au virus : charge virale élevée, antigène HBs etc.
- Les facteurs liés au traitement lui-même : thérapie ciblée par Ac monoclonaux

Il existe plusieurs recommandations établies par l'EASL (association européenne pour l'étude du foie) en fonction du risque de réactivation.

Un traitement préemptif traitant donc l'infection à son stade de latence est proposé afin de prévenir l'expression de cette infection.

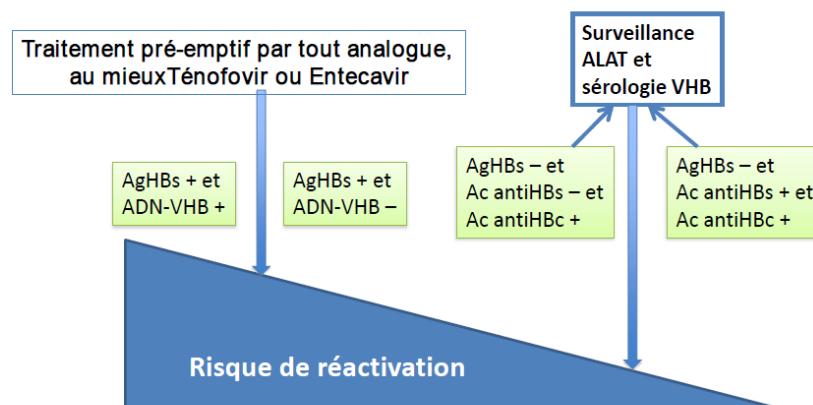


Figure 19 : Représentation graphique des recommandations de l'EASL <sup>(56)</sup>

Dans le cas des biothérapies anti-TNF $\alpha$ , le risque relatif est situé entre 1 et 10%, les recommandations sont :

- Si les antigènes HBs sont positifs, un traitement par Ténofovir Disiproxil Fumarate (TDF) ou Entécavir est instauré.

- Si les antigènes HBs sont négatifs mais qu'il y a présence d'Ac anti-HBc alors le même traitement est instauré.

Ce traitement sera poursuivi 6 mois après l'arrêt du traitement par anti-TNF $\alpha$ .

Un traitement préemptif large sera mis en place selon différents critères de choix comme vu précédemment mais également selon le profil sérologique initial et le traitement immunosuppresseur utilisé.

La vaccination contre l'hépatite B est fortement recommandée avant la mise en place d'un traitement par anti-TNF $\alpha$  ce d'autant qu'il s'agit d'un vaccin inactivé et qu'il n'est donc pas nécessaire de le réaliser à distance de la mise en place du traitement.

### **V.1.3. Autres infections**

De façon générale, les agents biologiques immunomodulateurs augmentent le risque infectieux dont les infections opportunistes qui n'ont pas ou peu d'effet pathogène en situation normale mais qui sont responsables d'infections graves en cas de situation particulière comme un traitement anti-TNF $\alpha$ .

Le risque infectieux dépend de nombreux facteurs qui peuvent être liés à la prise du traitement mais aussi à des facteurs indépendants et cumulatifs (dénutrition, comorbidités, âge élevé, degré de sévérité de la pathologie etc.).

Les données du registre allemand de surveillance des biothérapies et les résultats d'une méta-analyse (57) conduite avec les Ac monoclonaux (infliximab, adalimumab) ont montré une augmentation significative du risque d'infections bactériennes sévères sous traitement anti-TNF, avec un taux d'infections sévères (infections donnant lieu à hospitalisation ou traitement IV) de l'ordre de 5 à 6/100 patients-année de traitement. Cette méta-analyse de l'ensemble des essais contrôlés (3493 patients avec anti-TNF $\alpha$  et 1512 patients avec placebo) menée avec l'infliximab et l'adalimumab chez des patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde a confirmé un risque multiplié par 2 d'infections sévères sous ces traitements. Ce risque semble être dose dépendant donc maximal pour les schémas posologiques d'anti-TNF les plus élevés.

Néanmoins, il est important de rappeler que le risque d'infection opportuniste n'est pas l'apanage des anti-TNF ; on le retrouve également avec d'autres traitements de pathologies inflammatoires : MTX, azathioprine, léflunomide etc.

Les principales infections déclarées sous biothérapies sont la listériose, la légionellose, la salmonellose, la pneumocystose, les mycobactéries, l'histoplasmosse etc.

On peut voir que tous les types d'infections peuvent avoir lieu : à la fois des infections opportunistes comme la pneumocystose mais également des infections communautaires ou nosocomiales.

Sur 167 cas d'infections opportunistes observés sous anti-TNF et déclarés dans l'observatoire français RATIO (58) entre 2004 et 2007, 71% d'entre elles sont d'origine bactérienne (69 tuberculoses, 5 listérioses, 5 nocardioses, 4 à mycobactéries atypiques, 2 septicémies à salmonelles), 21% virales (27 VZV : Varicelle-Zona-Virus), 6 à herpès simplex, 2 à CMV (Cytomégalovirus)), 7% fongiques et 1% parasitaire.

Les infections à pneumocoque représentent elles aussi un enjeu de santé publique majeur. En France, les infections à pneumocoque occasionnent environ 6 000 cas d'infections invasives et 130 000 cas de pneumopathies chaque année.

La létalité est estimée entre 10 % et 30 % au cours des pneumonies graves (59). Ces infections à pneumocoques sont plus fréquentes en cas de traitement par biothérapie et aux âges extrêmes de la vie (enfants âgés de moins de 2 ans et adultes âgés de plus de 65 ans).

Comme l'ensemble des infections invasives sévères, un ensemble de comorbidités peut venir s'ajouter et ainsi accentuer le risque infectieux.

On peut observer sur le schéma ci-dessous une augmentation du risque corrélée avec le nombre de comorbidités :

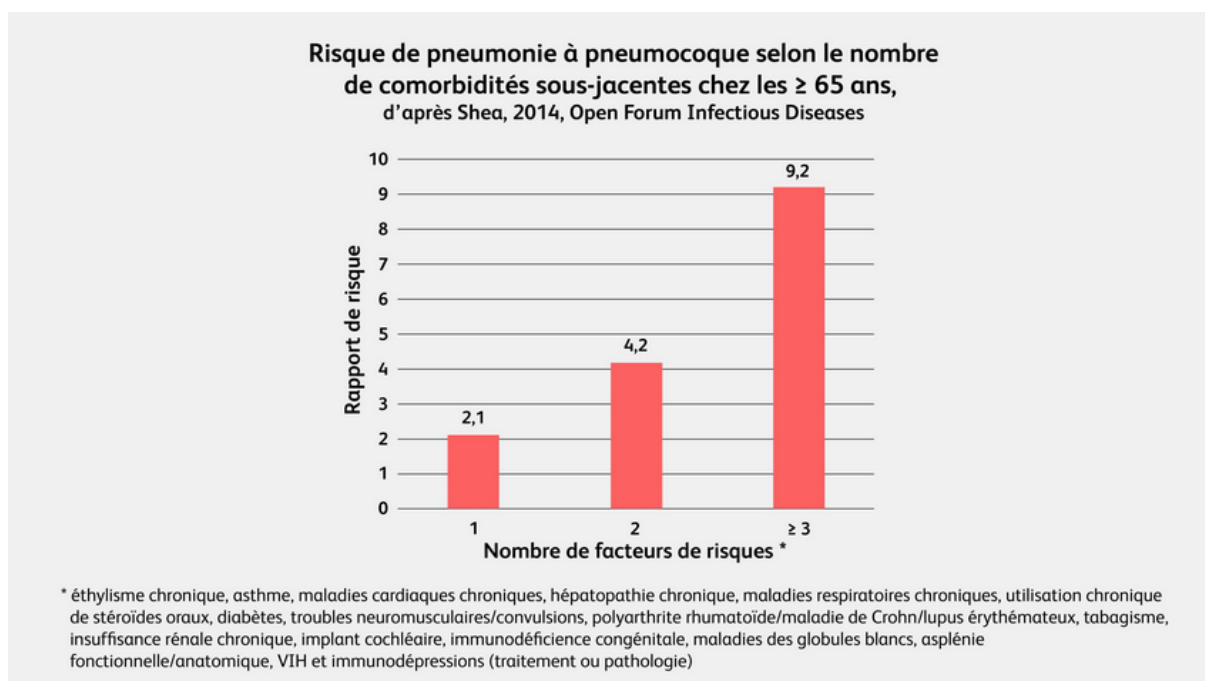


Figure 20 : Représentation du risque de pneumonie à pneumocoque en fonction des comorbidités sous-jacentes chez les patients ayant plus de 65 ans <sup>(60)</sup>

L'avis du Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) du 10 mars 2017 <sup>(61)</sup> recommande l'utilisation du vaccin pneumococcique polysidique conjugué 13-valent, en association au vaccin non conjugué 23-valent pour la vaccination des adultes et personnes âgées à risque de développer une infection à pneumocoque pour la prévention des infections invasives et des pneumonies.

Ces infections ne sont pas toujours détectées à temps chez les patients ce qui retarde l'instauration d'un traitement approprié, avec parfois une issue fatale.

Il est de notre ressort en tant que pharmacien de renforcer notre vigilance vis-à-vis du moindre épisode infectieux visible au comptoir. Un lien doit toujours être fait entre le dossier pharmaceutique et les symptômes rapportés par le patient afin d'agir le plus précocement possible et limiter la sévérité de l'infection.

#### **V.1.4. Insuffisance cardiaque**

Le lien entre insuffisance cardiaque et traitement par biothérapie anti-TNF $\alpha$  fût établi suite à la commercialisation en France de l'infliximab en janvier 2000.

Les données de pharmacovigilance ont précocement objectivé un lien entre risque d'IC (insuffisance cardiaque) et traitement par infliximab.

On a pu observer une augmentation de l'incidence des hospitalisations et de la mortalité pour aggravation d'IC congestive chez les patients souffrant déjà d'une IC congestive modérée à sévère (62).

Une étude de phase II a été initiée afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'infliximab au sein de cette population fragile. Sur les 150 patients présentant une IC congestive de classe III-IV de la NYHA, 7 des 101 patients traités par infliximab sont décédés alors qu'aucun décès n'a été observé chez les 49 patients sous placebo (62). L'existence de taux élevés de TNF $\alpha$  responsable notamment d'un remodelage myocardique néfaste est connu de longue chez les patients IC. En diminuant le TNF $\alpha$ , on pouvait s'attendre à un résultat bénéfique sur l'insuffisance mais finalement il s'est avéré qu'à dose élevée > 10mg/kg d'infliximab, il peut y avoir aggravation de l'insuffisance cardiaque préexistante (63).

En l'absence de consensus au niveau des cardiologues, EMA et FDA (Food and Drug Administration), ont conjointement décidé de modifier le RCP de tous les anti-TNF $\alpha$  en contre-indiquant la mise en place des biothérapies chez les patients souffrants d'IC modérée à sévère.

Ces éléments mettent en exergue l'importance de surveiller les symptômes d'IC (essoufflement, gonflement des extrémités etc.) afin d'adapter le traitement si nécessaire mais aussi l'importance pour le pharmacien de participer à la remontée des effets indésirables au centre de pharmacovigilance le plus proche de son exercice.

### **V.1.5. Atteintes neurologiques**

Les antagonistes du TNF $\alpha$  sont associés dans de rares circonstances à l'apparition ou à l'exacerbation de symptômes cliniques et/ou de signes radiologiques de maladie démyélinisante du système nerveux central y compris de sclérose en plaques, de névrite optique, de maladie démyélinisante périphérique, et de syndrome de Guillain-Barré. Ces manifestations peuvent être isolées ou parfois entrer dans le cadre d'une pathologie dysimmunitaire systémique induite.

Les principaux « case report » rapportés dans la littérature ont majoritairement impliqué l'infliximab comme en témoigne le tableau IX :

Nombre (âge (an), sexe)	Type de neuropathie	Produit	Affection sous jacente	Délais	Décision	Evolution
1 (60, F)	Polyneuropathie sensitive de type axonale	Infliximab	Récto Colite Hémorragique	3 mois	Réduire les doses à 3mg/kg	favorable
(28, F)	PRN	Infliximab	Crohn	2 ans	Arrêt +corticoïde	Sans amélioration initialement puis spontanément favorable en 5 semaines
(45, F)	PRN	Infliximab	Colite microscopique	3 mois		
1 (34, F)	Neuropathies motrices multifocales	Infliximab	Polyarthrite rhumatoïde	4 mois	Arrêt plus immunoglobuline	Favorable
1(40, F)	Neuropathies motrices multifocales	INFLIXIMAB	Polyarthrite rhumatoïde	9 mois	Arrêt plus immunoglobuline	Favorable
1 (39, F)	Polyneuropathie sensitivo-motrice démyélinisante	Adalimumab	Polyarthrite rhumatoïde	1 mois après réintroduction	Immunoglobuline plus corticoïde	Inefficacité initialement puis amélioration secondaire
(41, F)	Mononeuropathie Sensitive	Infliximab	Polyarthrite rhumatoïde	6 mois	Arrêt + corticoïde	Favorable
(48, F)	Mononeuropathie multiple Sensitive	Infliximab	PR/vascularite	8 heures	Arrêt + corticoïde + cyclophosphamide	Amélioration légère

Tableau 9 : Synthèse des différents cas d'apparition de neuropathies sous infliximab et adalimumab <sup>(64)</sup>

L'estimation de leur incidence est difficile au vu de l'hétérogénéité des données. Le délai de survenue est souvent inférieur à 2 ans après le début de l'exposition aux anti-TNF $\alpha$ . L'âge n'est pas un facteur discriminant dans l'apparition de ces pathologies.

