

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Soutenue publiquement le 28 septembre 2018

Par Mlle Fontaine Margaux

**Conformément aux dispositions du Décret du 10 septembre 1990
tient lieu de**

THESE EN VUE DU DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Titre

**Les biothérapies anti-inflammatoires à l'officine : Niveau de formation et
d'information des pharmaciens des Hauts-de-France.**

Membres du jury :

Président : M. Thierry Dine,
Professeur de pharmacie clinique, Université de Lille 2

Conseillers de thèse : M. Christophe Carnoy et M. Benjamin Bertin
Maîtres de conférences en immunologie, Université de Lille

Assesseur(s) : Mme. Claire Pinçon
Maître de conférences en biomathématiques, Université de Lille

Membre extérieur : Mme Chloé Rousseliere
Pharmacien hospitalier, CHU Lille



Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	EI Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie

Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOIT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie

M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie

Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

REMERCIEMENTS

Au professeur Thierry Dine,

Je tiens à vous remercier pour la confiance que vous m'avez témoignée en décidant de présider ma thèse.

À mes maîtres de thèse, Monsieur Christophe Carnoy et Monsieur Benjamin Bertin,

Je vous remercie de m'avoir accompagnée du début à la fin et de rendre aujourd'hui ce projet de thèse concret. Merci pour votre disponibilité et votre bonne humeur, cela a été un plaisir de travailler avec vous sur ce sujet. J'espère que nous serons amenés à nouveau à travailler ensemble sur un futur projet.

À Madame Claire Pinçon,

Merci d'avoir apporté votre aide dans la réalisation de cette étude et d'assister à son achèvement.

À Madame Chloé Rousselière,

Merci d'avoir porté un intérêt particulier à mon sujet de thèse, d'avoir accepté de faire partie de ce jury et de m'intégrer à la discussion qui nous réunira prochainement lors de la réunion de l'APHNEP.

A Monsieur Pierre Desrumaux, président-fondateur de la fondation DigestScience,

Je vous remercie de m'avoir accueillie dans votre service de gastro-entérologie à l'hôpital Huriez du CHU de Lille.

A Fanny Maës et à l'URPS Pharmaciens des Hauts-de-France,

Merci d'avoir pris de votre temps pour rendre possible la diffusion du questionnaire.

À mes parents,

Merci de m'avoir toujours soutenue dans les choix que j'ai pu faire au cours de ces longues années d'études. Merci d'avoir cru en moi et de m'avoir toujours dit à quel point vous étiez fiers de mon parcours. Maman, merci d'avoir tout donné pour tes enfants, merci d'avoir été là durant chaque période de mon parcours, d'avoir été ma confidente, de m'avoir remonté le moral quand ça n'allait pas, merci d'être la maman que tu es. Je t'aime plus que tout au monde. Papa, merci pour toutes les photocopies et toutes les impressions de cours pendant ces six années, mais avant tout merci d'être un exemple de courage et d'acharnement au travail, je t'aime à l'infini.

À Charles et Astrid,

Ça n'a pas toujours été facile de faire respecter le silence dans la maison pendant les périodes d'examens mais votre grande sœur vous aime inconditionnellement. Astrid, merci de me faire rire au quotidien, sans toi je m'ennuierais.

À mes grands-parents,

Merci tout simplement d'être les meilleurs grands-parents du monde et de m'avoir apporté amour et soutien tout au long de ma vie. Je suis heureuse de pouvoir partager cet aboutissement avec vous aujourd'hui. Je vous aime très fort.

À mes meilleures amies, Camille, Margaux et Lucie,

Merci d'avoir toujours été là pour moi, de m'avoir accompagnée dans les bons comme dans les mauvais moments, de m'avoir écoutée me plaindre sans cesse, de m'avoir consolée, de m'avoir fait rire, d'avoir partagé tous ces merveilleux moments d'amitié. Une amitié aussi forte et précieuse vaut la peine d'être vécue. Je vous aime plus que tout.

À mes petits amours, Iris, Mozart, Miel et Joy, mon petit bonheur au quotidien, mes copains de révisions. Je me devais de leur dédier un paragraphe pour montrer qu'ils ont été présents et m'ont apporté du soutien et de l'affection par leur présence quotidienne.

À ma belle brochette de copines de fac, Lucile, Justine, Pauline, Joséphine, Diane, Galliane et Marie, sans qui ces années de fac n'auraient pas été aussi folles. Notre amitié ne fait que débiter et nous avons encore beaucoup de bons moments à vivre toutes ensemble.

À Sofia, merci de toujours être présente pour moi, de toujours me motiver et d'avoir pris de ton temps pour la relecture de ma thèse.

À Solenne et à nos folles nuits blanches pour les révisions d'examens.

Aux membres de l'équipe de la Pharmacie du Bourg : Marie-Estelle Peyronnet, Claire Wambre, Caroline, Isabelle, Clotilde et Valérie,

Un immense merci. Merci pour votre bonne humeur et pour la bonne ambiance dont j'ai pu profiter pendant toutes ces années de stage. Merci pour vos conseils, votre soutien et vos encouragements, je vous en serai toujours reconnaissante.

SOMMAIRE

I.	INTRODUCTION	12
II.	LA REPOSE INFLAMMATOIRE	13
A.	DETECTION DES PATHOGENES ET ACTIVATION DES ACTEURS DE LA REPOSE INFLAMMATOIRE.....	14
1.	ACTIVATION DES CELLULES.....	14
2.	ACTIVATION DES SYSTEMES MOLECULAIRES PLASMATIQUES	19
B.	PHASE VASCULAIRE.....	19
C.	RECRUTEMENT DES CELLULES DE L'IMMUNITE.....	21
1.	LES AGENTS CHIMIOTACTIQUES	21
2.	RECRUTEMENT DES PHAGOCYTES.....	21
3.	RECRUTEMENT DES LYMPHOCYTES T INFLAMMATOIRES	22
D.	PHASE EFFECTRICE	22
E.	INFLAMMATION CHRONIQUE.....	24
III.	INDICATIONS PRINCIPALES DES BIOTHERAPIES ANTI-INFLAMMATOIRES DISPONIBLES À L'OFFICINE.....	27
A.	LES PATHOLOGIES RHUMATISMALES.....	27
1.	ÉPIDEMIOLOGIE.....	28
2.	PHYSIOPATHOLOGIE	28
3.	CLINIQUE.....	31
4.	TRAITEMENTS.....	36
B.	LE PSORIASIS	45
1.	ÉPIDEMIOLOGIE.....	45
2.	PHYSIOPATHOLOGIE	45
3.	CLINIQUE.....	46
4.	TRAITEMENTS.....	49
C.	LES MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE L'INTESTIN (MICI).....	53
1.	ÉPIDEMIOLOGIE.....	53
2.	PHYSIOPATHOLOGIE	53
3.	CLINIQUE.....	56
4.	TRAITEMENTS.....	61
IV.	LA MISE EN PLACE D'UNE ÉTUDE	72
A.	METHODE.....	72
1.	ÉLABORATION ET DIFFUSION DU QUESTIONNAIRE.....	72
2.	DIFFUSION DU QUESTIONNAIRE.....	73
3.	MATERIELS ET METHODES	73
B.	TRAITEMENT DES RESULTATS.....	75
1.	LA POPULATION DE L'ETUDE.....	75
2.	RESULTATS POUR LA PARTIE SUR LE BON USAGE ET LA PRATIQUE	75
3.	RESULTATS POUR L'ETAT DES LIEUX DES CONNAISSANCES	85

C.	ANALYSE STATISTIQUE	89
1.	SENTIMENT CONCERNANT L'INFORMATION SUR LES BIOTHERAPIES	89
2.	SENTIMENT CONCERNANT LA FORMATION SUR LES BIOTHERAPIES	94
D.	DISCUSSION	100
V.	CONCLUSION.....	103
VI.	BIBLIOGRAPHIE.....	104
VII.	ANNEXES.....	107
	ANNEXE 1 : TABLEAU RECAPITULATIF DES BIOTHERAPIES ANTI-INFLAMMATOIRES DISPONIBLES A L'OFFICINE.	107
	ANNEXE 2 : LETTRE D'ACCOMPAGNEMENT ET QUESTIONNAIRE.....	108

I. INTRODUCTION

Les biothérapies correspondent à l'utilisation d'une molécule, de cellules, voire de tissus, à des fins thérapeutiques. L'un des outils majeurs des biothérapies est les anticorps monoclonaux et leurs dérivés. Les anticorps monoclonaux sont à l'heure actuelle des outils thérapeutiques de premier choix dans des domaines cliniques diversifiés.

En Août 1999, Remicade® est la première biothérapie ciblant le Facteur de Nécrose des Tumeurs (TNF) à obtenir son autorisation de mise sur le marché (AMM) en France, pour le traitement de la maladie de Crohn et la polyarthrite rhumatoïde. Son usage est restreint à l'hôpital et elle est administrée uniquement en perfusion (1). Rappelons que le TNF (*tumor necrosis factor*) est une cytokine pro-inflammatoire jouant un rôle dans les mécanismes physiopathologiques de nombreuses maladies inflammatoires.

En 2000, Enbrel® a été mis sur le marché en France dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) résistante au traitement de fond de référence (2). Trois ans plus tard l'Humira® obtient sa date initiale d'AMM en tant que procédure centralisée, avec comme indication principale la polyarthrite rhumatoïde. En 2009, un nouvel anti-TNF est autorisé en France dans le traitement de la PR puis dans la rectocolite hémorragique (RCH), il s'agit de Simponi® (3). Les anti TNF sont désormais dispensés en ville par les officines et se présentent sous forme de seringues ou de stylos pré-remplis permettant au patient d'être acteur de sa pathologie. Les indications se sont étendues et ces traitements peuvent être utilisés dans des différents domaines, en rhumatologie, en gastroentérologie, en dermatologie ainsi qu'en pédiatrie. Les anti-TNF sont devenus une classe thérapeutique incontournable. Une autre biothérapie acquiert son AMM en Janvier 2009 dans le traitement du psoriasis en plaques. Il s'agit du Stelara® qui est un inhibiteur des interleukine-12 (IL-12) et interleukine-23 (IL-23) (4). Puis s'en suit la mise sur le marché du Cosentyx®, un anticorps monoclonal qui se lie de façon sélective à l'interleukine-17A (IL-17A) ayant pour indication le psoriasis en plaques modéré à sévère.

Compte tenu de l'avancée et de l'importance que prennent les biothérapies anti inflammatoires à l'officine, il semble intéressant de faire un point sur la connaissance des pharmaciens d'officine et d'évaluer les besoins en formation.

II. LA REPOSE INFLAMMATOIRE

La réponse inflammatoire se traduit par une accumulation locale de fluide, de protéines et de leucocytes et s'exprime de deux manières possibles :

- La réponse inflammatoire aiguë : elle apparaît instantanément après intrusion des micro-organismes et peut durer jusqu'à 48 heures environ. Elle correspond à la réponse significative du système immunitaire inné. Elle se distingue en quatre parties successives :
 - Reconnaissance des micro-organismes ;
 - Phase vasculaire ;
 - Phase effectrice ;
 - Réparation tissulaire.