La survenue d'effets indésirables neurologiques périphériques sous anti-TNF $\alpha$  est une problématique devant laquelle les prescripteurs risquent d'être de plus en plus confrontés, en raison de l'utilisation grandissante de cette famille de biomédicaments. Il n'existe pas de données concernant d'autres biothérapies à ce jour mais il convient tout de même de surveiller avec prudence le développement d'une éventuelle atteinte neurologique. Un effet de classe ne peut être écarté au vu de la similarité entre les différentes biothérapies disponibles.

En cas de survenue d'une neuropathie périphérique, la poursuite du traitement sera envisagée au cas par cas tout comme l'instauration d'un traitement spécifique de la neuropathie.

En cas d'antécédents personnels ou familiaux de problèmes neurologiques, Il est recommandé d'évaluer attentivement le rapport bénéfice/risque avec une évaluation neurologique avant d'initier une biothérapie par anti-TNF $\alpha$ .

Il est plus aisé de se concentrer sur les signes d'infections à l'officine, pour autant, les atteintes neurologiques peuvent également prendre des formes graves qu'il est

important de détecter rapidement d'où l'importance d'une vigilance renforcée sur ce point.

## **V.2. Risque de cancérogénèse**

Plusieurs biothérapies telles que l'adalimumab, l'éтанercept ou encore l'infliximab, conduisent à un sur-risque de développement de certains types de cancers. Ces signaux négatifs concernent à la fois des tumeurs malignes mais aussi des pathologies lymphoprolifératives chez des patients traités.

Des précautions doivent donc être prises quand un traitement avec un anti-TNF $\alpha$  est envisagé chez des patients présentant des antécédents de tumeurs malignes ou lorsqu'on choisit de poursuivre le traitement chez des patients qui développent une tumeur.

### **Lymphomes**

La survenue de lymphomes sous biothérapie anti-TNF n'est pas une découverte, plusieurs spécialités ont mis en évidence un sur-risque lors des grands essais cliniques pivotaux de phase III prospectifs randomisés. C'est le cas de l'adalimumab pour lequel le RCP rapporte la survenue peu fréquente de lymphomes.

Une méta-analyse (65) conduite sur une très large cohorte (189 289 patients) atteints de MICI montre que le recours à un anti-TNF $\alpha$  seul semble associé à un risque de survenue de lymphome multiplié par 2 à 3. Par ailleurs ce risque, en combinaison avec les thiopurines est multiplié par 6.

Parallèlement, l'ANSM dans une lettre envoyée aux professionnels de santé (66) se veut rassurante quant à l'importance de ce risque en rappelant notamment qu'il est faible et doit être mis en balance avec le bénéfice apporté.

De plus, il est nécessaire de noter que certaines pathologies inflammatoires présentent en elle-même un risque augmenté de néoplasie. En effet, les patients atteints de rhumatismes inflammatoires sont plus à risque de développer des syndromes lymphoprolifératifs comparativement à la population générale, indépendamment de leur traitement.

Si l'on prend exemple les MICI, elles sont associées à un risque accru de cancer colorectal. Une étude danoise a montré que, par rapport à la population générale, ce risque est multiplié par 2 à 2,5 après 10 ans d'évolution de la maladie (67).

### **Carcinomes cutanés et mélanomes**

Des cas de carcinomes cutanés ont été rapportés chez les patients traités par anti-TNF $\alpha$ . Des données récentes ont montré que les cancers cutanés (basocellulaire et spinocellulaire) sont plus fréquents dans la population atteinte de polyarthrite rhumatoïde que dans la population générale (RR ajusté 1,19 ; p=0,042) (68).

Les FDR sont l'âge, le sexe masculin, l'ethnie caucasienne, l'histoire préalable de cancer cutané mais surtout l'utilisation de la combinaison MTX/anti-TNF (RR : 1,97 ; p= 0.001) et peut être de la prednisone (RR 1,28 ; p<0,14) et x.

Une méta-analyse évaluant le risque de cancer cutané sous infliximab, adalimumab et étanercept a démontré qu'il existait un sur-risque de cancer cutané hors mélanome (RR = 1,45), et un sur-risque de mélanome cutané (RR de 1,79) chez les patients atteints de maladies rhumatismales inflammatoires (69).

Enfin, dans une méta-analyse de patients atteints de PR (3943 patients) traités par infliximab ou adalimumab *versus* placebo <sup>(40)</sup>, il a été identifié un sur-risque d'affection néoplasique chez les patients traités par anti-TNF par rapport aux patients placebo. (RR = 3,3). On retrouve 29 cancers dont 4 lymphomes et 11 carcinomes cutanés dans le groupe anti-TNF $\alpha$  et 3 cancers dont aucun lymphome dans le groupe placebo. Ces cancers sont donc essentiellement des lymphomes et des carcinomes cutanés (près de 50% des cas) (70).

### **V.2. Protocole de vaccination et voyage**

Les vaccinations représentent une part importante de la prise en charge des patients sous biothérapie. En effet, il n'est pas possible sous ce type de traitement de réaliser des vaccins vivants à l'instar des patients cancéreux bénéficiant d'une chimiothérapie. Il faut donc savoir anticiper le calendrier vaccinal avant la mise en place du traitement.

Par contre, les vaccins inactivés comme celui contre la grippe (à faire tous les ans) ou anti pneumococcique (tous les 3 à 5 ans) sont fortement recommandés au vu des défenses immunitaires affaiblies et de l'actuelle pandémie Covid-19.

La vaccination anti-pneumococcique doit être proposée à l'ensemble des patients sous biothérapie car le risque de survenue d'infection invasive à pneumocoque est plus élevé sous traitement.

Certaines études mettent en avant le fait que la réponse vaccinale serait moins efficace chez les malades sous anti-TNF $\alpha$ . C'est le cas d'une étude réalisée par des rhumatologues portant sur des patients traités par infliximab et étanercept souffrant de spondylarthrite ou de polyarthrite qui montre un taux d'immunoglobuline G nettement inférieur 1 mois après la vaccination par le vaccin pneumococcique *versus* le groupe contrôle (71).

D'autres études à l'inverse montrent une efficacité comparable avec ou sans traitement de la réponse vaccinale. C'est le cas d'une étude suédoise réalisée sur 149 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et la vaccination par le vaccin pneumococcique 23-valent. Les 67 patients sous infliximab ont présenté le même taux d'immunoglobulines que la population contrôle sans traitement (72).

Si un vaccin inactivé doit être réalisé chez un patient traité par anti-TNF $\alpha$ , il pourra être réalisé à tout moment et ne nécessite pas de report d'injection.

Chez les enfants et les adolescents, il est recommandé, si possible, que toutes les vaccinations soient à jour conformément aux recommandations vaccinales en vigueur avant l'instauration du traitement.

Il importe de noter qu'au cours des essais cliniques de certaines des biothérapies telles que l'infliximab ou le certolizumab pegol, une réponse différente a été observée entre la vaccination anti-pneumococcique avec ou sans association au MTX.

En effet, lorsque la biothérapie était prise seule, la réponse vaccinale était certes plus faible que sans traitement mais efficace tandis que l'association de la biothérapie avec le MTX donnait des résultats insuffisants.

Les vaccins contre indiqués lorsqu'on bénéficie d'une biothérapie sont les vaccins « vivants atténués » tels que le vaccin contre la fièvre jaune, la tuberculose (BCG), la rougeole (ROR), ou encore la poliomyélite (Cf. tableau 10). En effet, ces vaccins

présentent le risque d'induire de par leur virulence une maladie infectieuse vaccinale qui peut exceptionnellement être sévère chez les personnes ayant un système immunitaire affaibli.

Dans ces conditions, il faut donc systématiquement vérifier les vaccinations obligatoires (en particulier tétanos, poliomyélite).

Dans la situation où une vaccination par un vaccin vivant atténué est nécessaire, il faudra attendre environ 4 semaines après la vaccination avant de débiter le traitement par anti-TNF $\alpha$ .

Il faudra bien veiller à également attendre un minimum de 3 mois après l'arrêt du traitement avant d'effectuer une vaccination par un vaccin vivant.

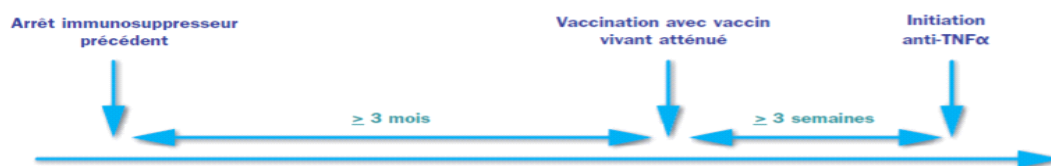


Figure 21 : Schéma d'administration de vaccin vivant atténué après l'arrêt d'une biothérapie immunosuppressive

La notion de voyages en pays d'endémie de fièvre jaune comme par exemple l'Amérique du Sud doit être systématiquement évoquée avec le patient avant puis sous traitement. Si le patient est susceptible de se rendre à court ou moyen terme dans un pays où la vaccination anti-amarile est obligatoire, cette vaccination, efficace pendant 10 ans devra être effectuée avant l'initiation du traitement par anti-TNF $\alpha$ .

En cas de nécessité absolue de se rendre dans un pays d'endémie, un certificat de contre-indication à la vaccination anti-amarile peut être établi dans les centres agréés afin d'éviter le refoulement du voyageur à la frontière ou bien la vaccination inadéquate au vu de la situation.

	Vaccins contre-indiqués (= vaccins vivants atténués)	Vaccins spécifiquement recommandés	Vaccins recommandés en population générale
Patients atteints d'une maladie auto-immune et traités par corticothérapie per os à dose immunosuppressive* et/ou immunosuppresseurs et/ou biothérapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>- BCG</li> <li>- Fièvre Jaune</li> <li>- Grippe (vaccin nasal)</li> <li>- ROR</li> <li>- Rotavirus</li> <li>- Varicelle</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Grippe saisonnière (vaccin inactivé)</li> <li>- Pneumocoque</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diphtérie, tétanos, polio et coqueluche</li> <li>- <i>Haemophilus influenzae</i> de type b</li> <li>- Hépatite B</li> <li>- Méningocoque C (conjugué)</li> <li>- Papillomavirus</li> </ul>

Tableau 10 : Principales recommandations vaccinales chez les personnes immunodéprimées

Enfin, l'administration de vaccins vivants à des nourrissons ayant été exposés à une biothérapie *in utero* n'est pas recommandée pendant les 5-6 mois suivant la dernière injection chez la mère pendant la grossesse.

### **V.3. Grossesse et allaitement**

Il n'y a pas de réponse univoque quant à la possibilité de conduire une grossesse voire d'allaiter son enfant sous biothérapie du fait de l'absence d'études cliniques prospectives eu égard aux problèmes éthiques que cela poserait. On commence toutefois à partir de registres de femmes enceintes exposées notamment sous adalimumab ou infliximab, médicaments les plus prescrits, à consolider des données. Les données chez l'animal (singes) ne montrent pas de tératogénicité cependant les données chez la femme enceinte sont encore trop parcellaires pour tirer une conclusion définitive. Néanmoins, toutes les biothérapies anti-TNF $\alpha$  sont classées dans la catégorie B par la FDA. Cela signifie qu'il n'y a pas de risque tératogène démontré chez l'homme.

Une étude observationnelle colligeant 1100 grossesses exposées sous infliximab a révélé un nombre plus important de césariennes, de naissances prématurées, et de faible poids de naissance *versus* une grossesse en population générale (73).

Il a également été observé que l'infliximab traversait la barrière placentaire et pouvait être détectable chez le nourrisson jusqu'à 6 mois après sa naissance c'est pourquoi de nouvelles recommandations ont été établies. Il est recommandé de ne pas utiliser de vaccins vivants avant les 5-6 mois du nourrisson selon les spécialités (74).