- En second plan, si les micro-organismes perdurent, la réponse inflammatoire chronique intervient. Les lymphocytes recrutés par le système immunitaire inné vont venir activer les macrophages, principales cellules responsables de la phagocytose. Si l'infection persiste, une lutte entre le pathogène et le système immunitaire se met en place et peut durer de plusieurs semaines à plusieurs années.

Rougeur, gonflement, douleur et chaleur sont les signes cliniques caractéristiques de la réaction inflammatoire. Ces symptômes sont associés à un afflux de plasma sanguin vers le site inflammatoire (5).

A. Détection des pathogènes et activation des acteurs de la réponse inflammatoire

1. Activation des cellules

a. Les signaux d'alerte

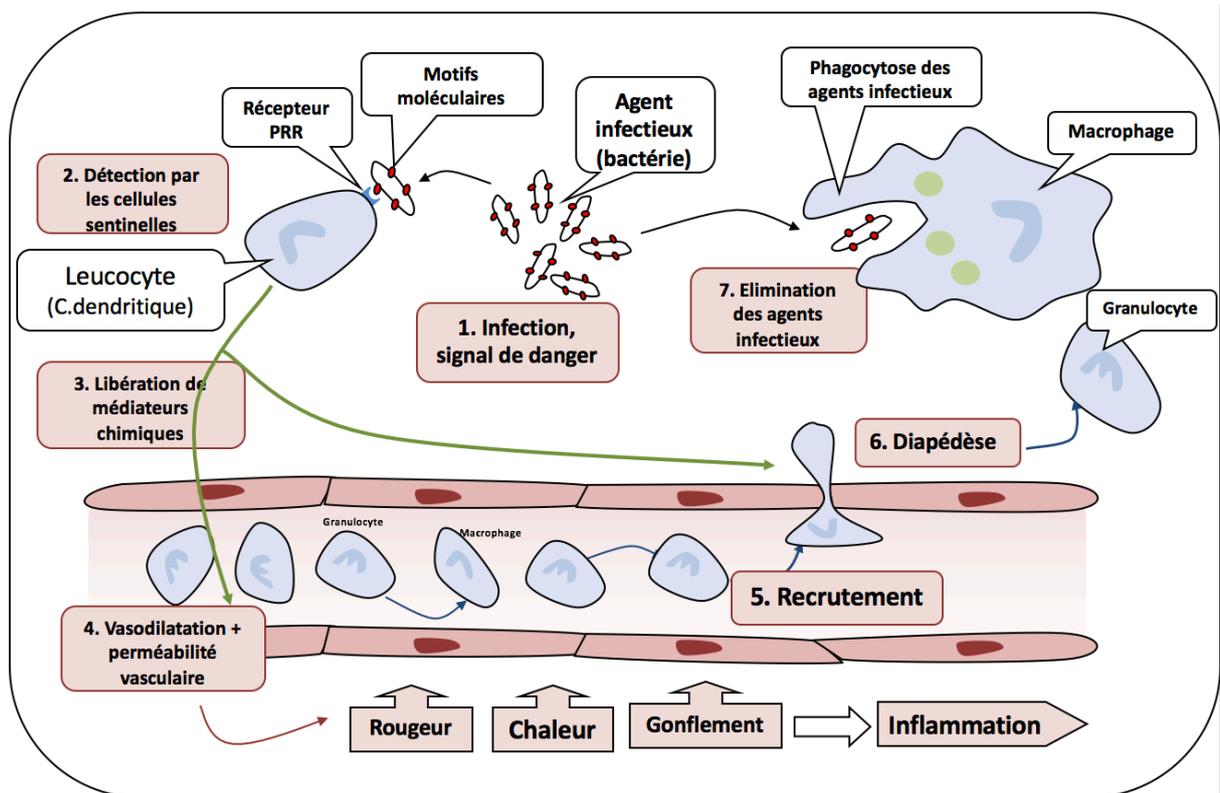


Figure 1 : Les étapes de la réaction inflammatoire (6).

La peau et les muqueuses constituent une barrière physique qui protège efficacement l'organisme des agressions externes. Il arrive cependant qu'à la suite d'un traumatisme ou d'une infection, lésion cutanée, brûlure, intrusion bactérienne, fongique ou virale, des antigènes parviennent à franchir. Suite à la perception du danger, le système immunitaire agit pour permettre le retour au maintien de l'intégrité de l'organisme (figure 1). La présence de micro-organismes et de lésions est détectée dans l'instant par les macrophages et mastocytes dans le tissu grâce aux récepteurs de l'immunité innée :

- Les mastocytes et les macrophages vont orchestrer la mise en place de la réponse inflammatoire aiguë ;
- Les cellules dendritiques interviennent surtout dans la réponse immunitaire adaptative mais n'ont pas de réel rôle dans la réaction inflammatoire.

b. Rôle des mastocytes

Les mastocytes sont ubiquitaires dans les tissus et notamment au niveau des portes d'entrée des micro-organismes. Ils font partis des premiers acteurs à entrer en contact avec les agents pathogènes. Ces cellules possèdent sur leurs surfaces membranaires des récepteurs PRR (*Pattern Recognition Receptor*) capables de reconnaître leurs agresseurs, par ce qu'on appelle des motifs antigéniques. Cette identification va initier la réponse inflammatoire. Les signaux fournis par les PRR ont une importance capitale pour la réponse immunitaire et un dysfonctionnement dans ce transfert d'information peut conduire à plusieurs pathologies immunes comme l'auto-immunité, l'allergie ou l'incapacité à se débarrasser d'une infection (5). Après contact établi avec l'antigène, la cellule sentinelle libère des médiateurs chimiques, véritables signaux d'alerte pour l'ensemble du système immunitaire. Ces médiateurs pro-inflammatoires et chimiotactiques peuvent se répartir en trois groupes de molécules :

- Des molécules préformées et stockées dans leurs granules, libérées par exocytose. Parmi ces dernières, on retrouve l'histamine qui augmente la dilatation et la perméabilité à proximité de la zone lésée, et de nombreux autres messagers (substance P, adénosine, sérotonine) ainsi que des enzymes comme les protéases ;
- Des médiateurs lipidiques néoformés comme les prostaglandines, les leucotriènes et les thromboxanes, toutes dérivant du métabolisme de l'acide arachidonique ;
- Des cytokines avec principalement l'IL-1, l'IL-6 et le TNF qu'on peut nommer le « trio inflammatoire » et des chimiokines inflammatoires (CXCL8 (ligand de chimiokine de motif CXC 8), CCL2 (ligand de chemokine 2) , 3, 4 et 5).

D'autres médiateurs cellulaires interviennent dans la réponse inflammatoire comme les granulocytes neutrophiles, éosinophiles et basophiles capables eux aussi de phagocytose et agissent par sécrétion de leur granules.

c. Rôle des macrophages

Après reconnaissance, les macrophages réalisent le processus consistant en l'élimination des agents infectieux appelé phagocytose. La cellule immunitaire entoure l'agent pathogène par ses pseudopodes, puis le digère. Elle pourra dans une prochaine étape présenter l'antigène du pathogène à la surface de sa membrane, ce qui lui confère son nom de cellule présentatrice d'antigène. Grâce à ce phénomène la deuxième phase de la réponse immunitaire appelée réponse adaptative pourra se déclencher, mettant en œuvre la production d'anticorps et de lymphocytes T spécifiques de l'agent infectieux. Les macrophages ont aussi un rôle d'organisateur de la réponse inflammatoire en sécrétant de nombreuses cytokines (IL-1, IL-6, TNF) et des chimiokines comme CCL2, également dénommé protéine de monocyte chemoattractant 1 (MCP-1) qui recrutent des monocytes, et CXCL8 (IL-8) qui mobilisent des granulocytes neutrophiles vers le site de dommages. Enfin, ces macrophages contrôlent l'architecture tissulaire en remodelant la matrice extracellulaire et en élaborant la réparation du tissu lésé. Ces cellules participent en outre à l'homéostasie du tissu où elles résident.

d. Les cytokines inflammatoires

Les cellules immunitaires activées par les micro-organismes produisent des messagers, les cytokines, pour communiquer et orchestrer l'action des cellules participant à la réponse inflammatoire. Ces médiateurs ont un rôle local qui a pour but de contenir l'infection mais aussi un rôle systémique qui conditionne tout l'organisme à lutter.

- **La famille de l'IL-1 (IL-1, IL-18, IL-33)**

L'IL-1 est principalement produite par les cellules de la lignée monocyttaire et les mastocytes suite à la reconnaissance de PAMP (*Pathogen Associated Molecular Pattern*). A faible concentration, l'IL-1 agit sur les cellules endothéliales pour accroître l'expression des molécules d'adhérence pour les leucocytes. À des concentrations modérées, cette interleukine agit sur le système nerveux central en causant une élévation de la température corporelle et au niveau du foie pour élever la production

des protéines de la phase aiguë. L'IL-18 est produite par les macrophages, elle présente des actions pro-inflammatoires et sollicite les lymphocytes Th1 (T helper) et cytotoxiques. L'IL-33 est formée d'une part par les cellules tissulaires en réponse à des lésions et d'autre part par les macrophages activés. Elle induit la production d'IL-1, IL-6, TNF et CCL2 par les leucocytes et stimule les lymphocytes Th2.

- Le TNF

Le TNF est une cytokine sécrétée naturellement dans l'organisme par de nombreuses cellules du système immunitaire mais principalement par les macrophages et les mastocytes activés lors d'un contexte de réponse inflammatoire. Il intervient en tant qu'acteur de l'inflammation et de la défense immunitaire (7). Par la suite, les lymphocytes Th1 et Tc (T cytotoxique) qui ont infiltré le tissu vont aussi produire du TNF. Les effets de ce dernier vont être observés une fois qu'il aura été activé en se fixant sur son récepteur :

- à faible dose, le TNF accroît l'expression des molécules d'adhérence à la surface de l'endothélium, et la production de chimiokines par les macrophages et les cellules endothéliales ;
- à dose modérée, le TNF induit la synthèse hépatique de certaines protéines de la phase aiguë comme le fibrinogène, stimule l'angiogenèse, l'hématopoïèse et agit sur le système nerveux central ;
- à forte dose, le TNF peut induire un choc septique, entraînant un effondrement de la pression artérielle, une faiblesse cardiaque, une perte des propriétés anticoagulantes de l'endothélium et des perturbations métaboliques.