Bien que les recommandations d'usage des biothérapies anti-TNF $\alpha$  précisent que leur utilisation n'est pas recommandée chez la femme parturiente, de nombreuses grossesses exposées à ces traitements ont été rapportées, les praticiens référents souhaitant en tout état de causes maintenir un contrôle de la maladie dans certaines situations cliniques.

Des études rétrospectives et observationnelles ont ainsi été conduites afin de mieux évaluer le rapport bénéfices risques de ces traitements durant la grossesse.

Par exemple, l'étude prospective PIANO (75) incluant plus de 100 femmes exposées à l'adalimumab n'a montré aucun risque accru de grossesse compliquée ou de conséquences néonatales comparativement à une cohorte non exposée à la maladie.

Certains praticiens spécialistes préconisent un arrêt du traitement pendant le 2<sup>ème</sup> et le 3<sup>ème</sup> trimestre en cas de maladie contrôlée, période où le transport actif d'Ac monoclonaux à travers le placenta a possiblement lieu.

Il n'y a donc pas de contre-indication formelle à la grossesse comme c'est le cas avec le MTX. Par ailleurs, une récente étude de cohorte française a suggéré que l'arrêt du traitement avant la 24<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée augmentait fortement le risque de poussées inflammatoires ce qui peut présenter un risque pour le bon déroulement de la grossesse.

Malgré ces données rassurantes quant à l'utilisation pendant la grossesse, l'ANSM préconise toujours le recours à une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après afin de limiter au maximum le risque de complications.

Le CRAT (centre de référence des agents tératogènes) a en effet publié un article en rapport avec l'immunosuppression d'un enfant de mère traitée par infliximab. Le nourrisson est décédé à l'âge de 4 mois et demi suite à sa vaccination par le BCG.

Il existe un manque de données et de recul concernant la grossesse et les biothérapies, on se doit donc à l'officine de rester prudent et de relayer l'information de « non recommandation » afin de limiter au maximum les risques. Si d'aventure une grossesse nous est rapportée sous ce type de médicament il convient de ne pas inquiéter inutilement la mère et de le signaler au CRAT ou au CRPV (Centre Régional de Pharmacovigilance) afin d'enrichir nos connaissances encore parcellaires.

En ce qui concerne l'allaitement, il y a très peu d'études recensées, le RCP de chaque biothérapie préconise une absence d'allaitement pendant au moins 6 mois après l'arrêt du traitement. Ceci s'explique par le fait que les immunoglobulines physiologiques sont sécrétées dans le lait maternel et qu'il en est donc sûrement de même pour les immunoglobulines utilisées en biothérapie.

Cependant, si l'on prend l'exemple de l'adalimumab, le CRAT décrit que la concentration d'adalimumab dans le lait est très faible voire indétectable (dosages effectués sur une vingtaine de patientes).

L'adalimumab est indétectable dans le sang d'enfants allaités par des mères traitées (dosages effectués sur un petit effectif) (76).

Le suivi d'environ 300 enfants allaités en moyenne 7 mois par des mères sous anti-TNF $\alpha$ , dont une centaine sous adalimumab, ne met pas en évidence d'augmentation des infections pendant les 12 premiers mois de vie (76).

Compte tenu de la structure polypeptidique de ces traitements, la destruction par le tube digestif rend vraisemblablement difficile le passage systémique via le lait à l'enfant. Au vu de ces éléments, l'allaitement semble possible chez une femme sous traitement anti TNF $\alpha$ .

#### **V.4. Immunogénicité des anti-TNF $\alpha$**

Afin de prévenir toute réaction auto-immune, le système immunitaire a développé plusieurs mécanismes de tolérance aux niveaux central et périphérique. Ces mécanismes permettent un fin réglage de l'équilibre entre processus inhibiteurs et activateurs. Les cytokines jouant un rôle essentiel dans le contrôle de la tolérance périphérique, il n'est donc pas surprenant qu'un déficit en cytokine soit à l'origine à terme du développement d'un processus auto-immun.

Il est important de noter qu'au long cours, l'apparition d'une immunisation progressive contre les anti-TNF $\alpha$  peut survenir par un phénomène d'immunogénicité avec la présence d'Ac anti-TNF $\alpha$  à l'origine d'un possible échec thérapeutique, voire de cas d'hypersensibilité retardée avec plus ou moins d'impacts selon les spécialités.

Ce mécanisme d'immunisation a été observé chez 10 à 15 % des patients d'une cohorte de 125 malades souffrant de MICI traités soit régulièrement ou épisodiquement (50% d'entre eux) par infliximab.

Des Ac contre l'adalimumab sont également détectés chez une fraction de malades (environ 10% des traitements réguliers) (77).

La présence d'Ac dirigés contre l'anti-TNF est associée à une perte de réponse clinique tant pour l'infliximab que pour l'adalimumab et augmente le risque de réactions d'intolérance.

Soit les Ac apparaissent de manière transitoire et finissent par disparaître, soit ils sont présents en permanence et dans ce cas provoquent un échec thérapeutique. Il est important de noter que les Ac permanents apparaissent très souvent la première

année de traitement et que l'association d'un autre immunosuppresseur comme le MTX peut permettre de diminuer le taux d'Ac.

Une étude multicentrique randomisée, en double aveugle initiée en 2016 et toujours en cours, évalue l'intérêt du MTX *versus* un placebo dans la potentialisation et le maintien de la réponse au long cours des traitements par anti-TNF $\alpha$  dans le psoriasis modéré à sévère de l'adulte (78). L'objectif principal est d'évaluer la réponse initiale mais aussi le taux d'Ac anti-médicaments produits (ADA) avec une dose de MTX ou avec le placebo. Des résultats préliminaires tendent à confirmer que les patients ayant reçu de faibles doses de MTX en entretien ont développé un taux d'Ac anti-médicaments inférieur à la population placebo.

En cas d'apparition de ces Ac anti-TNF $\alpha$ , il est possible de changer de biothérapie. En pratique clinique, il convient toujours d'espacer deux biothérapies différentes d'au moins un mois et d'utiliser une biothérapie avec un mécanisme d'action différent notamment les inhibiteurs d'interleukines humaines. Cette pratique tient à la survenue d'une mort subite chez un patient ayant reçu deux Ac monoclonaux anti-TNF $\alpha$  au cours de la même semaine.

L'auto-immunité induite par les anti-TNF est également un phénomène déjà décrit pouvant se manifester de différentes façons :

<b>Manifestations auto-immune</b>	<b>Manifestations paradoxales</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Lupus induit</li><li>• Pelades</li><li>• Hépatite auto-immune</li><li>• Démyélinisation</li><li>• Cytopénies auto-immunes (AHA)</li><li>• ...</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Psoriasis (palmo-plantaire)</li><li>• MICI</li><li>• Granulomatose type sarcoïdose</li><li>• Vascularite</li><li>• ...</li></ul>
<b>Survenue sous anti-TNF d'une pathologie dont les anti-TNF ne sont pas un traitement</b>	<b>Survenue sous anti-TNF d'une pathologie habituellement guérie ou améliorée par les anti-TNF</b>

Tableau 11 : Récapitulatif des manifestations auto-immunes et paradoxales pouvant intervenir sous traitement anti-TNF $\alpha$  ref à insérer dans la biblio générale !

Si l'on prend l'exemple de l'auto-immunité lupique, il s'agit d'un phénomène déjà identifié dans les études de phase II et III avec l'infliximab. Il y a présence de :

– 20-60% d'Ac anti-nucléaires (FAN)

– 15-20% d'Ac anti-AND

Ce développement d'Ac a aussi été décrit avec les biosimilaires (> 140 cas en 2013) et est plus fréquent dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde que dans les MICI. Ce développement d'Ac est souvent asymptomatique mais peut prendre des formes symptomatiques avec notamment une atteinte rénale, des éruptions cutanées etc.

Le délai moyen d'apparition sous infliximab est de 9 mois et l'apparition d'un lupus induit « complet » imposera un arrêt immédiat de l'anti-TNF $\alpha$ .

## **CHAPITRE II – PRESENTATION DES OUTILS**

### **V.8. « Check-list officinale »**

L'objectif de cette check-list est de mettre à disposition à l'ensemble des professionnels de santé (pharmaciens, préparateurs en pharmacie, étudiants etc.) l'ensemble des informations clés à aborder avec le patient lors d'une première délivrance mais également lors de chaque renouvellement.

La mise en place du traitement est systématiquement faite à l'hôpital par un praticien référent, le médecin aborde avec le patient les principaux risques notamment le risque infectieux, les vaccinations cependant la quantité d'informations à relayer et le peu de temps disponible sont des facteurs limitant la bonne compréhension de tous ces éléments.

Le retour d'expérience et des données de « vraie vie » de patients présentés à la fin de ce travail mettent en exergue ces différents points.

La quantité de fiches d'informations disponibles est faible. Il existe bien quelques fiches d'informations en ligne réalisées par les laboratoires pharmaceutiques qui commercialisent le médicament, mais leur format et leur contenu ne permettent pas un usage aisé au comptoir.

De plus avec l'arrivée de nombreux médicaments biosimilaires sur ce segment, on peut craindre un désengagement de l'industrie pharmaceutique dans ce type d'action dans la mesure où les parts de marché et la « rentabilité » du médicament va très significativement s'éroder.

L'objectif de l'outil que nous proposons est de s'assurer que le patient a bien bénéficié de la transmission de toutes les informations essentielles à une prise en charge

optimale ambulatoire et qu'il a acquis les compétences indispensables à la gestion précoce d'éventuels effets indésirables en lien avec les professionnels de santé notamment officinaux.

Les rares programmes d'éducation thérapeutique qui ont été validés par les ARS essentiellement dans le domaine de la rhumatologie à l'hôpital n'ont pas associé les pharmaciens d'officine alors qu'ils constituent des interlocuteurs privilégiés de ces patients au décours de leur parcours de soins.

Une des explications réside dans le fait que les formations spécifiques dispensées dans un contexte d'obligation de satisfaction aux exigences du développement professionnel continu (Décret n°2019-17 du 9 janvier 2019) sur la thématique de la prise en charge des patients bénéficiant de stratégies anti-TNF $\alpha$  sont peu nombreuses et qu'en conséquence une proportion significative de pharmaciens et préparateurs en pharmacie d'officine ne maîtrisent pas toutes les informations validées nécessaires à une prise en charge optimale de ces patients.

De plus, ces thérapeutiques font appel à des matières biologiques et des mécanismes d'actions complexes. Aussi, il peut être difficile de trouver les termes appropriés au comptoir dans un contexte de charge émotionnelle importante et de fardeau que peut représenter ces pathologies sous l'angle du patient.

Le rôle du pharmacien d'officine à travers la réalisation de bilans de médication, d'entretiens pharmaceutiques, de séances d'éducation thérapeutique (anticoagulants oraux, pathologie asthmatique, diabète, anticancéreux oraux etc.) ne cesse de croître dans le sens du conseil et de la gestion du rapport bénéfices risques à l'officine. L'objectif de cet outil est donc de consolider les connaissances des équipes officinales sur ce type de traitement, de les diffuser auprès des patients à l'aide de supports adaptés et de s'assurer de l'acquisition de compétences d'auto-soins et d'auto-vigilance des patients.

Afin d'évaluer la pertinence de cet outil, une série de 5 questions semi fermées a été posée à 10 pharmaciens d'officine de la région Nantaise et Toulonnaise.

Q1 - Connaissez-vous le mécanisme d'action des biothérapies anti-TNF $\alpha$  ?

Q2 - Avez-vous à votre connaissance l'ensemble des pathologies pouvant être traitées par anti-TNF $\alpha$  ?

Q3 - Etes-vous à l'aise au comptoir si l'on vous demande les précautions à prendre ?

Q4 - Connaissez-vous les règles de délivrance de ces médicaments biologiques ?

Q5 – Pensez-vous qu’une liste reprenant les différents éléments pourrait être utile au comptoir ?

<b>QUESTIONS</b>	<b>REPONSES</b>
<b>Q1</b>	9/10 : Oui 1/10 : Non
<b>Q2</b>	7/10 : Oui, polyarthrite rhumatoïde et MICI. 3/10 : Oui, spondylarthrite ankylosante, polyarthrite rhumatoïde, MICI, psoriasis.
<b>Q3</b>	9/10 : Non, pas à l’aise, connaissance du risque infectieux mais pas en détails les précautions à prendre. 1/10 : Oui, plusieurs patients ont ces traitements donc bien renseigné.
<b>Q4</b>	10/10 : Oui, ordonnance d’exception à prescription initiale hospitalière.
<b>Q5</b>	10/10 : Oui, cela pourra être utile pour l’ensemble de l’équipe afin de ne pas oublier d’éléments et d’optimiser la prise en charge.

Bien qu’il s’agisse d’un petit effectif de professionnels, on peut observer qu’il ne semble pas systématique de surveiller et de conseiller au mieux ce type de patientèle faute d’informations facilement disponibles.

Une enquête réalisée dans le cadre d’une thèse a également été réalisée par un étudiant en 2013 auprès de pharmaciens d’âges variés, exerçant dans des officines de différents milieux et de différentes tailles. La variété des profils des pharmaciens interrogés permet d’apporter une certaine représentativité.

Il est mis en évidence grâce à cette enquête qu’ENBREL® est le produit le plus fréquemment rencontré à l’officine et que la polyarthrite rhumatoïde est l’indication la plus fréquente et donc la plus connue. A l’inverse les pharmaciens sont très peu informés sur les nouvelles molécules car elles sont peu prescrites notamment les biosimilaires. Tous les pharmaciens interrogés sont par ailleurs demandeurs

d'informations et de formations pour compléter leurs connaissances sur ces médicaments, en particulier les plus récents (79).

Un questionnaire comprenant 5 questions a également été proposé dans le cadre de ce travail à une association de patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde (environ 820 patients). L'ensemble du questionnaire sera détaillé dans la partie suivante concernant les patients cependant l'une des questions portant sur le pharmacien est particulièrement intéressante à aborder ici :

« Est-ce que votre pharmacien a pris le temps de reprendre les éléments avec vous lors de la première délivrance de votre médicament ? »

190 patients ont répondu « Non » *versus* 67 « Oui »

Ces réponses confirment que le pharmacien d'officine n'est pas totalement à l'aise avec l'ensemble des conseils à délivrer comme il pourrait l'être avec d'autres pathologies telles que le diabète.

Nous sommes confrontés à des traitements de plus en plus nombreux et à une file active de patients grandissante, il est donc nécessaire au vu de la gravité potentielle des risques encourus par ces patients que le pharmacien s'informe, actualise ses compétences et les partage au bénéfice de cette patientèle.

Dans ce contexte, l'élaboration d'une « check-list » (Cf. annexe 1), et sa vulgarisation permettra de simplement reformuler avec le patient les principales précautions et règles de bon usage.

Il est également primordial de rappeler que ces patients souffrent souvent d'un lourd handicap fonctionnel en lien avec l'évolution de leur pathologie, souvent associé à des effets indésirables. Ce sont donc des patients fragilisés tant sur le plan physique que psychologique. Beaucoup de patients membres d'associations m'ont confié être démuni, ne plus savoir quoi faire et surtout être incompris par le corps médical voire leur entourage. En tant que professionnel de proximité, nous devrions être un interlocuteur privilégié de ces patients.

## **V.9. Livret d'informations patientèle**

Le recours aux biothérapies sous l'angle des patients est perçu comme très complexe, lourd, long et coûteux comme en atteste la liste pléthorique de recommandations

promulguée par l'HAS (Haute Autorité de Santé) en 2013 avant toute mise en place d'une biothérapie anti-TNF $\alpha$  :

- Réalisation d'un examen clinique complet du patient (aires ganglionnaires etc.)
- Vérification que le dépistage habituel recommandé pour un individu de même âge et de même sexe a bien été effectué (mammographies, frottis cervico vaginal etc.).
- Questionnement du patient sur son mode de vie (voyage, contact professionnel ou familial avec des enfants en bas-âge ?)
- Vérification des vaccinations (idéalement avant instauration de tout immunosuppresseur) à l'aide du carnet de santé et/ou de vaccination si disponible.
- Réalisation des sérologies VIH, hépatites B et C.
- Discussion de l'opportunité des sérologies : varicelle, rougeole, oreillons, rubéole, fièvre jaune (si vaccination préalable), VZV, CMV, Parvovirus
- Réalisation d'un bilan biologique pré-thérapeutique puis périodique : numération formule sanguin avec plaquettes, fonction rénale (urée, créatininémie) avec recherche de protéinurie ou d'infection à la bandelette, transaminases, quantifierons, électrophorèse des protides, dosage pondéral des immunoglobulines, cholestérol total, HDL, triglycérides
- Réalisation d'un bilan d'imagerie pré-thérapeutique : radiographie du thorax (tuberculose etc.)
- Vérification de l'usage d'un mode de contraception efficace.

Face à toutes ces demandes d'exams, il est normal que de l'inquiétude ressorte chez le patient quant à son traitement. L'objectif de cet outil est d'informer et de former au mieux les patients sur l'ensemble de leur prise en charge, allant de l'instauration du traitement jusqu'à leur administration le plus souvent faite à domicile.

L'ensemble de ces biothérapies nécessite donc de :

- rassurer le patient avec des mots simples mais explicites quant au bienfondé de la mise en œuvre de ce type de traitement et des examens associés,

- acquérir des compétences d'auto soins notamment en rapport avec l'administration par voie injectable, la conservation, la gestion d'éventuels voyages mais aussi,
- connaître les risques et reconnaître la survenue précoce d'effets indésirables pour assurer une auto vigilance optimale. En effet, un patient ne peut être observant qu'à la condition qu'il comprenne *a minima* sa maladie, son évolution et son traitement.

Ce livret pourrait totalement s'intégrer dans un programme d'éducation thérapeutique. L'éducation thérapeutique est née d'une vraie prise de conscience de l'importance d'une approche préventive auprès de malades chroniques de plus en plus nombreux et demandeurs. Pour l'OMS, il s'agit d'une mesure visant à aider les patients à acquérir ou à maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique.

Un atelier d'ETP a été présenté dans le cadre d'une thèse de médecine (80), les patients de l'étude présentaient tous un rhumatisme inflammatoire chronique (polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante ou rhumatisme psoriasique) ayant nécessité la mise en route d'une biothérapie anti-TNF $\alpha$ .

Dans l'étude, il était demandé de remplir un questionnaire dont le but était d'évaluer les réactions face à des situations pouvant nécessiter d'adapter le traitement. Ce questionnaire de 29 questions a évalué les compétences cognitives des patients et 7 mises en situations évaluant leurs compétences d'adaptation (26 questions). Les modalités de réponse sont en vrai/faux/je ne sais pas. 75 patients ont été inclus dans l'étude. L'âge médian est de 51 ans. Le rhumatisme inflammatoire évolue depuis 8 ans en moyenne. Les patients viennent en majorité d'une ville (n=50 ; 67.6%), ont un travail (n=40 ; 54.1%) en majorité employé (n=14 ; 27.5%).

Le suivi à 3 mois retrouve une amélioration des connaissances pour les questions et les cas cliniques statistiquement significatifs dans quasiment tous les domaines étudiés (questions théoriques, conduite à tenir en cas de risque d'infection notamment pulmonaire, conduite à tenir face à une plaie, et face à une opération chirurgicale), sauf pour le cas clinique concernant l'arrêt de la biothérapie. Le niveau de connaissance à J0 est déjà élevé et s'améliore encore à 3 mois.

Cette évolution dans le temps souligne l'intérêt de la remise de documents écrits qui permettent de revoir et de mieux assimiler les informations.

Le questionnaire élaboré par nos soins et soumis à 820 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde est présenté ci-dessous :

1) Estimez-vous avoir été bien informé sur votre traitement par votre médecin spécialiste lors de l'instauration de votre traitement anti-TNF $\alpha$  ?

**196 NON / 170 OUI**

2) Avez-vous été obligé de rechercher des informations sur internet car vous estimiez en manquer ?

**46 NON / 195 OUI**

3) Est-ce qu'un fichier récapitulatif des informations essentielles (explications, prise en charge, précautions, technique d'injection, conservation...) vous intéresserait ?

**197 OUI**

On peut observer une majorité de réponses négatives concernant la qualité des informations transmises par les médecins spécialistes avec tout de même un nombre important de personnes satisfaites des informations transmises. Certains patients m'ont confié s'être senti peu considéré lors du rendez-vous, d'autres m'ont dit qu'ils avaient eu beaucoup d'informations mais sur un laps de temps trop court et qu'il était difficile pour eux de tout retenir, d'autres m'ont dit que les informations données étaient nombreuses mais ne faisaient pas appel à des situations de la vie courante.

La grande majorité des patients ont eu recours à internet pour répondre à leurs interrogations. Cela souligne le manque de conseils et/ou l'absence de questionnements du patient envers son pharmacien. Beaucoup de patients se questionnent entre eux sur l'usage de la phytothérapie avec leur traitement, les effets indésirables ou encore les analyses de bilan sanguin... Peut-être serait-ce plus judicieux d'en parler à un professionnel de santé ?

L'intégralité des patients ayant participé au questionnaire se disent demandeur des outils créés lors de ce projet. Ils ont tous été touchés par le fait que je me préoccupe de leur maladie et de leur traitement, un certain nombre sont venus me décrire leurs

effets indésirables et leurs expériences parfois très difficiles. Il est certain qu'un lien peut et doit s'établir entre le pharmacien et le patient traité.

### **CHAPITRE III – RETOUR D'EXPERIENCES**

L'idée de la création de cet outil est venue de mon expérience en qualité d'externe en pharmacie au sein du service de dermatologie du CHU de Nantes d'octobre à décembre 2019. J'ai eu l'opportunité d'assister à de nombreuses consultations de patients atteints de psoriasis sévère. Il y avait des patients qui venaient démunis avec un psoriasis très sévère ne laissant pas apparaître une partie de peau saine avec comme seul espoir ce rendez-vous spécialisé. La consultation commençait toujours par l'examen clinique de l'ensemble du corps afin d'évaluer le degré de sévérité de la pathologie. Pour cela, il existe un score appelé PASI (Psoriasis Area and Severity Index), ce score permet facilement d'avoir une idée de la gravité et ainsi de la prise en charge thérapeutique associée. Ce score n'est toutefois valable qu'en cas d'atteinte cutanée d'au moins 3% de la surface corporelle.

Il se compose de plusieurs catégories graduées de 0 à 4 selon la sévérité et selon la localisation :

0 : Aucun

1 : Léger

2 : Modéré

3 : Sévère

4 : Très sévère

Ce score de 0 à 4 est évalué pour plusieurs parties du corps (tête et cou, membres supérieurs, tronc et membres inférieurs) avec estimation de l'érythème, de l'induration, de la desquamation et de la surface corporelle atteinte.

J'avais pour mission de calculer avec le médecin le score et de proposer selon moi le traitement possiblement mis en place pour soulager le patient. On obtient un chiffre compris entre 0 et 72. Plus ce chiffre est élevé, plus le psoriasis est sévère.

Suite à l'élaboration du score, le médecin expliquait au patient l'ensemble des possibilités de traitements ainsi que les règles hygiéno-diététiques à respecter (produits de soins du quotidien, etc.).

D'autres patients venaient pour leur renouvellement annuel de biothérapie, ces consultations étaient particulièrement intéressantes car elles permettaient d'évaluer l'observance et la tolérance du traitement. Il était souvent possible d'identifier des

zones d'incompréhension du patient quant à son traitement : mauvaise appréhension de la vaccination, mauvaise prise en charge des épisodes infectieux avec retard de diagnostic, absence de suivi du carnet patient etc.

Mme le Pr B.DRENO, chef du service de dermatologie m'a alors signifié que la quantité d'informations fournies lors du premier rendez-vous était assourdissante pour le patient et que le prochain rendez-vous n'ayant pas lieu avant plusieurs mois, il était primordial que le pharmacien d'officine reprenne les éléments avec le patient afin de limiter au maximum les risques iatrogènes associés.

Suite à cette remarque, j'ai commencé à poser des questions autour de moi, au sein des officines dans lesquelles j'ai travaillé, et ressortait souvent la même notion : le manque de connaissances sur ces traitements biologiques. Il m'est alors venu l'idée d'optimiser la prise en charge officinale par la création d'outils d'aide à la délivrance afin de limiter l'iatrogénie médicamenteuse et de favoriser l'observance aux traitements.

fin de mieux cerner les attentes des patients, j'ai par ailleurs interrogé plusieurs patients sous biothérapies souffrant de différentes pathologies :

Pour commencer, j'ai recueilli le témoignage de Mr X, 45 ans, atteint de psoriasis sévère et de spondylarthrite ankylosante.

Dès l'âge de 24 ans, Mr X a commencé à ressentir des douleurs nocturnes au niveau du bas du dos et du haut des cuisses. Il est atteint de psoriasis depuis son plus jeune âge (4 ans). Les douleurs finissaient par apparaître chaque nuit ce qui avait des répercussions dans son travail.

Après un rendez-vous avec son médecin traitant, il se voit prescrire des anti-inflammatoires pour traiter ce qui était probablement un début de sciatique.

Après plus d'un an à souffrir et à dormir insuffisamment, il décide d'aller voir un autre médecin qui l'oriente directement vers un rhumatologue. Le rhumatologue ne trouve rien non plus et prescrit des anti-inflammatoires et un décontractant musculaire.