Cette cytokine est l'une des premières défenses contre les agressions microbiennes. Son rôle de « défenseur » se traduit par des actions sur divers cibles tissulaires et cellulaires comme par exemple une action centrale sur la thermorégulation se manifestant par de la fièvre ou encore la synthèse de protéines d'inflammation comme la Protéine C réactive (CRP) d'origine hépatique via l'IL-6. Nous pouvons citer aussi l'augmentation de l'expression des molécules d'adhésion endothéliales et cellulaires (ICAM-1 (*InterCellular Adhesion Molecule 1*), VCAM-1 (*Vascular cell adhesion molecule 1*), sélectines), et des chémokines (MCP-1, IL-8) pour le recrutement de cellules sur les sites inflammatoires, l'activation des monocytes et des macrophages pour amplifier la réaction anti-infectieuse, la libération d'éléments de la « défense immédiate » (radicaux libres, monoxyde d'azote NO) par les neutrophiles et les

cellules épithéliales. Le TNF intervient aussi dans l'induction de l'apoptose des cellules infectées, l'activation de la transcription de plusieurs cytokines pro-inflammatoires (TNF, IL-1, IL-6) et de facteurs de croissance (GM-CSF) pour accentuer la réponse anti-infectieuse. En effet le TNF active sa propre synthèse et en complément de ces précédents points, il favorise l'activation du système immunitaire adaptatif (lymphocyte T et B).

Au cours de la maladie de Crohn (MdC), de la rectocolite hémorragique, de la polyarthrite rhumatoïde, du psoriasis ou rhumatisme psoriasique, le TNF est synthétisé en quantité trop importante et déclenche l'inflammation des différents tissus (articulations, intestin, peau...) et à long terme de leurs séquelles. Malgré une réponse parfois remarquable des anti-TNF dans ces pathologies, on observe des non répondant aux anti-TNF, ce qui laisse sous-entendre qu'il existe des modèles d'inflammation mettant en jeu d'autres médiateurs.

- L'IL-6

Cette cytokine est produite par les phagocytes, les cellules dendritiques, les fibroblastes et les cellules endothéliales (5). Ses actions sont nombreuses au niveau local :

- Elle stimule la phagocytose ;
- Elle augmente l'expression des molécules d'adhérence pour monocytes par les cellules endothéliales ;
- Elle favorise la synthèse de la matrice extracellulaire ;
- Elle induit la sécrétion de CCL2 pour recruter des monocytes sanguins vers les tissus ;

Au niveau systémique :

- Elle favorise la production de protéines de la phase aiguë par les hépatocytes ;
- Elle induit la sécrétion de cellules myéloïde par la moelle osseuse.

2. Activation des systèmes moléculaires plasmatiques

Suite à la pénétration du pathogène, trois systèmes principaux se mettent en place :

- Les systèmes de la coagulation ;
- Les systèmes du complément ;
- Les systèmes des kinines.

Ces systèmes libèrent des composés actifs et les cellules tissulaires génèrent de nombreux médiateurs.

Le système de coagulation a pour principal objectif de combler les brèches occasionnées aux vaisseaux sanguins. Certains de ces composants ont un rôle dans la réaction inflammatoire : la thrombine augmente la perméabilité vasculaire, la fibrine s'oppose à la dispersion des pathogènes en figeant la zone inflammatoire et le facteur de Hageman qui clive le plasminogène en plasmine, cette dernière évite que le réseau de fibrine soit trop dense. La bradykinine est la kinine la plus active, elle agit sur l'endothélium en provoquant une vasodilatation, une augmentation de la perméabilité vasculaire, et sur les terminaisons nerveuses en favorisant la douleur. Le système du complément est principalement activé par les micro-organismes mais aussi par le facteur de Hageman, la plasmine et les bradykinines.

B. Phase vasculaire

Les événements vasculaires vont rendre l'environnement immunologique favorable à la mise en place des systèmes de défense après détection de l'infection par les mastocytes et les macrophages. On observe des changements hémodynamiques par sécrétion locale de messagers et par des mécanismes nerveux. Des molécules vasoactives interviennent : on retrouve les acteurs du système de coagulation, les médiateurs de l'inflammation (leucotriènes, prostaglandines, thromboxanes et histamines) et le monoxyde d'azote NO. Une vasodilatation couplée à une augmentation de la perméabilité vasculaire va permettre d'aboutir :

- au recrutement au niveau de la zone infectée des molécules de l'immunité ;
- à la dilution du foyer inflammatoire ;
- à l'évitement de la dissémination de celui-ci.

Ensuite, les cellules endothéliales vont interagir avec les leucocytes via des molécules d'adhérence. S'en suit la margination leucocytaire et la fixation à la paroi des vaisseaux via des intégrines. A ce stade, la présence d'agents chimiotactiques confirme aux leucocytes la présence d'un problème au niveau du tissu sous-jacent. Enfin se produit la diapédèse, où les leucocytes ont la possibilité de passer à travers la paroi vasculaire. La traversée de l'endothélium est induite et guidée par les agents chimiotactiques.

C. Recrutement des cellules de l'immunité

1. Les agents chimiotactiques

Lorsqu'un problème infectieux est perçu au niveau d'un tissu, les cellules immunitaires et tissulaires sécrètent des molécules chimiotactiques qui attirent d'autres cellules au niveau du site infecté. On trouve parmi elles : les chimiokines, les composants C5a et C3a du complément et le facteur activant les plaquettes (PAF). Tous ces agents vont permettre le recrutement des cellules de l'immunité qui circulent dans les vaisseaux irriguant les tissus lésés, mais aussi une sélection du type de leucocyte recruté selon les molécules chimiotactiques libérées. On observe donc, au cours de la réponse inflammatoire, un recrutement successif de différents acteurs immunitaires.

2. Recrutement des phagocytes

Les premières cellules à arriver sur la zone infectée sont les granulocytes neutrophiles. Elles sont attirées par CXCL8 (IL-8), produite par les cellules endothéliales et les macrophages durant les premières 24 heures de l'infection. Le recrutement des granulocytes neutrophiles permet l'arrivée en grande quantité de phagocytes après la détection d'un problème pour lutter contre une pénétration bactérienne. Dans un second temps, les monocytes adhèrent à l'endothélium via les sélectines E et VCAM-1 en liant VLA-4 (*Very Late Antigen-4*) sur le monocyte. Au niveau du foyer infectieux, les monocytes se différencient en macrophages, complétant l'activité phagocytaire des granulocytes neutrophiles. Ces médiateurs cellulaires peuvent aussi se différencier en cellules dendritiques qui captent les antigènes et migrent dans les organes lymphoïdes secondaires pour les présenter aux lymphocytes et ainsi mettre en place la réponse immunitaire adaptative.

3. Recrutement des lymphocytes T inflammatoires

Les lymphocytes T inflammatoires (Th1) sont attirés sur l'endothélium par l'inflammation persistante des tissus sous-jacents. Ils migrent vers le lieu de l'inflammation et activent les macrophages qui vont entrer dans une phase de *burst* oxydatif. L'implication de ces lymphocytes équivaut au passage de la réaction inflammatoire aiguë à chronique.

D. Phase effectrice

Après avoir créé un environnement propice à la mobilisation et à la mise en route des mécanismes de défense, la lutte contre les micro-organismes peut être initiée (phase effectrice). Elle conduit à l'élimination de l'agent pathogène et des cellules détruites. Cette phase effectrice peut donc être dissociée en deux temps : Un premier temps où l'on observe la mise en place rapide et massive des défenses avec des boucles d'amplification et un second temps avec l'apoptose des granulocytes neutrophiles et le recrutement des macrophages qui vont exercer un rétrocontrôle négatif sur la réponse et initier la phase de réparation.

La phagocytose est la première ligne de défense à intervenir (figure 1). Elle est menée par les granulocytes neutrophiles qui vont s'opposer à la multiplication bactérienne. Les macrophages exercent plus un rôle d'organisateur de la réponse, en sécrétant des cytokines et chimiokines plutôt qu'une fonction d'élimination des bactéries. Ceux issus des monocytes recrutés dans un second temps appuient les neutrophiles dans leur activité de phagocytose. Grâce à ce phénomène la deuxième phase de la réponse immunitaire appelée réponse adaptative pourra se déclencher, mettant en œuvre la production d'anticorps et de lymphocytes T spécifiques de l'agent infectieux. Ce sont ces mêmes lymphocytes T auxiliaires qui vont permettre une protection en envoyant les signaux biochimiques que sont les cytokines à toute une série de lymphocytes B et lymphocytes T cytotoxiques. Les lymphocytes B produisent des anticorps capables de se lier aux agents pathogènes et de les détruire dans le milieu interstitiel extracellulaire ou sanguin.

De nombreux messagers interviennent dans la phase effectrice en organisant l'action des différentes cellules sur le site de l'inflammation. Ils sont sécrétés principalement par les macrophages et les mastocytes. On perçoit :

- Des agents chimiotactiques : ils alimentent le recrutement des effecteurs ;
- Des cytokines : les premières sécrétées amplifient et perdurent l'activation des effecteurs comme le TNF et l'IL-1. D'autres ont un effet inhibiteur comme le TGF- β (*Transforming Growth Factor-beta*) ;
- Des médiateurs de l'inflammation : les dérivés de l'acide arachidonique aident à créer le microenvironnement où se déroule la réponse inflammatoire en agissant sur les cellules endothéliales, les cellules tissulaires et en potentialisant l'action des cellules immunitaires.

A côté du site de l'inflammation, une réponse systémique se met en place. Elle est provoquée par les cytokines (IL-1, IL-6 et TNF) sécrétées localement et qui vont circuler via le sang. Elles vont agir sur de nombreux organes et particulièrement sur le foie et le système nerveux. Les cytokines inflammatoires ont une action au niveau de la moelle épinière en favorisant la transmission de l'influx nerveux passant par les voies de la douleur. L'IL-1 ainsi que des prostaglandines (PGE2) jouent un rôle sur les neurones de l'hypothalamus qui contrôlent la température de l'organisme et qui vont, lorsqu'ils sont présents en grande quantité, être à l'origine de la fièvre. L'IL-6 et d'autres cytokines, induisent la production par les hépatocytes, de protéines de la phase aiguë de la réponse inflammatoire comme la CRP, marqueur diagnostique de l'inflammation.

Cette phase effectrice peut aboutir à plusieurs dénouements selon la virulence des micro-organismes, le type de tissu touché et la présence ou non d'une plaie :

- La résolution : après détersion, le tissu est reconstruit à l'identique ;
- La cicatrisation : après détersion, une cicatrice se forme ;
- L'inflammation chronique : les agents infectieux persistent mais sont contenus par la réponse inflammatoire ;
- La septicémie : les pathogènes échappent aux défenses immunitaires.