Commençant à se réfugier vers l'automédication, il parle à son médecin traitant se disant totalement incompris et pourtant très douloureux. Il décide donc de prendre un nouvel avis avec un autre spécialiste.

Le 2<sup>ème</sup> rhumatologue lui prescrit alors une prise de sang avec recherche du gène HLA B27. Le diagnostic de spondylarthrite ankylosante est avéré, le spécialiste lui prescrit alors des séances de mésothérapie mais les douleurs sont toujours présentes.

Quelques mois plus tard, une importante crise inflammatoire localisée au niveau sternale survient, il est alors hospitalisé.

On lui découvre alors une hépatite médicamenteuse due à son automédication excessive.

Le spécialiste de l'hôpital ne peut pas lui prescrire du MTX au vu de son atteinte hépatique et prend donc la décision d'initier un traitement par Amgevita® 40 mg.

Après quelques semaines de traitement et à sa grande joie, Mr X, non seulement ne rapportait plus de douleurs articulaires mais en plus son psoriasis avait disparu.

Cela fait maintenant 6 ans que Mr X est sous ce traitement et il dit clairement avoir vu sa vie changée totalement grâce son traitement.

Mr X dit tout de même trouver très opaque les réponses apportées sur les conséquences à long terme de la biothérapie notamment par rapport au risque cancéreux et aimerait bien avoir plus d'informations sur les effets secondaires et précautions d'emploi.

Ce témoignage est particulièrement intéressant pour mettre en avant un grand problème avec ces maladies inflammatoires : le diagnostic.

Comme ce sont des pathologies avec des symptômes aspécifiques, il faut parfois plusieurs mois voire plusieurs années avant qu'un diagnostic formel ne soit établi et solidement étayé. Ce témoignage marque aussi l'importance de la génétique pour ce diagnostic avec notamment la mutation HLA B-27 très caractéristique de la spondylarthrite ankylosante.

Pour faire suite à ce premier témoignage, j'ai décidé de partager le témoignage d'une femme atteinte de la maladie de Crohn :

Il s'agit de Mme Y, 52 ans, atteinte de la maladie depuis plus de 30 ans. Mme Y a longtemps été traitée par immunosuppresseur par voie orale.

Au fil du temps, le traitement n'était plus assez efficace donc Mme Y pouvait aller à la selle jusqu'à 10-15 fois par jour en cas de crises avec présence de sang dans les selles.

Il y a 1 an, un traitement par Adalimumab 40 mg est mis en place par le gastro-entérologue avec une injection tous les 15 jours.

Malgré l'adalimumab, les crises continuaient tout de même à raison de 4-5 crises par mois, il alors été décidé de rapprocher les injections à raison d'1 injection par semaine.

Mme Y commence rapidement à ressentir les bienfaits du traitement et présente beaucoup moins de signes apparents de la maladie. Le dernier examen confirme une diminution des lésions et une amélioration de la cicatrisation de la muqueuse.

Quelques semaines plus tard, Mme Y vient à la pharmacie et décrit avoir des douleurs musculo squelettiques surtout au réveil le matin.

Le gastro-entérologue décide alors de faire le point avec elle sur ses douleurs et ne trouve rien d'anormal si ce n'est qu'il s'agisse d'un effet indésirable du traitement par adalimumab.

Mme Y continue d'avoir de plus en plus mal et de plus en plus longtemps, elle décide alors d'aller voir son médecin généraliste qui diagnostique des douleurs post-zostériennes.

Le zona a été traité par valaciclovir (2 comprimés, 3 fois par jour pendant 7 jours) et le traitement de fond a été repris sans encombre.

Depuis, Mme Y est très contente de son traitement et continue de surveiller le moindre symptôme anormal. Elle relève tout de même être beaucoup plus malade qu'avant la mise en place de son traitement avec chaque hiver au moins 4 épisodes infectieux différents à type de rhinopharyngite, d'otite etc. Elle relève également être fatiguée, perdre ses cheveux, mais elle trouve cela bien plus supportable que sa vie d'avant sans traitement.

J'ai trouvé ce témoignage particulièrement intéressant pour la mise en évidence du risque infectieux sous biothérapie. L'enchaînement de ces différentes infections qu'elles soient virales ou bactériennes met en exergue le sur-risque infectieux qu'il est nécessaire de contrôler au mieux grâce à une meilleure connaissance des prodromes de ce type d'infection.

Pour terminer, j'ai choisi de rapporter le témoignage d'une femme atteinte de polyarthrite rhumatoïde :

Il s'agit de Mme Z, 56 ans, atteinte de polyarthrite depuis 15 ans, traitement initial par MTX cp 15 mg par semaine puis 17,5 mg mais présence de diarrhées et de vomissements nécessitant un arrêt du traitement.

Instauration de l'ARAVA® (léflunomide) à raison de 20 mg par jour mais diagnostic d'une hypertension artérielle liée au traitement au bout d'un mois avec 140/90 mm Hg au repos et un pouls à 130 battements par minute. Le médecin spécialiste a alors décidé de stopper le traitement et de mettre en place un traitement par salazopyrine qui n'a malheureusement pas montré d'efficacité thérapeutique.

Retour du MTX mais cette fois-ci en injection en attendant la mise en place d'un traitement par CIMZIA® (certolizumab pegol) avec de nouvelles prises de sang toutes les 2 semaines. Cela fait maintenant 3 mois que la patiente est sous CIMZIA®, elle ressent beaucoup moins de poussées douloureuses qu'avant mais signale tout de même souffrir de douleurs abdominales, de maux de tête, de perte de cheveux. Ce témoignage objective l'existence d'effets indésirables sévères sous immunosuppresseurs qui sont des médicaments à faible marge thérapeutique.

Voici pour terminer un florilège des réflexions reçues des patients quant à l'annonce d'un sujet de thèse sur le sujet des biothérapies pouvant concourir à l'amélioration globale de leur prise en charge :

- « Merci de vous intéresser à notre quotidien parfois mal compris »
- « Bravo pour votre initiative, je serai très intéressée par votre outil »
- « Je trouve votre idée intéressante car ce sont des traitements mal connus et c'est très déstabilisant de ne pas avoir de réponse aux questions que l'on se pose »
- « Bonne idée car surtout pour le départ, on est perdu et angoissé de ne pas suivre toutes les règles que le spécialiste nous a enseigné ».
- « Vous pouvez effectivement affirmer qu'il y a une forte demande du public atteint de polyarthrite rhumatoïde »

## CONCLUSION

L'ensemble des éléments recensés au sein de ce travail aboutit à un constat commun : l'incidence des patients atteints de maladies inflammatoires ne fait qu'augmenter, de plus en plus de biothérapies anti-TNF $\alpha$  sont prescrites sans pour autant prendre en considération toutes les attentes des patients en termes de sécurisation de ces traitements à forte iatrogénie notamment à l'officine en milieu libéral, l'usage ambulatoire étant privilégié au bénéfice de la qualité de vie des malades.

Nous sommes confrontés à un marché en pleine expansion avec un nombre de biosimilaires devenant pléthorique pour lesquels les informations délivrées sont souvent insuffisantes ou incomplètes. Il existe très peu de formations continues spécifiques en lien avec ces pathologies et les traitements à disposition des professionnels libéraux notamment les anti-TNF $\alpha$ . Il serait probablement judicieux de les promouvoir, de les intégrer au DPC, puis de réaliser des entretiens pharmaceutiques avec ces patients voire de participer à des programmes d'éducation thérapeutique émergeant intégrant les équipes officinales.

De la genèse d'outils d'informations didactiques tels que proposés au sein de ce travail, destinés d'une part aux pharmaciens d'officine et d'autre part aux patients, naît l'espoir d'une meilleure communication entre soignant et soigné ainsi qu'une diminution de l'iatrogénie via une meilleure approche du traitement gage d'une meilleure observance. En effet, les pathologies induites par ces traitements généralement coûteux, d'usage chronique sont parfois très graves (tuberculose, pneumocystose, lymphomes etc.) et peuvent nécessiter des prises de décision thérapeutique très rapide voire des ré hospitalisations en urgence.

Par ailleurs, la sévérité des signes cliniques en particulier en cas de mauvais contrôle de la maladie et / ou de formes très sévères conduit à un handicap physique et une atteinte psychologique pouvant être extrêmement délétère pour le patient. Face à cette patientèle, il est de notre devoir de professionnel de santé d'écouter les attentes du patient, de tout mettre en œuvre pour le soulager et l'informer de manière éclairée.

Les conseils associés à nos délivrances et la surveillance de la tolérance de ce type de traitement constituent un des piliers de notre exercice gage du maintien de la confiance que les patients accordent aux équipes pharmaceutiques qu'elles soient intra hospitalières ou libérales.

## **BIBLIOGRAPHIE**

1. Inserm. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) [Internet]. 01.07.2016 [cité 08 janv 2020]. Disponible sur : <http://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/maladies-inflammatoires-chroniques-intestin-mici>
2. Académie de médecine. Place du TNF $\alpha$  et des cytokines dans la physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde. [Internet]. 27.05.2003 [cité 08 janv 2020]. Disponible sur : <http://www.academie-medecine.fr/place-du-tnf-%CE%B1-et-des-cytokines-dans-la-physiopathologie-de-la-polyarthrite-rhumatoide-perspectives-therapeutiques/>
3. Pharmacologie médicale. Anti-TNF $\alpha$ . [Internet]. 15.05.2019 [cité 12 janv 2020]. Disponible sur : <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anti-tnf-alpha>
4. *Jean Sibilia*. Tumor necrosis factor : une cible thérapeutique. EMC. [Internet]. 01.01.2002 [cité 12 janv 2020]. [Article 14-013-A-40]. Disponible sur : <https://www.em-consulte.com/article/11591/tumor-necrosis-factor-une-cible-therapeutique>
5. *Camille Lobry and Robert Weil*. Mécanismes régulateurs de la voie NF- $\kappa$ B dans les lymphocytes T. [Internet]. 15.10.2007 [cité 20 janv 2020]. Disponible sur : [http://ipubli.inserm.inist.fr/bitstream/handle/10608/6013/MS\\_2007\\_10\\_857.html](http://ipubli.inserm.inist.fr/bitstream/handle/10608/6013/MS_2007_10_857.html)
6. *Katharina Urschel, Iwona Cicha*. Laboratory of Molecular Cardiology, Department of Cardiology and Angiology, Cardiovascular Nanomedicine Unit, Section of Experimental Oncology and Nanomedicine, ENT Department, University Hospital Erlangen, Germany. [Internet]. 30.03.2015 [cité 20 janv 2020]. Disponible sur : <https://www.dovepress.com/tnf-alpha-in-the-cardiovascular-system-from-physiology-to-therapy-peer-reviewed-article-IJICMR>
7. *Mlle CHMIELEWSKI Valérie*. La trilogie de la mort. Conservatoire National des Arts et Métiers (CNAM). [Internet]. 2008 [Cité 20 janv 2020]. Disponible sur : [atctoxicologie.free.fr](http://atctoxicologie.free.fr)
8. *Gregory Fleury, Cem Gabay*. Effets secondaires des traitements biologiques. [Internet]. 2017 [Cité 20 janv 2020]. Disponible sur : <https://www.revmed.ch/RMS/2017/RMS-N-553/Effets-secondaires-des-traitements-biologiques>
9. Haute autorité de santé. Commission de la Transparence. Avis Beromun®. [Internet]. 01.10.2014 ; [Cité le 24 janvier 2020]. Disponible sur : <https://www.hassante.fr/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c1776155>
10. Ameli.fr. Fiches par pathologies [Internet]. 15.10.2020 [Cité 24 janv 2020]. Disponible sur : <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/etudes-en-sante-publique/cartographie-des-pathologies-et-des-dependances/fiches-par-pathologie/maladies-inflammatoires-ou-rares-ou-vih.php>

11. Société savante des maladies et cancers de l'appareil digestif. Maladie de Crohn. [Internet]. 2018. [Cité 24 janv 2020]. Disponible sur : <https://www.snfge.org/content/maladie-de-crohn-0>
12. *Jean-Pierre Hugot*. Rôle du gène NOD2 dans la maladie de Crohn. EMC. [Internet]. 2008. [Cité 24 janv 2020]. Doi : GCB-01-2002-26-1-0399-8320-101019-ART1. Disponible sur : <https://www.em-consulte.com/article/98901/role-du-gene-nod2-dans-la-maladie-de-crohn>
13. VIDAL – Maladie de Crohn - Prise en charge [Internet]. 2020 [Cité 28 mars 2020]. Disponible sur: [https://www.vidal.fr/recommandations/3751/crohn\\_maladie\\_de/prise\\_en\\_charge/](https://www.vidal.fr/recommandations/3751/crohn_maladie_de/prise_en_charge/)
14. *H. Sokol, C. Landman, P. Seksik, L. Berard, M. Montil, et al.* Transplantation de microbiote fécal dans la maladie de Crohn : une étude pilote randomisée, simple aveugle, contre placebo. [Internet]. [Cité 28 mars 2020]. CO.11. Disponible sur : <https://www.snfge.org/content/transplantation-de-microbiote-fecal-dans-la-maladie-de-crohn-une-etude-pilote-randomisee>
15. Dr François Pigot (Talence). Société Nationale Française de Colo-Proctologie. [Internet]. Juin 2013 [Cité 28 mars 2020]. Disponible sur : <https://www.snfcp.org/informations-maladies/maladie-de-crohn-rch/la-rectocolite-hemorragique/>
16. VIDAL – Rectocolite hémorragique- Prise en charge [Internet]. 2020 [Cité 28 mars 2020]. Disponible sur: [https://www.vidal.fr/recommandations/4021/rectocolite\\_hemorragique/prise\\_en\\_charge/](https://www.vidal.fr/recommandations/4021/rectocolite_hemorragique/prise_en_charge/)
17. VIDAL – Spondylarthrite ankylosante- Prise en charge [Internet]. 2020 [Cité 28 mars 2020]. Disponible sur: [https://www.vidal.fr/recommandations/1777/spondylarthrite\\_ankylosante/prise\\_en\\_charge/](https://www.vidal.fr/recommandations/1777/spondylarthrite_ankylosante/prise_en_charge/)
18. France psoriasis. Les formes et localisations du psoriasis. [Internet]. 2016 [Cité 28 mars 2020]. Disponible sur : <https://francepsoriasis.org/la-maladie/comprendre/psoriasis/formes-et-localisations-du-psoriasis/>
19. Inserm. Psoriasis. [Internet]. 2014 [Cité 28 mars 2020]. Disponible sur : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/psoriasis>
20. VIDAL – Psoriasis en plaques- Prise en charge [Internet]. 2020 [Cité 28 mars 2020]. Disponible sur: [https://www.vidal.fr/recommandations/1625/psoriasis\\_en\\_plaques\\_de\\_l\\_adulte/prise\\_en\\_charge/](https://www.vidal.fr/recommandations/1625/psoriasis_en_plaques_de_l_adulte/prise_en_charge/)
21. VIDAL – Polyarthrite rhumatoïde- Prise en charge [Internet]. 2020 [Cité 28 mars 2020]. Disponible sur: [https://www.vidal.fr/recommandations/1481/polyarthrite\\_rhumatoide/prise\\_en\\_charge/](https://www.vidal.fr/recommandations/1481/polyarthrite_rhumatoide/prise_en_charge/)

22. Pharmacologie médicale. Les anti-TNF $\alpha$ . [Internet]. 2019 [Cité 15 avril 2020]. Disponible sur : <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anti-tnf-alpha>
23. *Hervé Watier*. « Biothérapies, immunothérapies, thérapies ciblées, biomédicaments...De quoi faut-il parler ? » Faculté de médecine de Tours. [Internet]. 2014 [Cité 15 avril 2020]. Disponible sur : [https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full\\_html/2014/06/medsci20143005p567/medsci20143005p567.html](https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full_html/2014/06/medsci20143005p567/medsci20143005p567.html)
24. Code de la santé publique - Article L5111-1. Code de la santé publique. [Internet]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGIARTI000006689867/2007-02-27/>
25. ANSM. Les médicaments biosimilaires. [Internet]. 2020 [Cité 15 avril 2020]. Disponible sur : [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-biosimilaires/Les-medicaments-biosimilaires/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-biosimilaires/Les-medicaments-biosimilaires/(offset)/0)
26. Source : analyse de vente des médicaments en France de l'ANSM. [Internet] 2019 [Cité 15 avril 2020]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/Mediatheque/Publications/Rapports-Syntheses-Medicaments>
27. Investir-Le Journal des Finances N°2195. [Internet]. 2016 [Cité 15 avril 2020]. Disponible sur : [www.bordier.fr](http://www.bordier.fr)
28. Valette L. Les anti-TNF: création et mise en place d'un entretien pharmaceutique à l'officine [Internet] [Thèse de pharmacie]. [Caen, France]: Université Caen-Normandie; 2018 [cité 15 avril 2020]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01952987>
29. Source : Université de Parme. Italie - Unité de Recherche en Immunologie Expérimentale et Clinique.
30. *J. Scheen*. Nomenclature internationale des différents types d'anticorps monoclonaux. Département de médecine - CHU de Liège. [Internet] 2009 [Cité 16 avril 2020]. Disponible sur : [orbi.uliege.be](http://orbi.uliege.be).
31. P. Bauerfeind C. Beglinger J. Beltinger C. Braegger F et al. Infliximab - Recommandations pratiques pour le traitement de la maladie de Crohn. [Internet]. 2006 [Cité 16 avril 2020]. Disponible sur : <https://www.revmed.ch/RMS/2006/RMS-74/31352>
32. Collège nationale de pharmacologie médicale. Les anti-TNF $\alpha$ . [Internet]. 2019. [Cité 16 avril 2020]. Disponible sur : <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anti-tnf-alpha>
33. *Hervé Watier* - professeur des Universités - Praticien Hospitalier en Immunologie, CHRU. Technique de l'hybridome. Université de Tours. [Internet]. [Cité 16 avril 2020]. Disponible sur : [mabimprove.univ-tours.fr](http://mabimprove.univ-tours.fr)
34. *Hoffmann*. La Roche Ltd. Comment produit-on les anticorps monoclonaux ? [Internet] 2016 [Cité 20 avril 2020]. Disponible sur : [professionnels.roche.fr](http://professionnels.roche.fr)

35. Source: association française de formation médicale continue en hépato-gastro-entérologie – 2018.
36. RD biotech. Production d'anticorps monoclonaux (murins, humanisés, chimériques, de rat). [Internet]. [Cité 20 avril 2020]. Disponible sur : [https://www.rd-biotech.com/anticorps\\_fr.html](https://www.rd-biotech.com/anticorps_fr.html)
37. Base de données publiques des médicaments. Résumé caractéristiques produit Humira®. [Internet]. 2006 [Cité 11 mai 2020]. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=63364686>
38. *Petitcollin A.* Pharmacocinétique et relation concentration-effet des anti-TNF dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin [Internet] [Thèse de doctorat]. [Rennes, France]. Université Bretagne-Loire. 2020 [Cité 11 mai 2020]. Disponible sur: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-02733194>
39. *D. Guellec, A. Saraux.* Impact of pharmacokinetic and pharmacodynamics knowledge of biological agents on the management of inflammatory arthritis. [Internet]. 2015 [Cité 11 mai 2020]. Disponible sur : <https://docplayer.fr/147843005-Impact-of-pharmacokinetic-and-pharmacodynamic-knowledge-of-biological-agents-on-the-management-of-inflammatory-arthritis.html>
40. *Gilles Paintaud.* Pharmacocinétique des anticorps monoclonaux. Université François Rabelais de Tours, « Génétique, immunothérapie, chimie et cancer », France. [Internet]. 2009 [Cité 11 mai 2020]. Disponible sur : [https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full\\_html/2009/12/medsci20092512p1057/medsci20092512p1057.html](https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full_html/2009/12/medsci20092512p1057/medsci20092512p1057.html)
41. ANSM. Lettre aux prescripteurs. Risque accru d'infections graves et de neutropénies chez les patients traités simultanément par Kineret® (anakinra) et Enbrel® (etanercept). [Internet]. 2003 [Cité 11 mai 2020]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/S-informer/Communiqués-Communiqués-Points-presse/Risque-accru-d-infections-graves-et-de-neutropenies-chez-les-patients-traites-simultanement-par-Kineret-R-anakinra-et-Enbrel-R-etanercept>
42. *D. Wendling, B. Combe.* Biotherapies in RA: prescription and management in clinical practice. La Lettre du Rhumatologue - n° 299 [Internet]. 2004 [Cité 16 mai 2020]. Disponible sur : [www.edimark.fr](http://www.edimark.fr)
43. Source : Club de Réflexion des Cabinets et Groupes d'Hépatogastroentérologie.
44. Code de la santé publique - Article L5121-1. Code de la santé publique. [Internet]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGIARTI000037950971/2019-01-01/>
45. ANSM. Les médicaments biosimilaires. [Internet]. 2020 [Cité 16 mai 2020]. Disponible sur : [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-biosimilaires/Les-medicaments-biosimilaires/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-biosimilaires/Les-medicaments-biosimilaires/(offset)/0)
46. Agence fédérales des médicaments et produits de santé. Le triangle noir inversé pour les médicaments soumis à une surveillance supplémentaire. [Internet]. 2011 [Cité 16 mai 2020]. Disponible sur :

[https://www.afmps.be/fr/v\\_le\\_triangle\\_noir\\_inverse\\_pour\\_les\\_medicaments\\_soumis\\_a\\_une\\_surveillance\\_supplementaire](https://www.afmps.be/fr/v_le_triangle_noir_inverse_pour_les_medicaments_soumis_a_une_surveillance_supplementaire)

47. La loi de financement de la Sécurité sociale. [Internet]. 2020. [Cité 02 octobre 2020]. Disponible sur : [http://www.assembleenationale.fr/dyn/15/textes/l15b3397\\_projet-loi#](http://www.assembleenationale.fr/dyn/15/textes/l15b3397_projet-loi#)

48. Amundi asset management. Conférence de l'ECCO (European Crohn's and Colitis Organisation). [Internet]. 2016 [Cité 20 mai 2020].

49. *Florence Thesmar*. Les médicaments biosimilaires en France à l'horizon 2020 : Enjeux et perspectives d'un marché stratégique [Internet]. Les Echos Études. 2017 [Cité 20 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.lesechos-etudes.fr/etudes/pharmacie-sante/biosimilaires/>

50. Meddispar - Accueil [Internet]. [Cité 20 mai 2020]. Disponible sur: <http://www.meddispar.fr/>

51. ANSM. 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. [Internet]. 2019 [Cité 22 mai 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>

52. *T Bongartz AJ Sutton MJ Sweeting I Buchan EL Matteson V. Montori*. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: Systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. [Internet] JAMA 2006 (Pubmed). [Cité 22 mai 2020]. Disponible sur : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16705109/>

53. *Gomez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD*. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. Arthritis [Internet]. Rheum – 2003 [Cité 22 mai 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12905464/>

54. *Wallis RS, Broder MS, Wong JY, Hanson ME, Beenhouwer DO*. Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonists. Clin Infect Dis [Internet]. 2004 [Cité 28 mai 2020]. Disponible sur : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15127338/>

55. Ben Slama Aida, Ben Ameer Wafa, Agar Khaled, Jaziri Hanen, Elleuch Nour, Hammami Aya, et al. P398 - Efficacité du bilan tuberculeux pré anti TNF alpha chez les patients porteurs de MICI dans un pays endémique. P398. [Internet]. [Cité 28 mai 2020]. Disponible sur : <https://www.snfge.org/content/efficacite-du-bilan-tuberculeux-pre-anti-tnf-al>

56. *J Hepatol*. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. [Internet]. 2012 [Cité 28 mai 2020]. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2012.02.010>
57. Karen H. Costenbader, MD, MPH; Roberta Glass, MS; Jing Cui, MD, PhD; et al Nancy Shadick, MD, MPH. Risk of Serious Infections and Malignancies With Anti-TNF Antibody Therapy in Rheumatoid Arthritis. *JAMA*. 296(18):2201-2204. doi:10.1001/jama.296.18.2201-a. [Internet]. 2006 [Cité 02 juin 2020]. Disponible sur : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17090761/>
58. N. Nicolas, X. Mariette, F. Tubach, C. Michelet, P. Dellamonica, O. Lortholary, D. Salmon. COL2-04 Risque d'infections opportunistes (IO) sous traitement par anti TNF : résultats finaux des 3 ans de surveillance de l'observatoire RATIO - Inserm U 293 Paris, France. [Internet]. 22/06/09 [Cité 02 juin 2020]. Disponible sur : <https://www.em-consulte.com/article/219774/col2-04-risque-dinfections-opportunistes-io-sous-t>
59. InVS. Infections à pneumocoque [Internet]. 2017 [Cité 02 juin 2020].
60. Kimberly M. Shea, John Edelsberg, Derek Weycker, Raymond A. Farkouh, David R. Strutton, Stephen I. Pelton - Open Forum Infectious Diseases, Volume 1, Issue 1. Rates of Pneumococcal Disease in Adults With Chronic Medical Conditions. [Internet]. 2014 [Cité 02 juin 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25734097/>
61. HCSP. Infections à pneumocoque : recommandations vaccinales pour les adultes. [Internet]. 2017 [Cité 08 juin 2020]. Disponible sur : <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=614>
62. ANSM. Communiqué de presse. Insuffisance cardiaque congestive sous infliximab. [Internet]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/S-informer/Communiqués-Communiqués-Points presse/REMICADE-R-infliximab-Insuffisance-cardiaque-congestive>
63. ES Chung KH Lo AA Fasanmade JT. Willerson. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: Results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. [Internet]. 2003 [Cité 08 juin 2020]. Disponible sur : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12796126/>
64. Ali Zinebi, 1, & Youssef Akhouad, 2 Adil Rkiouak, 2 Ahmed Reggad, 2 Zohour Kasmy, 2 Mostafa Boudlal, 2 Monsef Rabhi et al. Neuropathie périphérique sous Infliximab. [Internet]. 2016 [Cité 12 juin 2020]. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5267783/>
65. Magali Lemaitre, PhD1; Julien Kirchengesner, MD, MSc1,2,3; Annie Rudnichi, MD1; et al Fabrice Carrat, MD, PhD2,4; Mahmoud Zureik, MD, PhD1; Franck Carbonnel, MD, PhD5; Rosemary Dray-Spira, MD, PhD1- Author Affiliations Article Information. Association Between Use of Thiopurines or Tumor Necrosis Factor Antagonists Alone or in Combination and Risk of Lymphoma in Patients With Inflammatory Bowel

Disease - n - JAMA. 318(17):1679-1686. doi:10.1001/jama.2017.16071. [Internet]. 2017 [Cité 12 juin 2020]. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5818785/>

66. ANSM. Lettre aux professionnels de santé. Infections lymphomes et traitement anti-TNF $\alpha$ . [Internet]. Disponible sur : [https://www.anism.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Infections-lymphomes-et-traitement-anti-TNF-alpha/\(language\)/fre-FR](https://www.anism.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Infections-lymphomes-et-traitement-anti-TNF-alpha/(language)/fre-FR).