E. Inflammation chronique

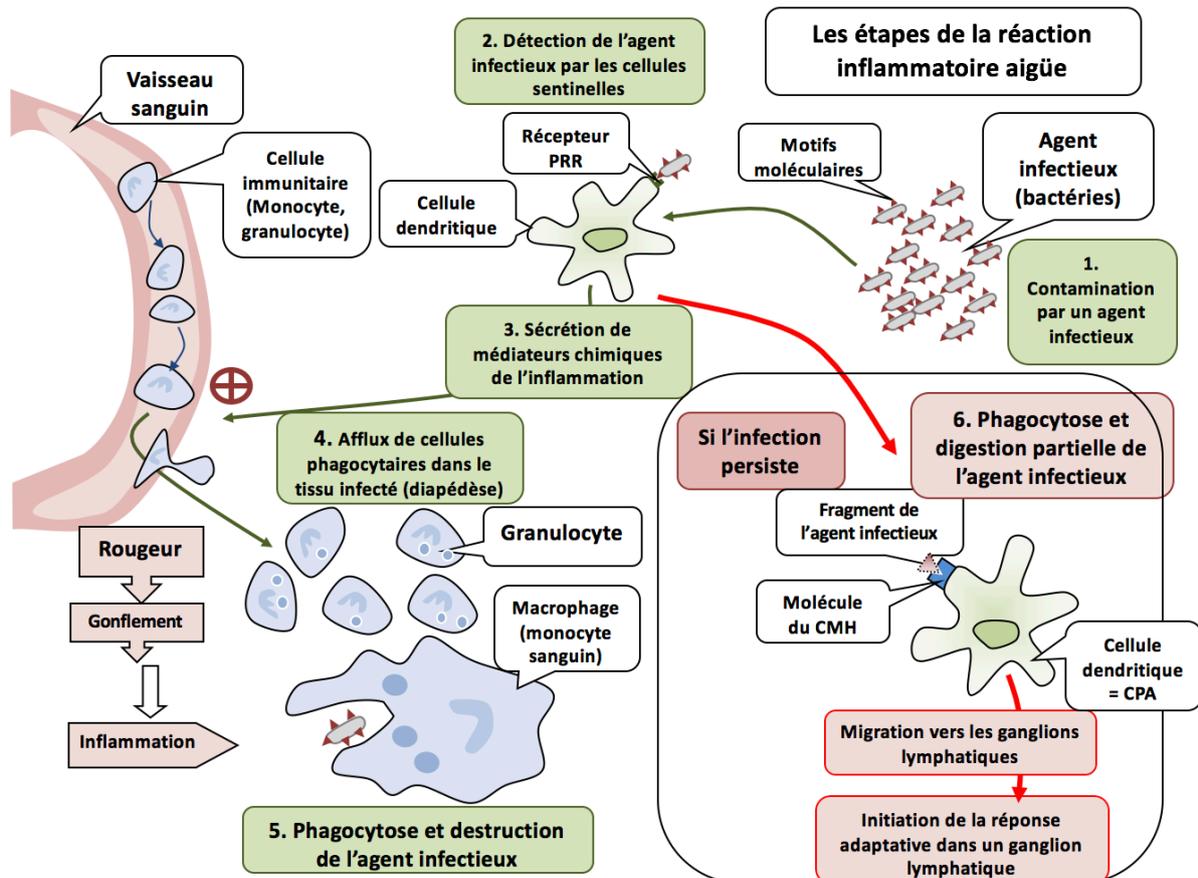


Figure 2 : Déclenchement de l'immunité adaptative (6).

La réaction inflammatoire aiguë est la réaction immunitaire innée mise en place instantanément après détection d'un problème. Lorsque celle-ci n'aboutit pas à la résolution du problème infectieux, la réponse inflammatoire devient chronique et implique des mécanismes immunitaires innés et acquis. Si ces deux types d'immunité sont séquentiels et complémentaires, l'immunité innée par les cytokines libérées localement influencent profondément l'immunité adaptative (8). Elle va en particulier conditionner le développement d'une immunité de type Th1 ou Th2, la première étant plus favorable pour la défense contre les pathogènes intracellulaires, et la deuxième pour des pathogènes extracellulaires. Un déséquilibre entre ces deux types peut favoriser des maladies en présence d'une immunité Th1. L'interleukine 12 (IL-12) est une molécule très importante pour favoriser l'immunité de type Th1. C'est une cytokine issue de l'immunité innée conditionne l'immunité spécifique.

Elle est produite par les cellules dendritiques, les macrophages et certains types de cellules B et va agir en réponse à une stimulation antigénique. Il est apparu que les cellules dendritiques et, dans une plus faible mesure, les cellules phagocytaires (monocytes/macrophages), et les neutrophiles, produisaient de l'IL-12, en réponse à des bactéries, des champignons, des parasites intracellulaires, et des virus. L'IL-12 permet de stimuler la production des interféron-gamma (IFN- γ) et du TNF par les cellules NK (*Natural Killer*). Elle joue également un rôle important dans les activités des cellules T, donc l'IL-12 favorise la stimulation des activités cytotoxiques des cellules NK et T CD8.

Deux nouvelles cytokines, IL-23 et IL-27, partagent une part de la structure de l'IL-12. Ainsi, tant l'IL-23 que l'IL-27 ne peuvent être produites qu'en association avec le monomère IL-12 p40. L'IL-23 induit plus ou moins les mêmes molécules de transduction dans les lymphocytes, mais est un peu moins efficace que l'IL-12 pour l'induction de l'interféron- γ , bien qu'elle ait des actions inflammatoires très proches de l'IL-6/IL-12

L'immunité adaptative est caractérisée par une persistance du foyer inflammatoire, associée au recrutement de monocytes et de lymphocytes inflammatoires (Th1) venant prêter main forte aux macrophages. On observe souvent une fibrose altérant le fonctionnement du tissu ou de l'organe. Ce deuxième bouclier protecteur fait appel à des lymphocytes, cellules spécialisées qui sont capables de s'opposer à un antigène. Lorsque l'antigène a réussi à franchir la première barrière de défense de l'organisme, ces lymphocytes se mobilisent et vont reconnaître la nature et l'identité de l'intrus pour s'activer. Les cellules de l'immunité adaptative ne deviennent effectrices qu'après une première rencontre avec un antigène. Lorsque le virus exerce son pouvoir infectieux au cœur même de la cellule, il est dit endocellulaire, il franchit sa membrane, pénètre à l'intérieur du cytoplasme où il se multiplie avant de se propager dans l'ensemble du corps. La cellule infectée présente alors à la surface de sa membrane des éléments identificateurs de l'antigène, appelés « peptides antigéniques » (figure 2). La cellule est à ce moment-là considérée comme étrangère à l'organisme. Contre ces antigènes se logeant à l'intérieur des cellules, la réponse de l'immunité adaptative est dite à médiation cellulaire. Tout commence lors de la réaction inflammatoire, à ce moment-là, certaines cellules immunitaires, les cellules présentatrices d'antigène qui ont été les premières à rentrer en contact avec l'antigène agresseur, captent son identité et la présente à leur surface, les cellules dendritiques exposent le peptide de l'antigène.

Jouant un rôle de messenger, ces cellules présentatrices d'antigène dès lors porteuses du peptide, migrent vers les ganglions lymphatiques où résident des lymphocytes T CD4⁺ et T CD8⁺ dormants. Elles présentent le peptide collecté aux lymphocytes spécialisés dans la réaction à l'antigène présent dans le corps et seulement à celui-là. Une fois le message transmis et le dialogue établi, le lymphocyte T CD4⁺ concerné est activé. Il commence ensuite à se multiplier en un grand nombre de clones, c'est ce qu'on appelle la mitose. Certains de ces clones deviennent des lymphocytes T CD4⁺ Mémoire, d'autres appelés lymphocytes T CD4⁺ auxiliaires deviennent capables de synthétiser et de sécréter des médiateurs chimiques, des cytokines (interleukines ou lymphokines) qui vont déclencher la réaction des autres lymphocytes. Les interleukines émises, stimulent à distance d'autres lymphocytes comme les lymphocytes T CD8⁺ déjà mis en alerte depuis leur contact avec la cellule présentatrice d'antigène. En réponse aux messages chimique qu'ils reçoivent, les lymphocytes T CD8⁺ dits immunocompétents se multiplient à leur tour et une partie de ces lymphocytes appelés CD8⁺ Mémoire, sont conservés. Les autres deviennent des lymphocytes cytotoxiques, définis comme des cellules tueuses. Patrouillant dans l'organisme, ils sont maintenant capables de reconnaître puis de détruire les cellules infectées. Mais d'autres agents infectieux peuvent agir en demeurant à l'extérieur des cellules. Contre ces agents agresseurs extérieurs, la réponse adaptative est dite à médiation humorale. L'identification de cet agent attaquant est réalisée par une catégorie différente de lymphocytes, les lymphocytes B. Dès qu'ils ont identifié leur antigène, les lymphocytes B sont stimulés. Recevant à distance des cytokines, les messages chimiques émis par les lymphocytes T CD4⁺ auxiliaires déjà en alerte, ils se multiplient par mitose et une partie est encore une fois stockée comme Lymphocytes B Mémoire. Les autres clones se transforment en plasmocytes anti antigène et produisent des anticorps circulants, spécifiquement dirigés contre l'antigène concerné. Dès qu'ils rencontrent l'antigène assaillant, ces anticorps circulants se lient à lui en nombre et forment une sorte de filet qui le neutralise. Toutes les cellules mortes ainsi que les débris cellulaires sont éliminés par les macrophages, éboueurs de l'organisme. Les défenses adaptatives associées avec les défenses innées permettent normalement d'éliminer la cause du déclenchement de la réaction immunitaire.

III. INDICATIONS PRINCIPALES DES BIOTHÉRAPIES ANTI-INFLAMMATOIRES DISPONIBLES À L'OFFICINE

Les indications des biothérapies se sont multipliées au fil du temps. Le recours à ces médicaments peut se faire aujourd'hui dans trois grandes classes de maladies inflammatoires. Il s'agit des pathologies rhumatismales avec la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante, le rhumatisme psoriasique et l'arthrite juvénile idiopathique qui relèvent principalement de la rhumatologie ; du psoriasis qui touche essentiellement la dermatologie ; des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) avec la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique qui sont du domaine de la gastro-entérologie. Les aspects cliniques et physiopathologiques de certaines de ces pathologies vont être successivement détaillés dans ce chapitre.

A. Les pathologies rhumatismales

Ne sera présenté ici que la polyarthrite rhumatoïde dont les caractéristiques sont semblables aux autres pathologies rhumatismales.

La polyarthrite rhumatoïde est une pathologie hétérogène qui fait partie des maladies auto-immunes, maladies où l'immunité agresse le propre corps de la personne atteinte. C'est aussi une maladie systémique n'atteignant pas toujours uniquement les articulations, mais aussi parfois d'autres zones du corps. L'origine exacte de ce dérèglement reste inconnue, différents facteurs génétiques, hormonaux et environnementaux étant certainement impliqués dans sa survenue. On parle de maladie polyfactorielle (9).

1. Épidémiologie

La polyarthrite rhumatoïde est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chroniques. Bien que la maladie puisse apparaître à n'importe quel âge, les premiers symptômes surviennent en général entre 40 et 60 ans. Les formes précoces survenant avant l'âge de 30 ans sont quatre fois plus fréquentes chez la femme (10). C'est pourquoi la pathologie est plutôt considérée comme féminine mais ce déséquilibre s'atténue progressivement avec l'âge, en particulier après 60 ans.

Sa prévalence est estimée à 0,3% de la population générale adulte française, ce qui représente environ 180 000 patients en France (11).

2. Physiopathologie

La polyarthrite rhumatoïde est un rhumatisme inflammatoire causant une destruction de l'articulation qui contribue à une impotence fonctionnelle plus ou moins grave en fonction des différents cas. Différents facteurs interviennent dans le déclenchement de la maladie : des facteurs hormonaux, le terrain génétique prédisposé, psychologiques, immunologiques et environnementaux. Lorsque tous ces facteurs sont rassemblés, ils activent une réponse immunitaire innée et acquise incontrôlée qui se manifeste par une réaction inflammatoire accentuée. Le système immunitaire s'attaque à la membrane synoviale des articulations, particulièrement en produisant des anticorps appelés « auto-anticorps ».

De façon imagée, l'immunopathologie de la PR peut être divisée en quatre phases spécifiques : une phase de déclenchement faisant intervenir surtout l'immunité innée, une phase d'inflammation de la membrane synoviale occasionnant plutôt l'immunité acquise, une phase d'auto-entretien puis une phase de destruction ostéoarticulaire secondaire à l'action de cytokines mais aussi à la prolifération pseudotumorale des synoviocytes par défaut d'apoptose (figure 3).

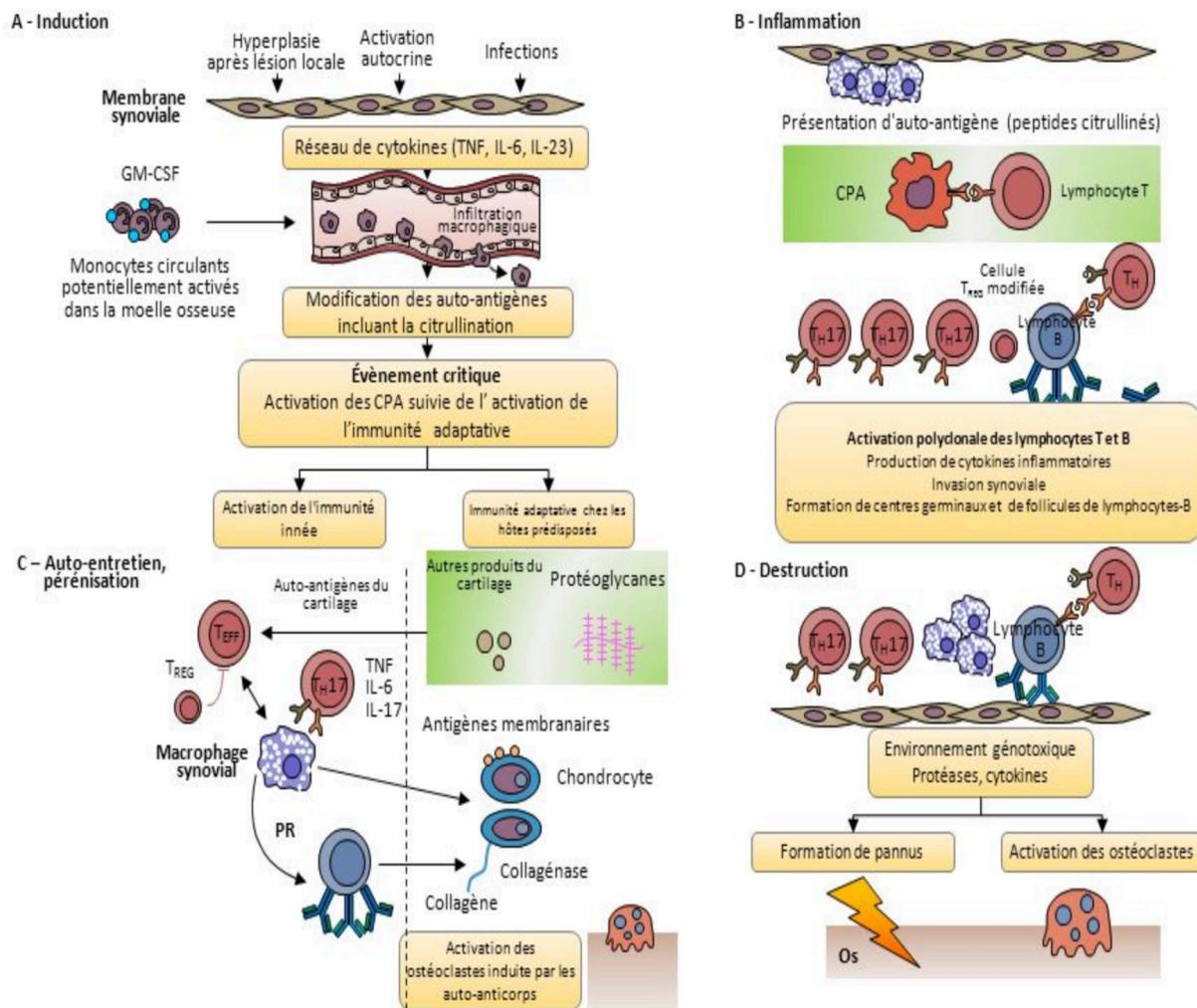


Figure 3 : Physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde (6).

Dans le déroulement du schéma physiopathologique, la synovite rhumatoïde débute par une prolifération de macrophages. Il se produit alors une angiogenèse, avec activation des cellules endothéliales initiant la migration des cellules inflammatoires dans la synoviale. L'épanchement se poursuit avec une accumulation de lymphocytes T et plus particulièrement des lymphocytes T CD4+ qui se positionnent autour des vaisseaux. Les macrophages expriment sur leur membrane des molécules HLA (Human Leucocyte Antigen) de classe II, ce sont des cellules présentatrices d'antigènes autour desquelles s'organisent les lymphocytes en follicules. Des lymphocytes B sont activés localement par les lymphocytes T CD4+ puis se multiplient et se différencient en plasmocytes, entraînant la production d'immunoglobulines polyclonales et du facteur rhumatoïde (FR). Ces plasmocytes se mettent en rempart de ces follicules, déclenchant la production locale d'auto-anticorps (11).

La membrane synoviale tapisse l'intérieur de nos articulations et elle a pour rôle de fabriquer le liquide synovial permettant la lubrification des mouvements. Lorsqu'elle est agressée par l'auto immunité, cette membrane s'épaissit, produit du liquide en excès contenant des enzymes inflammatoires anormales, pouvant agresser toute l'articulation, les cartilages, les tendons et l'os. Il existe une prolifération pseudotumorale du tissu synovial inflammatoire qu'on appelle « pannus rhumatoïde » qui, de fil en aiguille, recouvre et détruit cartilage puis os. La synoviale rhumatoïde est envahie par des cellules, principalement des lymphocytes T CD4+, des lymphocytes B et des macrophages (12). La synoviale épaissie produit des médiateurs de l'inflammation (interleukines, TNF) ainsi que des facteurs angiogènes, EGF (*Epidermal Growth Factor*), VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*), à l'origine de la prolifération de neovaisseaux. D'autres médiateurs non spécifiques peuvent intervenir : prostaglandines, monoxyde d'azote, complément, protéases.

À ce jour le ou les antigènes déclenchant le processus pathologique sont inconnus. L'événement initiateur pourrait être une réponse inflammatoire « non spécifique » à un stimulus non identifié, accompagnée d'une production locale et excessive de cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-1, le TNF et l'IL-6, produits par des monocytes/macrophages. Bien que les motifs antigéniques éveillant spécifiquement la PR soient étrangers, on tend à suspecter des autoantigènes comme le collagène de type II, les protéoglycanes, protéines du cartilage et les facteurs rhumatoïdes. D'autres peuvent être exogènes comme les agents infectieux, bactériens ou viraux ainsi que certaines protéines du choc thermique.

La destruction ostéocartilagineuse que l'on retrouve dans la PR est causée en grande partie par l'inflammation induite par les cytokines. Dans la synoviale rhumatoïde, règne un déséquilibre privilégiant les cytokines pro-inflammatoires, au préjudice des cytokines dites anti-inflammatoires et leurs antagonistes naturels. Parmi les cytokines pro-inflammatoires intervenant dans la PR, le TNF et l'IL-1 sont les principales qui vont détruire le cartilage et l'os au niveau local. Elles interviennent aussi au niveau systémique, en induisant de la fièvre, une asthénie et parfois un amaigrissement.

La phase de réparation, fautive de la fibrose articulaire, s'effectue en même temps que la phase de destruction, mais ne compense pas le processus de destruction. Elle fait intervenir des facteurs de croissance et le TGF β .

Des facteurs génétiques sont incontestables, puisqu'il existe des cas familiaux . Il s'agit en fait de facteurs de prédisposition génétique. C'est à dire, que leur présence favorise l'éclosion de la maladie, mais ne peuvent à eux seuls la déclencher. On a ainsi identifié à la surface des globules blancs, des protéines particulières concernant l'antigène HLA : il s'agit de groupes tissulaires portés par les globules blancs, comme les groupes sanguins sont portés par les globules rouges. Dans la PR, les protéines HLA DR1 et HLA DR4 sont fréquemment rencontrées (13).

En conclusion, il faut bien comprendre qu'aucun de ces facteurs ne peut à lui seul déclencher la maladie. Il est probable que c'est l'association de plusieurs d'entre eux qui facilite le déclenchement de la pathologie.

3. Clinique

L'état clinique de la pathologie varie avec son évolution. Nous allons voir successivement les signes cliniques en début de pathologie puis les symptômes lorsque la pathologie est installée, au niveau articulaire et extra-articulaire et pour finir les complications possibles de la PR.

La maladie évolue par poussées inflammatoires de durée et d'intensité variables, entrecoupée par de périodes où les symptômes s'atténuent, voire disparaissent temporairement. La maladie tend à s'aggraver par la suite et atteint de plus en plus d'articulations en les endommageant.

- **État clinique à la phase de début**

La phase de début de la PR est de durée variable : quelques mois à un an ou même plus. C'est une maladie auto-immune dite bilatérale, le plus souvent symétrique et « nue » (cela signifie qu'il n'existe aucun signe extra-articulaire ou axial associé).

Dans la majorité des cas (70%) les arthrites affectent en premier lieu les extrémités. On parle d'oligo- ou polyarthrite distale d'apparition progressive touchant les poignets, une ou plusieurs articulations intéressant les mains (métacarpophalangiennes ou interphalangiennes proximales), parfois les avant-pieds. Les articulations

interphalangiennes distales ne sont atteintes que de façon exceptionnelle au cours de la PR (14). Les articulations touchées gonflent, sont douloureuses et partiellement enraidies surtout au niveau des mains, des pieds et des genoux.

La fréquence des douleurs est caractéristique d'un rhumatisme inflammatoire, elles sont nocturnes, surtout en seconde partie de nuit, réveillant les personnes atteintes et maximales le matin entraînant un enraidissement matinal des articulations qui cède dans la journée. La durée de ce déverrouillage est variable. Les douleurs réapparaissent en fin de soirée et pendant la nuit suivante. L'atteinte articulaire est fixe et dans la majorité des cas, symétrique. Au début de la pathologie, il n'existe pas de déformation visible, les signes cliniques sont discrets. En revanche une tuméfaction des articulations peut être observée le matin avec parfois un aspect évocateur des doigts « en fuseau ». La maladie peut aussi être initiée par une ténosynovite des tendons extenseurs et des fléchisseurs des doigts pouvant ainsi être responsable du syndrome du canal carpien ou le tendon du cubital postérieur étant principalement évocatrice.