67. Sverre Söderlund 1 , Fredrik Granath, Olle Broström, Per Karlén, Robert Löfberg, Anders Ekblom, Johan Askling - Affiliation PMID: 20167217 DOI: 10.1053/j.gastro. Inflammatory bowel disease confers a lower risk of colorectal cancer to females than to males. [Internet]. 2007 [Cité 17 juin 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20167217/>

68. Chakravarty EF, Michaud K, Wolfe F. Skin cancer, rheumatoid arthritis, and tumor necrosis factor inhibitors. J Rheumatol 32:2130-5. [Internet]. 2005 [Cité 17 juin 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16265690/>

69. Xavier Mariette 1 , Marco Matucci-Cerinic, Karel Pavelka, Peter Taylor, Ronald van Vollenhoven, Rebecca Heatley et al. Malignancies associated with tumour necrosis factor inhibitors in registries and prospective observational studies: a systematic review and meta-analysis. [Internet]. 2011 [Cité 17 juin 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21885875/>

70. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, et al. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. JAMA 2006;295:2275-85. Erratum in: JAMA. 295:2482. [Internet]. 2006 [Cité 10 juillet 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16705109/>

71. Ori Elkayam 1 , Dan Caspi, Tatiana Reitblatt, Darlene Charboneau, Jeffrey B Rubins. The effect of tumor necrosis factor blockade on the response to pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. [Internet]. 2003 [Cité 10 juillet 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14978666/>

72. Jeffrey L Kaine 1 , Alan J Kivitz, Charles Birbara, Allison Y Luo. Immune responses following administration of influenza and pneumococcal vaccines to patients with rheumatoid arthritis receiving adalimumab. [Internet]. 2007 [Cité 10 juillet 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17304653/>

73. VIDAL. Fertilité/allaitement/grossesse. Remicade®. [Internet]. Disponible sur : [https://www.vidal.fr/Medicament/remicade-14286-fertilite\\_grossesse\\_allaitement.htm](https://www.vidal.fr/Medicament/remicade-14286-fertilite_grossesse_allaitement.htm)

74. Source: RCP Infliximab. [Internet]

75. Mahadevan U, Martin C, Sandler RS, et al. PIANO: a 1000 patient prospective registry of pregnancy outcomes in women with IBD exposed to immunomodulators and biologic therapy. Gastroenterology. [Internet]. 2012 [Cité 23 juillet 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4836574/>

76. CRAT. Adalimumab - Grossesse et allaitement. [Internet]. 2018. Disponible sur : [https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id\\_article=430](https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=430).

77. *Baert F, Noman M, Vermeire S, et al.* Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N. Engl J Med* 2003;348:601-8. [Internet]. 2003 [Cité 03 août 2020]. Disponible sur : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12584368/>

78. *Marie-Aleth Richard.* Service de Dermatologie, Hôpital de la Timone. Etude Metho-Bio. Mesurer l'intérêt de l'association d'une faible dose de Méthotrexate (MTX) à un anti TNF alpha. [Internet]. 2019 [Cité 03 août 2020]. Disponible sur: <http://grpso.org/grpso-etude.php?id=9>.

79. *Henri Mathieu.* Points d'actualité sur les biothérapies ciblant le facteur TNF-[alpha] en 2013 : conseils du pharmacien d'officine aux patients [Internet] [Thèse de pharmacie]. Université de Lorraine. 2018 [Cité 03 août 2020]. Disponible sur: <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-0173367>

80. Emmanuel Spitz. Mise en place de l'évaluation d'un programme d'éducation thérapeutique de patient présentant un rhumatisme inflammatoire sous biothérapie : programme de rhumatologie du CHU de Nancy. [Internet]. [Thèse de médecine]. Université de Lorraine. 2018 [Cité 03 août 2020]. Disponible sur : <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01731653>

## ANNEXE 1 : Check-list officinale

### Check-list officinale au service des patients traités par anti-TNF $\alpha$

#### Injections à domicile

S'assurer de la bonne compréhension de l'ensemble des étapes d'injection (sortie du réfrigérateur au préalable, désinfection des mains et de la zone à piquer, faire un angle de 45° par rapport à la surface de la peau, injecter à distance d'au moins 3 cm par rapport à la dernière injection...).



#### Conservation & voyage

Insister sur l'importance d'une conservation du médicament entre -2 et -8°C et l'utilisation pour le transport une glacière réfrigérée notamment en avion (bagage à mains).



En cas de voyage à l'étranger, rappeler la nécessité d'une traduction de l'ordonnance en anglais et les documents d'autorisation.



Vérifier qu'il s'agisse d'un pays exempt de fièvre jaune car la vaccination n'est pas possible sous traitement.



#### Prévention des risques



Vérifier la bonne compréhension du risque infectieux par le patient (symptômes tuberculeux, symptômes d'insuffisance cardiaque...)



Insister sur l'obligation de prévenir son médecin rapidement en cas de symptôme anormal.



Promouvoir l'importance de signaler son traitement à chaque professionnel de santé (dentiste, infirmière...). Une antibioprophylaxie peut être nécessaire.



Rappeler au patient l'importance de signaler le moindre effet indésirable ou changement d'efficacité.



#### Grossesse et allaitement



En cas de grossesse ou de désir, prévenir le praticien référent afin d'évaluer la balance bénéfique/risque.



Les anti-TNF ne sont pas tératogènes mais un possible risque d'immunosuppression chez le nouveau-né n'est pas écarté.



Les données concernant l'allaitement sont rassurantes, selon le CRAT.

#### Première délivrance et renouvellements

Vérifier qu'il s'agisse d'une ordonnance d'exception à prescription initiale hospitalière réservée à certains spécialistes (dermatologue, gastro-entérologue...)



Aborder avec le patient la mise à jour de ses vaccinations et l'impossibilité de vaccination par des vaccins vivants. Le vaccin anti-pneumococcique et le vaccin anti-grippal sont recommandés



Vérifier si le patient maîtrise le fonctionnement du stylo ou de la seringue.



En cas de renouvellement par le médecin traitant, toujours penser à vérifier la prescription initiale hospitalière. Depuis 2019, il n'y a plus l'obligation de prescription annuelle à l'hôpital pour les 5 biothérapies anti-TNF, un spécialiste de ville peut prendre le relai.



Porter à la connaissance du patient l'importance d'anticiper la commande de son médicament au moins 48 heures avant la date prévue d'injection.



Promouvoir le port systématique d'une carte de surveillance avec les éléments en rapport avec le traitement (spécialité, dosage, médecin etc.)



#### Effets secondaires fréquents (>10%)

Érythème localisé au niveau du site d'injection, maux de tête, nausées/vomissements, douleurs abdominales, bronchite sinusite, perte de cheveux, prise de poids etc.



#### Signaux d'alarme

Devant tout signe d'infection respiratoire/cutanée/ORL, vision trouble, fourmillements, arythmie etc, une consultation d'urgence doit être réalisée.



#### Contre-indication et interactions

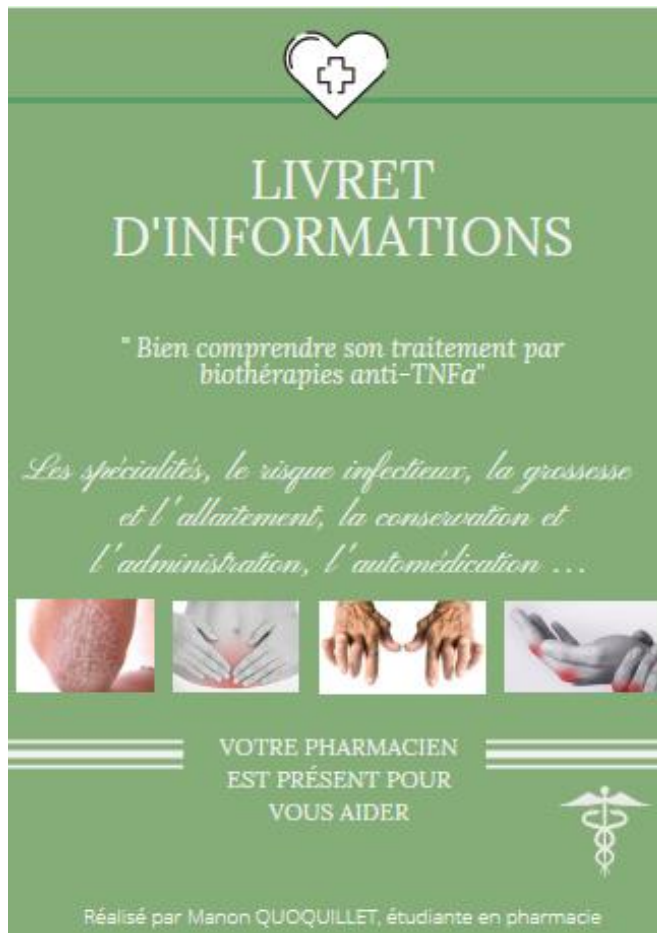
Contre-indiqué si insuffisance cardiaque modérée à sévère, infection grave ou atteinte démyélinisante.



Interactions médicamenteuses rares au vu de l'origine protéique.



## ANNEXE 2 : Livret d'informations patientèle



### LES BIOTHÉRAPIES ANTI-TNF $\alpha$

#### Pour qui ? Pourquoi ?

Les biothérapies anti-TNF $\alpha$  sont nombreuses et peuvent soigner différentes maladies inflammatoires comme la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn, la rectocolite hémorragique, le psoriasis ...

```
graph TD; A[Augmentation TNFα] --> B["Inflammation des tissus (articulations, intestin, peau ...)"]; B --> C["Altération des tissus avec augmentation des crises inflammatoires"]; D["Utilisation des anticorps anti-TNFα"] --> E["Diminution des symptômes et contrôle de l'évolution de la maladie"]; A -.-> D;
```

The diagram illustrates the process of TNF $\alpha$  and its treatment. It starts with "Augmentation TNF $\alpha$ ", which leads to "Inflammation des tissus (articulations, intestin, peau ...)". This inflammation results in "Altération des tissus avec augmentation des crises inflammatoires". The use of "Utilisation des anticorps anti-TNF $\alpha$ " leads to a "Diminution des symptômes et contrôle de l'évolution de la maladie". A feedback loop arrow connects the use of anti-TNF $\alpha$  antibodies back to the initial TNF $\alpha$  augmentation.

Le TNF $\alpha$  est une molécule naturellement présente dans notre corps qui permet de réguler l'inflammation et notre système immunitaire.

Ces médicaments présentent de nombreux avantages mais également des inconvénients qu'il convient de connaître afin de vivre en harmonie avec son traitement.