On peut aussi observer des signes généraux avec une discrète altération de l'état général et une fièvre atteignant les 38°. S'y ajoute un amaigrissement et surtout une asthénie. La polyarthrite rhumatoïde peut également débuter de manière moins caractéristique, avec une atteinte des coudes, des genoux ou des hanches sous forme de manifestations articulaires inflammatoires intermittentes et chroniques. Ceci complique le diagnostic car de nombreuses pathologies peuvent se manifester par une atteinte articulaire et doivent être écartées. Le diagnostic différentiel est particulièrement compliqué au début de la pathologie, avec les polyarthrites d'origine infectieuses, les autres types de rhumatismes inflammatoires ou encore avec certaines connectivites comportant des manifestations articulaires. Dans des cas exceptionnels, les atteintes articulaires ne se manifestent que secondairement, la pathologie débutant avec des atteintes extra-articulaires de type vascularite, atteinte pleuropulmonaire, nodules rhumatoïdes (14).

Au niveau biologique, dans 90% des cas il existe un syndrome inflammatoire non spécifique avec une augmentation de la vitesse de sédimentation globulaire (VS), et/ou de la CRP. On observe aussi à l'électrophorèse des protides une augmentation des alpha-2-globulines. On constate aussi des anomalies de la numération de la formule sanguine : une hyperleucocytose avec polynucléose est souvent présente, en

particulier lors des poussées, une thrombocytose et parfois une hyper éosinophilie. L'anémie inflammatoire est la manifestation hématologique la plus fréquente. Il arrive qu'une anémie hémorragique se surajoute par lésion digestive chronique. On note aussi la présence du Facteur rhumatoïde (peu spécifique), et/ou des anticorps anti peptides citrullinés anti-CPP (plus spécifiques). La présence de FR n'est ni indispensable ni suffisante pour confirmer le diagnostic de PR. La spécificité du FR est forte en présence d'un tableau clinique de PR et faible en son absence. Ce FR peut être retrouvé dans d'autres pathologies telles que certaines connectivites, des maladies infectieuses et parfois même chez des sujets sains. Sa présence n'est donc pas synonyme de PR. En revanche, les anticorps anti-CCP sont très spécifiques de la PR.

Dans l'évolution courante, les dommages articulaires s'étalent sur plusieurs années mais dans certains cas plus graves, l'évolution est précipitée, parvenant en un à deux ans à une polyarthrite très inflammatoire, généralisée et destructrice. Dans ces formes extrêmement sévères, on note parfois des atteintes viscérales, parfois mettant en jeu le pronostic vital du malade ou dans d'autres cas des destructions articulaires fulgurantes aboutissant à un handicap fonctionnel important. Ces formes s'accompagnent souvent de vascularites et de manifestations extra-articulaires graves compliquant la PR. A l'inverse la PR peut être bénigne, se guérissant entièrement, soit engendrer un minimum de gêne occasionnelle voire pas du tout. L'état clinique du malade peut donc être très variable en fonction de l'évolution de la PR.

- **État clinique en phase d'état**
- **Manifestations articulaires**

La phase d'état s'installe progressivement. La polyarthrite rhumatoïde évolue par poussées entrecoupées d'accalmies relatives, voire de rémissions vraies. A chaque nouvelle poussée les lésions existantes s'aggravent et font apparaître de nouvelles localisations des lésions articulaires (14). Dans 20 à 30 % des cas, l'inflammation provoque la dégradation progressive du cartilage et de l'os des articulations touchées et entraîne leur déformation.

L'atteinte des mains est la plus caractéristique, souvent introductive. Les déformations les plus courantes sont la déviation cubitale des doigts en coup de vent, la déformation

en « col de cygne » (figure 4), la déformation en "boutonnière" due à une arthrite de l'interphalangienne proximale (IPP), la déformation « en maillet » ou en marteau puis l'atteinte du pouce qui est très fréquente et invalidante, prenant l'aspect de « pouce en Z ».



Figure 4 : Déformation des mains dans la polyarthrite rhumatoïde (15).

Le poignet est aussi le lieu d'atteintes multiples, avec très souvent des synovites radio-carpiales et radio-ulnaires inférieures. L'atteinte est caractérisée par un aspect en dos de chameau (16). L'atteinte des pieds est très invalidante, il s'agit le plus souvent d'une atteinte métatarso-phalangienne, aboutissant à un avant-pied plat avec subluxation. Les épaules sont touchées dans 60% des cas, provoquant une limitation douloureuse des mouvements. S'accompagne une atteinte des coudes qui positionne le malade en attitude antalgique en flexion. L'atteinte des genoux présente le plus souvent un épanchement intra-articulaire chronique. Elle est plus importante au niveau fémoro-tibial externe et peut conduire à un varus très marqué. Le coxite rhumatoïde doit être systématiquement recherché bien qu'il soit rare. Il est source de douleurs et d'un enraidissement dont le retentissement peut être très impactant sur l'autonomie du patient et souvent peu accessible aux traitements généraux ou locaux. Les autres atteintes sont représentées par les ténosynovites, qui sont pratiquement constantes à la phase d'état. Elles siègent essentiellement à la main et dans une moindre mesure, à la cheville ou au pied et vont favoriser les déformations.

○ **Manifestations extra-articulaires**

Des manifestations extra articulaires peuvent parfois survenir et traduisent le caractère systémique de la maladie rhumatoïde. On observe des nodules rhumatoïdes non spécifiques de la polyarthrite rhumatoïde, sorte de "boules" indolores, fermes, mobiles, souvent situées aux coudes ou à côté des articulations des doigts, voire au niveau des pieds (figure 5).



Figure 5 : Nodules rhumatoïdes aux doigts (19).

Dans ses formes viscérales de nodules les plus graves, la maladie touche également d'autres organes : l'œil, les cordes vocales, le cœur, les poumons, les nerfs ou les vaisseaux. L'évolution de ces nodules est variable, ils peuvent disparaître spontanément ou sous l'effet d'un traitement mais peuvent également augmenter de volume, s'ulcérer voire se compliquer de lésions type vascularite.

Au niveau vasculaire, l'atteinte est rare et concerne moins de 1%. La vascularite rhumatoïde se manifeste de différentes façons. En effet on peut voir apparaître des lésions cutanées associant un purpura vasculaire, des nécroses digitales ou des orteils ou alors de manière plus rare des ulcères profonds consécutifs à l'atteinte d'artérioles. Il peut exister une neuropathie périphérique traduisant une vascularite sévère (17). La vascularite rhumatoïde semble être causée par le dépôt de complexes immuns dans la paroi vasculaire. Ces patients ont régulièrement des complexes immuns circulants

contenant du facteur rhumatoïde, une baisse du complément sérique ou une cryoglobulinémie. Parfois s'ajoute une xérophtalmie (sécheresse de l'œil) et une xérostomie (sécheresse de la bouche), appelées syndrome sec de Gougerot-Sjögren. S'y ajoute des atteintes au niveau cardiaque pouvant toucher les trois tuniques du muscle cardiaque, rénale, pulmonaire et neuromusculaire.

En l'absence de traitement et dans ses formes les plus graves, la maladie peut être responsable de handicap au bout d'une dizaine d'années et empêcher d'assurer ses gestes quotidiens et son activité professionnelle.

4. Traitements

La polyarthrite rhumatoïde nécessite une prise en charge pluridisciplinaire afin d'optimiser la prise en charge thérapeutique. L'objectif est d'obtenir un état le plus proche possible de la rémission complète. Les traitements sont de deux types, le traitement des poussées de la pathologie et le traitement de fond.

- **Traitements symptomatiques**

Le traitement symptomatique est indiqué dans les poussées évolutives ou dans l'attente de la pleine efficacité du traitement de fond. Il ne modifie pas l'évolution de la polyarthrite rhumatoïde et n'empêche pas la destruction articulaire. Il n'y a pas de recommandations spécifiques à la polyarthrite rhumatoïde concernant la prise en charge de la douleur. Le traitement de la douleur (par antalgiques ou anti-inflammatoires non stéroïdiens) doit être instauré et adapté en fonction de son intensité.

- **Repos**

Il est préconisé uniquement en cas de poussée inflammatoire de la maladie.

- **AINS**

Les AINS sont employés en première intention pour diminuer la douleur et la tuméfaction articulaire. Ils ont une action antalgique et anti-inflammatoire, ce qui explique la toxicité digestive, mais également rénale, de tous les AINS justifiant une surveillance étroite sur le plan clinique et biologique (mesure de la tension artérielle, contrôle de la fonction rénale). Des antalgiques (paracétamol, opiacés) peuvent également être utilisés.

- **Corticoïdes**

La corticothérapie ne doit être utilisée qu'en alternative ou en complément des autres traitements et en cas de polyarthrite rhumatoïde active invalidante, insuffisamment soulagée par les anti-inflammatoires. On recourt habituellement à une posologie inférieure à 10 mg par jour d'équivalent prednisone, de l'ordre de 5 à 7 mg. La durée d'utilisation des corticoïdes doit être la plus courte possible et doit être réduite progressivement (18).

De fortes doses de cortisone appelées bolus cortisoniques peuvent être utilisées en cas de poussées sévères, de façon symptomatique et transitoire pour « casser une poussée évolutive ». Dans ce cas de figure on utilise alors des doses variant de 80 mg à 0,5 g/j de méthylprednisone pendant un à trois jours de suite. La corticothérapie intra-articulaire est indiquée en cas d'inflammation locale persistante. Elle a une action puissante mais transitoire. L'injection ne doit pas être répétée à moins de 3 mois d'intervalle pour une même articulation.

- **Traitement de fond**

Le traitement de fond est instauré le plus précocement possible, dès le diagnostic posé, car il est susceptible de modifier l'évolution clinique et radiologique de la maladie.

Prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde

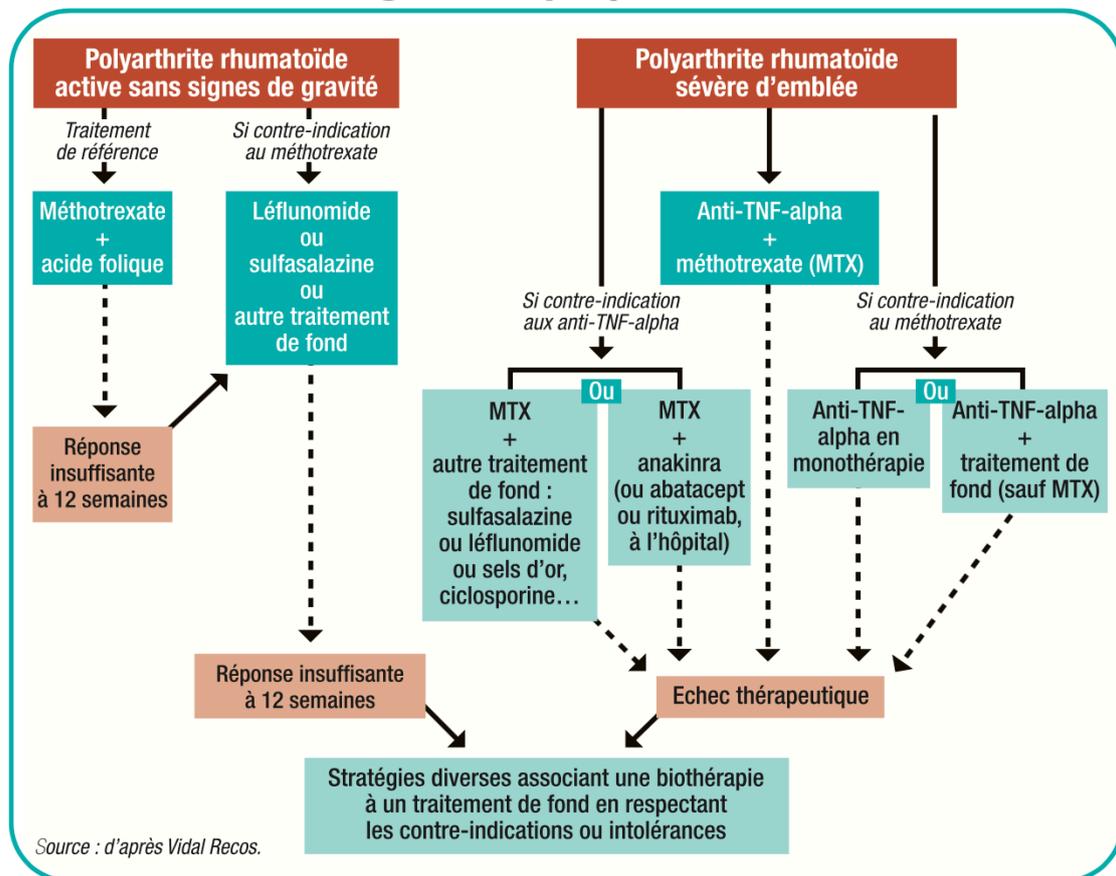


Figure 6 : Stratégie thérapeutique dans la polyarthrite rhumatoïde (19).

- **Traitements de fond conventionnels**

Le méthotrexate (MTX) est indiqué en première intention (figure 6). C'est le traitement de référence dans la PR en l'absence de contre-indication (néphropathie, hépatopathie, leucopénie, désir de grossesse, infection, etc.). Cet antimétabolite inhibe de façon compétitive la dihydrofolate-réductase, une enzyme impliquée dans le métabolisme de l'acide folique et dans la synthèse de l'adénosine, deux éléments indispensables à la synthèse de l'ADN (acide désoxyribonucléique). Il inhibe ainsi la

prolifération des cellules pro-inflammatoires. La posologie initiale conseillée de 7,5 mg une fois par semaine est augmentée, si besoin, par paliers de 4 à 8 semaines sans excéder 25 mg par semaine. Une prise de folates doit être prescrite généralement dans les 48h après la prise du méthotrexate pour lutter contre les effets indésirables causés par les propriétés antifoliques. Le méthotrexate suscite une surveillance stricte avec de nombreuses contre indications comme l'insuffisance rénale chronique ou aiguë, l'alcoolisme, l'hépatopathie chronique ou un état infectieux chronique, etc. Un bilan biologique doit être réalisé tous les mois au cours des trois premiers mois de traitement, puis conseillé, toutes les 4 à 12 semaines. S'ajoute une surveillance impérative de l'hémogramme, des transaminases et de la créatininémie. D'autres traitements de fond peuvent être proposés en alternative comme le léflunomide ou la sulfasalazine.

Le léflunomide (Arava®) représente en seconde intention la meilleure alternative et a prouvé une efficacité comparable au méthotrexate, si celui-ci a montré une efficacité insuffisante en première ligne (figure 6). C'est un dérivé isoxazolique qui est transformé dans l'organisme en son métabolite actif, le A77 1726. Il induit une inhibition compétitive de la dihydrorotate-déhydrogénase, une enzyme impliquée dans la synthèse de novo des bases pyrimidiques. Il ralentit la prolifération des cellules à multiplication rapide, notamment les lymphocytes T activés (18). La posologie habituelle est de 20 mg par jour soit un comprimé par voie orale. Il est recommandé d'instaurer une surveillance clinique régulière contrôlant la pression artérielle et de réaliser un hémogramme tous les 15 jours pendant six mois puis tous les deux mois pour vérifier le taux des plaquettes et des transaminases. Malgré les recommandations d'utilisation du léflunomide ne recommandant pas son association avec les autres traitements de fond comme le méthotrexate ou la sulfasalazine, des études ont prouvé que dans certaines conditions il pouvait y être associé avec une surveillance clinique et biologique plus stricte.

En troisième ligne, vient la sulfasalazine (salazopyrine®). Cette molécule pourrait avoir une action sur le tube digestif en induisant une diminution des immunoglobulines A (IgA) sécrétées mais son mécanisme d'action reste encore mal connu. La sulfasalazine est divisée par des bactéries coliques en acide 5-aminosalicylique et en sulfapyridine. C'est cette dernière qui jouerait un rôle dans les rhumatismes inflammatoires. Son efficacité semble comparable à celle du méthotrexate et du léflunomide mais il existe avec ce médicament un échappement thérapeutique

fréquent, d'où son taux de maintien thérapeutique limité. Elle peut être utilisée en monothérapie ou en association au méthotrexate. La posologie recommandée doit être progressive en débutant par une prise d'un comprimé de 500 mg par jour pendant une semaine puis deux comprimés par jour la deuxième semaine, trois comprimés par jour la troisième puis quatre par jour pour la suite soit 2 grammes. La posologie peut atteindre 3 grammes si le patient le tolère bien en cas d'efficacité insuffisante (20). L'hémogramme avec plaquettes est conseillé tous les mois jusqu'au sixième mois de traitement puis de manière régulière par la suite.

L'hydroxychloroquine (Plaquenil®) est un antipaludéen de synthèse utilisé dans la PR débutante en traitement d'attaque à raison de 6 mg/kg par jour, c'est-à-dire deux comprimés de 200 mg. La posologie d'entretien se situe entre 200 et 400 mg. On peut aussi avoir recours à la chloroquine (Nivaquine®). L'efficacité de ces traitements n'apparaît qu'après quatre à six mois d'utilisation. Ils sont indiqués surtout dans les PR bénignes et doivent être utilisés le plus souvent en association avec le méthotrexate (18). Cette molécule peut provoquer des troubles visuels, c'est pourquoi un examen ophtalmologique doit être pratiqué avant de débiter le traitement puis un suivi régulier.

Des associations de traitements de fond peuvent être proposées en fonction de l'efficacité et de la réponse insuffisante aux thérapeutiques précédemment mises en place. Bien qu'une première approche thérapeutique avec les traitements de fond conformistes ait montré son efficacité dans les PR érosives, il semble y avoir un meilleur taux de rémission en proposant un biomédicament comme les anti-TNF. Des travaux ont prouvé qu'en associant un traitement de fond comme le méthotrexate avec un biomédicament, la réponse au traitement était meilleure par rapport à l'utilisation d'un médicament biologique en monothérapie. En effet on observe un meilleur taux de rémission, un meilleur contrôle sur la progression radiographique et une efficacité clinique supérieure.

○ **Traitements biologiques**

Depuis quelques années, les connaissances sur la PR n'ont fait qu'évoluer, ce qui a permis de nouvelles perspectives thérapeutiques très optimistes. Les premiers traitements développés sont les inhibiteurs du TNF, ils sont fabriqués par génie génétique en introduisant la séquence du gène codant pour un antagoniste du TNF humain dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO). Ces dernières vont

produire la protéine qui va être utilisée à des fins thérapeutiques. D'autres thérapeutiques ont été développées à partir du même mécanisme de production comme le tocilizumab qui vise l'IL-6, l'abatacept qui cible les molécules CD80 (*cluster of differentiation*) et CD86 présentes sur la cellule présentatrice d'antigène et le rituximab, anti-CD20 présent sur les lymphocytes B.

Ces médicaments sont soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Ce sont des médicaments d'exception. La prescription et le renouvellement sont réservés aux spécialistes en rhumatologie, en médecine interne, en pédiatrie ou en dermatologie. La prescription d'un médicament biologique (en association au méthotrexate ou en monothérapie) quel qu'il soit, ne se justifie pas en première ligne de traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active, évolutive non précédemment traitée par le méthotrexate ou les autres traitements de fond.

▪ **Les anti-TNF**

Les anti-TNF empêchent la fixation de la substance à son récepteur et peuvent ainsi « neutraliser » un des éléments de la cascade inflammatoire. L'adalimumab (Humira®), le golimumab (Simponi®), le certolizumab pegol (Cimzia®) et l'étanercept (Enbrel®) sont les quatre anti-TNF commercialisés, utilisés dans la PR et disponibles à l'officine. L'infliximab (Remicade®) est un anticorps chimérique anti-TNF, IgG1 qui a une forte affinité pour le TNF. Il est réservé à l'usage hospitalier et s'administre par voie intraveineuse (IV) à une posologie de 3 mg/kg, suivis par des perfusions supplémentaires de 3 mg/kg aux semaines 2 et 6 après la première perfusion, puis toutes les 8 semaines. Remicade® doit être administré en association au MTX (21).

L'adalimumab (Humira®) est un anticorps monoclonal entièrement humanisé, disponible en pharmacie de ville. Il est injecté en dose unique de 40 mg en sous cutanée toutes les deux semaines en association au MTX ou en monothérapie. Il est indiqué « chez les sujets ayant une PR modérément à sévèrement active de l'adulte lorsque la réponse aux traitements de fond est insuffisante et pour le traitement de la PR sévère, active et évolutive chez les adultes non précédemment traités par le MTX » (18).

Le golimumab (Simponi®) est un anticorps monoclonal totalement humanisé dirigé contre le TNF. Il est utilisé dans le traitement de la PR active, modérée à sévère chez les patients adultes, lorsque la réponse aux traitements de fond antirhumatismaux, y compris le MTX, a été inadéquate. Cette biothérapie peut être injectée en sous-cutanée comme en intraveineuse et, est toujours associée au MTX dans la PR. Il est disponible à l'officine sous forme sous cutanée à la dose d'une injection mensuelle de 50 mg. Il a été démontré qu'en association au MTX, Simponi® ralentit la vitesse de progression radiographique de la destruction articulaire et améliore la fonction physique (22).

Le certolizumab pegol (Cimzia®) est un fragment Fab d'anticorps humanisé recombinant dirigé contre le TNF et disponible en officine. Il détruit sélectivement le TNF rendant impossible la fixation du complément sur la région Fc et donc une absence de cytotoxicité dépendante des anticorps. Il est indiqué dans le traitement de la PR active, modérée à sévère, de l'adulte, lorsque la réponse aux traitements de fond, y compris le MTX, est inadéquate. Il peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou associé à ce dernier. La posologie recommandée est de deux injections SC le même jour aux semaines 0, 2 et 4 puis une injection toutes les deux semaines (23).