## LES BIOTHÉRAPIES ANTI-TNF $\alpha$

### Les différentes spécialités

Il s'agit de différents anticorps ayant pour objectif de fixer le TNF $\alpha$  en surplus et ainsi réduire l'inflammation :

- Etanercept (ENBREL $\text{\textcircled{R}}$ ) et ses biosimilaires : BENEPALI $\text{\textcircled{R}}$ , ERELZI $\text{\textcircled{R}}$ , LIFMIOR $\text{\textcircled{R}}$
- Infliximab (REMICADE $\text{\textcircled{R}}$ ) et ses biosimilaires : REMSIMA $\text{\textcircled{R}}$ , INFLECTRA $\text{\textcircled{R}}$ , FLIXABI $\text{\textcircled{R}}$ , ZESSLY $\text{\textcircled{R}}$
- Adalimumab (HUMIRA $\text{\textcircled{R}}$ ) et ses biosimilaires : AMGEVITA $\text{\textcircled{R}}$ , HULIO $\text{\textcircled{R}}$ , HYRIMOZ $\text{\textcircled{R}}$ , HEFYA $\text{\textcircled{R}}$ , IMRALDI $\text{\textcircled{R}}$ , SOLYMBIC $\text{\textcircled{R}}$ 
  - Golimumab (SIMPONI $\text{\textcircled{R}}$ )
  - Certolizumab (CIMZIA $\text{\textcircled{R}}$ )

### Qu'est-ce qu'un biosimilaire ?

Un biosimilaire est un médicament de même composition et de même forme pharmaceutique que le médicament de référence. Le médecin peut directement prescrire un biosimilaire afin de diminuer le coût de prise en charge annuel.

Les biosimilaires ont des coûts plus faibles que les médicaments de référence car le développement et les études cliniques ont déjà été réalisés.

**En France, plus de 126 500 patients ont été traités par un anti TNF $\alpha$  en France en 2018 dont plus de 60% avec un biosimilaire lorsqu'il existe.**

## LES BIOTHÉRAPIES ANTI-TNF $\alpha$

### Le risque infectieux

#### Quelles précautions puis-je prendre ?

- Si je rencontre un enfant qui est malade et que je ne garde pas mes distances, je suis plus susceptible d'attraper la même maladie que lui et d'avoir une forme sévère.
- Si je dois aller chez le dentiste, je dois prévenir le dentiste que je suis sous ce traitement car je vais avoir des antibiotiques en prévention d'une infection.
- Si je dois faire des vaccins, je dois savoir qu'il y en a qui me sont interdits sous ce traitement (vaccins vivants) alors que d'autres me sont conseillés (grippe tous les ans, tétanos tous les 10 ans et pneumocoque tous les 5 ans) car ils sont "tués".
  - Penser à s'y prendre à l'avance pour demander une traduction de l'ordonnance en anglais ainsi que les documents d'autorisation.
  - Vérifier si le pays est endémique de fièvre jaune car il n'est pas possible de faire le vaccin.
  - Anticiper la commande du traitement à la pharmacie ainsi que du moyen de transport : glacière réfrigérée en bagage à mains.
  - Faire attention à la nourriture et à l'eau de boisson dans certains pays afin d'éviter une infection quelconque.



**Votre pharmacien peut vous conseiller sur votre traitement, n'hésitez pas à lui demander des informations !**



## LES BIOTHÉRAPIES ANTI-TNF $\alpha$

### La grossesse et l'allaitement

#### LA GROSSESSE



Malgré l'importance d'utilisation des biothérapies, il existe très peu d'études cliniques sur l'utilisation en cours de grossesse.

Il n'y a pas de risque tératogène démontré chez l'Homme à ce jour, ni chez l'animal.

Il est recommandé d'avoir une contraception efficace pendant l'intégralité du traitement et jusqu'à 6 mois après l'arrêt.

En cas de grossesse sous traitement malgré les précautions, il faut avertir le médecin spécialiste afin de réaliser les examens pour un contrôle adapté de la grossesse.

#### L'ALLAITEMENT

Les laboratoires produisant les biothérapies préconisent une absence d'allaitement pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après à cause du passage au niveau du lait maternel.

L'ensemble des systèmes de santé sont en accord sur le fait qu'il existe un risque d'immunodépression chez l'enfant pouvant entraîner des infections sévères notamment suite à l'administration de vaccins chez le nouveau-né.



→ **La grossesse et l'allaitement ne sont pas recommandés**

## LES BIOTHÉRAPIES ANTI-TNF $\alpha$

### Le risque infectieux

#### Pourquoi suis-je plus sensible aux infections?

En diminuant les quantités de TNF $\alpha$ , l'inflammation diminue mais l'immunité aussi. En effet, cette molécule joue un rôle clé dans le système immunitaire qui est le système de défense contre les bactéries, virus, champignons... Une personne qui n'est pas sous traitement verra son système immunitaire réagir activement tandis qu'un patient sous traitement présente des défenses beaucoup plus faibles donc une sensibilité aux infections accrue !



Ceci explique l'ensemble des précautions et examens qui ont été nécessaires avant la mise en place du traitement : bilan sanguin complet, dosage d'anticorps contre de nombreux virus, contre une éventuelle maladie auto-immune ...



**Au moindre symptôme anormal, il est important de prendre rendez-vous avec le médecin qui évaluera le risque et décidera d'arrêter ou non les injections tant que l'infection n'est pas traitée.**



## LES BIOTHÉRAPIES ANTI-TNF $\alpha$

### La tuberculose

#### Pourquoi dois-je être vigilant ?

Il s'agit d'une maladie transmise par une bactérie qui peut prendre plusieurs formes dont la forme pulmonaire qui est la plus fréquente.

La bactérie, une fois dans le corps, peut rester à l'état de repos et ne pas provoquer de symptômes tout en restant vivante. Il y a un équilibre qui se crée entre le système immunitaire et la bactérie.

La personne infectée n'est pas malade, ne présente aucun symptôme et n'est pas contagieuse.

Le traitement par anti-TNF $\alpha$  expose à un risque élevé de réactivation d'une tuberculose même lors de la mise en place d'un traitement préventif par antibiotiques.

Il est donc nécessaire de faire les examens nécessaires avant la mise en place du traitement (radiographie, tubertest, ...) mais aussi de connaître les signes évocateurs d'une tuberculose sous sa forme maladie : **toux prolongée, fièvre, sueurs nocturnes, amaigrissement, essoufflement, douleurs à la poitrine ...**

**Restez-vigilant en cas d'apparition d'un de ces signes afin de mettre en place un traitement efficace et stopper vos injections !**



## LES BIOTHÉRAPIES ANTI-TNF $\alpha$

### Intervention chirurgicale

#### Que faire en cas de chirurgie programmée ?

A chaque intervention chirurgicale, il est nécessaire de rappeler au médecin votre traitement. La conduite à tenir peut différer selon le type d'intervention et notamment selon le risque infectieux lié à l'intervention.

Le traitement pourra être arrêté plusieurs semaines avant l'intervention dans le but de minimiser les risques.

Une antibiothérapie préventive pourra également être nécessaire.

Le traitement sera repris avec accord du spécialiste lorsque l'absence d'infection sera vérifiée et la cicatrisation terminée.

#### Et en cas d'intervention d'urgence ?

Il est primordial d'avoir avec vous votre carte indiquant le traitement par anti-TNF $\alpha$  (nom, date d'initiation du traitement, posologie, coordonnées de votre spécialiste...). Le spécialiste sera contacté afin d'organiser la reprise du traitement suite à la chirurgie.

Une antibiothérapie avec un antibiotique à spectre large sera également mise en place afin de lutter contre une éventuelle infection.



## LES BIOTHÉRAPIES ANTI-TNF $\alpha$

### L'automédication

L'automédication peut être possible lorsque le pharmacien et vous-même avez écarté toute cause infectieuse aux symptômes. Chaque prise de médicament doit d'abord être rapportée à votre pharmacien afin qu'il contrôle l'absence d'un épisode infectieux et l'absence de nécessité de consultation médicale.

Le risque d'interaction médicamenteuse est très faible car ce sont des anticorps, ils sont donc éliminés par la voie naturelle d'élimination des immunoglobulines physiologiques.

En revanche, il faudra être particulièrement vigilant quant au sur-risque infectieux notamment avec l'association d'anti-inflammatoires en vente libre.



Le fait de diminuer une molécule comme le TNF $\alpha$  qui a de nombreux rôles physiologiques expose à certains risques que le médecin anticipe, il est important de lui parler de l'ensemble des médicaments que vous souhaitez prendre.

**Le pharmacien est également présent pour vous renseigner par rapport à l'automédication sous traitement.**



## LES BIOTHÉRAPIES ANTI-TNF $\alpha$

### Les injections à domicile

#### Comment dois-je faire ?

1. Vérifier l'intégrité de l'emballage et du matériel ainsi que l'absence d'humidité relevant d'une mauvaise conservation.
2. Sortir du réfrigérateur le médicament quelques minutes avant car la sensation de froid peut-être douloureuse.
3. Surveiller que le liquide soit bien limpide et incolore.
4. Réaliser une asepsie rigoureuse du plan de travail et des mains.
5. Se souvenir que l'injection doit se faire à un endroit distant d'au moins 3 cm par rapport à la dernière injection (abdomen, cuisses ...).
6. Utiliser une compresse alcoolique pour désinfecter l'endroit de la piqûre avant l'injection et après l'injection.
7. Injecter lentement le produit afin de ne pas me faire mal lors du passage dans le tissu avec un angle de 45°.
8. Faire très attention à jeter le matériel dans la poubelle de déchets à risque infectieux fournie par la pharmacie.



## LES BIOTHÉRAPIES ANTI-TNF $\alpha$

### Les injections à domicile

#### La conservation et le transport

A conserver au réfrigérateur entre -2 et -8°C dans l'emballage d'origine.

Pour le transport, toujours utiliser une glacière réfrigérée avec éventuellement des plaques réfrigérées. Il ne faut pas de contact direct avec la boîte au risque de déstabiliser la molécule.

Il ne faut jamais congeler le traitement !

Lorsque la chaîne du froid n'a pas été respectée, il convient d'appeler le service d'information médicale du laboratoire commercialisant le produit (sur la notice) afin de connaître la marche à suivre.

En cas d'oubli, l'injection doit être réalisée au plus tôt, ensuite il faudra prendre la dose suivante à la date qui avait été initialement prévue avec le médecin.



## LES BIOTHÉRAPIES ANTI-TNF $\alpha$

### Vivre avec son traitement

Être sous traitement anti-TNF $\alpha$  ne doit pas modifier complètement votre vie quotidienne. Il est recommandé de trouver des outils et méthodes permettant de vous organiser au mieux afin de vivre normalement.

Les maladies inflammatoires sont des maladies chroniques ayant souvent un impact sur la qualité de vie important, il est primordial de parler de vos éventuelles difficultés ou questionnements.

Votre médecin, votre pharmacien, votre infirmière ... vous suivent régulièrement et peuvent vous accompagner dans votre traitement. Ils forment un réseau de soin spécialement conçu pour vous aider.

Il est important pour vous de toujours conserver avec vous votre carte de surveillance patient avec toutes les informations nécessaires concernant votre traitement afin d'optimiser au mieux votre prise en charge.

**CARTE DE  
SURVEILLANCE**  
DESTINÉE AU PATIENT



Réalisé par Manon QUOQUILLET, étudiante en pharmacie

**Vu, le Président du jury,**

Signature ⇨

Jean-Michel ROBERT

**Vu, le Directeur de thèse,**

Signature ⇨

Patrick THOMARE

**Vu, le Directeur de l'UFR,**

---

**Nom - Prénoms : QUOQUILLET Manon, Pauline, Marie**

**Titre de la thèse :**

Optimisation de la délivrance officinale des thérapeutiques anti-TNF $\alpha$  par le développement d'outils pharmaceutiques adaptés.

---

**Résumé de la thèse :**

Les anti-TNF $\alpha$  sont des biomédicaments utilisés dans le traitement de pathologies inflammatoires chroniques telles que le psoriasis, la maladie de Crohn ou encore la polyarthrite rhumatoïde.

Plusieurs sont actuellement disponibles en pharmacie de ville avec notamment les anticorps monoclonaux tels que l'adalimumab, du certolizumab pegol et du golimumab, ou de l'étanercept, une protéine de fusion.

Ces traitements demandent un suivi attentif au vu des risques associés et des nombreux effets indésirables possibles. L'objectif de ces outils est d'intégrer à part entière le pharmacien dans le parcours de soin et de proposer des informations explicites aux patients visant à améliorer leur prise en charge globale.

---

**MOTS CLÉS**

**ANTI-TNF $\alpha$ , BIOMÉDICAMENTS, ANTICORPS MONOCLONAUX, OUTILS, IATROGENIE, OBSERVANCE**

---

**JURY**

**PRÉSIDENT : Mr Jean-Michel ROBERT**

**PU de Chimie Thérapeutique - Faculté de Pharmacie de Nantes**

**ASSESEURS : Mr Patrick THOMARE**

**MAST-PH - Pharmacie Clinique Oncologique - Hôtel-Dieu**

---

**Adresse de l'auteur : 16, rue François Brillaud 85610 CUGAND**