L'étanercept (Enbrel®) est une protéine de fusion comportant, d'une part, un fragment Fc d'une IgG humaine et d'autre part, deux molécules du récepteur soluble p75 du TNF. Ce biomédicament est disponible en pharmacie de ville à la dose de 25 mg en sous cutanée deux fois par semaine ou 50 mg une fois par semaine. Il est utilisé seul ou accompagne le MTX dans la stratégie thérapeutique. Il est administré chez les sujets ayant une PR active de l'adulte en cas de réponse insuffisante aux traitements de fond conventionnels, y compris le MTX, et chez les patients ayant une PR sévère active et évolutive non précédemment traités par le MTX. On note un réel effet de l'étanercept sur la progression des dommages structuraux associés à la maladie, mesurés par la radiographie (2).

- **Les anti-Interleukines**

Ce sont des cytokines qui peuvent favoriser ou au contraire freiner l'inflammation. Dans la PR l'IL-6 est produite en quantité trop importante se traduisant par des symptômes cliniques comme la fièvre, des signes systémiques et un syndrome inflammatoire biologique.

Le tocilizumab (Roactemra®) est un anticorps monoclonal recombinant humanisé dirigé contre le récepteur de l'IL-6. C'est en fait le lymphocyte B qui est visé puisque l'IL-6 joue un rôle dans la maturation du lymphocyte B. C'est un médicament réservé à l'usage hospitalier qui est indiqué en association au MTX « dans la PR active, sévère et évolutive chez les patients adultes ayant eu soit une réponse inadéquate, soit une intolérance à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond ou par un ou plusieurs antagonistes du TNF ». Il peut aussi être utilisé en monothérapie chez ces patients en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du MTX s'avère être incohérente (24). La posologie recommandée du tocilizumab dans le traitement de la PR est de 8 mg/kg, administrée une fois toutes les quatre semaines.

L'anakinra (Kineret®) est un antagoniste du récepteur de l'IL-1 qui est utilisé dans le traitement de la PR en association avec le MTX, chez les adultes dont la réponse au MTX seul est insuffisante, mais son efficacité est limitée par rapport aux anti-TNF et aux autres biomédicaments, c'est pourquoi il est très peu utilisé.

- **Les anti-lymphocytes**

Deux acteurs principaux des réactions inflammatoires et auto-immunes sont le lymphocyte T et le lymphocyte B (globules blancs) ; ces deux types de cellules communiquent entre elles et reçoivent également des signaux d'autres cellules (macrophages, cellules dendritiques). En empêchant ces cellules de communiquer, on espère ainsi bloquer ou ralentir les mécanismes inflammatoires.

L'abatacept (Orencia®) est une protéine de fusion, composée du CTLA-4 (*cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4*) et d'une IgG, qui inhibe le signal de costimulation essentiel à l'activation du lymphocyte T en se liant spécifiquement à CD80 et CD86,

présents à la surface des cellules présentatrices d'antigène (18). Or, L'activation complète des lymphocytes T nécessite deux signaux transmis par les cellules présentatrices de l'antigène : la reconnaissance d'un antigène spécifique par le récepteur du lymphocyte T, le TCR (1^{er} signal) et un second signal de costimulation (25). L'une des principales voies de costimulation passe par la liaison des molécules CD80 et CD86 à la surface des cellules présentatrices de l'antigène, au récepteur CD28 exprimé sur les lymphocytes T (2^e signal). Le CTLA4 est un récepteur protéique qui régule négativement les réponses immunitaires, exprimé à la surface des lymphocytes T. Il se lie au CD80 ou au CD86 avec une affinité supérieure à celle du CD28, lui permettant de le neutraliser. CTLA4 transmet un signal inhibiteur aux cellules T qui va lutter contre l'inflammation, alors que CD28 transmet un signal de stimulation qui va favoriser l'inflammation. Il est indiqué en association au MTX dans le traitement de la PR active, modérée à sévère chez les patients adultes répondant de manière inadéquate à un traitement antérieur par un ou plusieurs traitements de fond, y compris le MTX ou un anti-TNF. La posologie recommandée est une injection par semaine en sous cutanée de 125 mg (26).

Le rituximab (Mabthera®) est un anticorps monoclonal chimérique ciblant le lymphocyte B à travers l'un de ses récepteurs membranaires appelé CD20. En se fixant sur ce récepteur, le médicament entraîne la destruction de certains lymphocytes B. Son action a été démontrée en association au MTX dans le traitement de la PR active, sévère chez les patients adultes en cas d'échec au MTX ou aux anti-TNF ou en cas d'intolérance aux traitements de fond. La posologie recommandée est de 1g en deux perfusions intraveineuses à quinze jours d'intervalle. Chaque perfusion de rituximab est précédée d'une injection en IV de 100 mg de méthylprednisolone dans le but de diminuer les réactions aux perfusions (18).

B. Le Psoriasis

1. Épidémiologie

Le psoriasis est une dermatose érythémato-squameuse de cause inconnue, non contagieuse et d'évolution chronique. Bien que bénin, le retentissement social peut être majeur, notamment chez l'enfant si la pathologie est mal traitée ou incomprise. Cette pathologie touche 1 à 3% de la population générale, et plus particulièrement les populations blanches. Chez 30 à 50% des patients la pathologie débute dans l'enfance. Chez ces sujets, 2 à 5% voient leur psoriasis se déclarer avant leurs deux ans (27). Les deux tiers des personnes affectées souffrent d'une forme modérée de la maladie (moins de 3% de la surface de la peau affectée).

2. Physiopathologie

La cause initiale de l'activation du système immunitaire au cours du psoriasis n'est pas connue à ce jour. L'une des hypothèses met en avant le rôle d'une agression de la couche cornée, qui, sur un terrain génétique prédisposé, favoriserait les troubles de la différenciation des kératinocytes induisant la formation de squames, une hyperprolifération et la perméabilisation de la barrière épithéliale, puis la contamination bactérienne et, finalement, la mise en jeu du système immunitaire.

Plusieurs populations de polynucléaires sont impliquées dans la physiopathologie de la maladie. Sous l'influence d'antigènes encore inconnus à ce jour, les lymphocytes T CD4+ sont activés et produisent des cytokines pro-inflammatoires tels que l'IL-12, l'IL-23 et le TNF et des facteurs de croissance. Les lymphocytes vont se différencier en présentant un profil Th1 et Th17 une fois qu'ils seront activés. L'IL-17 est une cytokine pro-inflammatoire principalement produite par les lymphocytes Th17. Une fois sécrétée cette molécule agit sur les cellules du système immunitaire, en les activant pour qu'elles produisent des cytokines pro-inflammatoires, déclenchant une réponse inflammatoire locale et ainsi protéger l'organisme de l'invasion d'un pathogène (28).

Les kératinocytes pathologiques participent au recrutement d'autres cellules inflammatoires, ainsi causant la formation de la plaque psoriasique et la prolifération excessive kératinocytaire. Les lymphocytes T CD8+ jouent quant à eux un rôle dans la persistance des lésions. Le processus est autoentretenu par la libération de cytokines inflammatoires quand le patient se gratte ou par les frottements.

Il a été mis en évidence des gènes de susceptibilité intervenant pour la plupart dans le contrôle du système immunitaire ou dans la différenciation épidermique. Le gène de prédisposition majeur est appelé HLA Cw6. Le rôle du gène de l'IL-12 et celui du récepteur à l'IL-23, affiliés au contrôle de la réponse immunitaire acquise ont été mis en évidence dans la physiopathologie du psoriasis. Dans les formes pustuleuses de psoriasis, ce sont les gènes IL-36RN et CARD14 (*caspase recruitment domain containing protein 14*), intervenant dans l'activation de la voie NF- κ B (*nuclear factor kappa B*) qui sont impliqués (28).

3. Clinique

La lésion élémentaire est une plaque érythémato-squameuse bien limitée, arrondie ou polycyclique, prurigineuse, qui permet dans la plupart des cas de poser le diagnostic. Les squames sont blanchâtres, épaisses en l'absence de traitement, les parties les plus superficielles pouvant se détacher lors du grattage ou du déshabillage. Il existe plusieurs formes cliniques de psoriasis.

- **Forme commune**

Aussi appelé « psoriasis vulgaire », cette forme se traduit par des plaques symétriques, situées préférentiellement au niveau des zones de frottement : coudes, avant-bras, genoux, jambes, région lombosacrée, cuir chevelu (figure 7). Des plaies, des cicatrices ou des zones de grattage peuvent être également le siège de lésions psoriasiques. Le visage est rarement atteint. La taille des lésions est variable, le psoriasis pouvant être en points, en gouttes (notamment chez l'enfant et l'adolescent), nummulaire (éléments arrondis de 1 à plusieurs centimètres de diamètre) ou en plaques pouvant atteindre des surfaces plus ou moins larges (29).



Figure 7 : Psoriasis en plaques au niveau du coude (30).

Au niveau du cuir chevelu, les lésions, souvent prurigineuses, prédominent à la lisière frontale, on l'appelle le psoriasis séborrhéique. La localisation occipitale est fréquente également. Les squames sont perforées par les cheveux (absence d'alopécie). Dans certains cas le cuir chevelu est entièrement recouvert de plaques psoriasiques.

L'atteinte des ongles, fréquente, peut prendre plusieurs formes : petites dépressions ponctuées à la surface de l'ongle (en dé à coudre), épaissement ou décollement distal de l'ongle, l'hyperkératose sous-unguéale, l'inflammation des tissus mous autour de l'ongle (paronychie) et on peut aussi voir la perte de transparence de l'ongle. Les formes peuvent être plus ou moins sévères en fonction de l'étendue des lésions et du ressenti du patient.

- **Formes topographiques plus rares**

Le psoriasis inversé est localisé au niveau des plis : sillon interfessier, creux axillaire et poplité, région génitale, pli inguinal ou zones sous-mammaire, ombilic, « psoriasis des langes » chez le nourrisson.

Le psoriasis palmoplantaire est soit isolé, soit associé à d'autres localisations. Il peut s'accompagner de fissures douloureuses à la marche. Les lésions peuvent être profondes, douloureuses et souvent bilatérales donnant une kératodermie.

Le psoriasis du gland, rare forme clinique à intéresser une muqueuse, peut exister isolément ou accompagner une forme commune ou inversée. La langue peut aussi être atteinte.

- **Formes graves**

Le psoriasis érythrodermique atteint plus de 90% des téguments. Il s'agit d'un psoriasis généralisé s'accompagnant d'une desquamation majeure et imposant l'hospitalisation.

Le psoriasis pustuleux se traduit par la présence de pustules non infectieuses. Il est soit localisé aux paumes ou aux plantes, évoluant alors par poussées, soit de façon plus rare, généralisé, débutant brutalement, avec une altération de l'état général, une hyperthermie et une confluence des lésions aboutissant à la formation de larges placards nappes sur le tronc (29).

- **Le rhumatisme psoriasique**

Il s'agit d'un rhumatisme inflammatoire appartenant au groupe des spondylarthropathies. Cliniquement, l'existence d'une douleur inflammatoire des 3 articulations d'un même doigt ou orteil, interphalangienne distale, interphalangienne proximale, métacarpophalangienne et le caractère asymétrique des symptômes font évoquer le diagnostic. Le gonflement des espaces interarticulaires donne un aspect de doigt ou d'orteils boudinés.

Malgré l'absence de test biologique spécifique, un bilan biologique (vitesse de sédimentation (VS), CRP, FR, anticorps anti-CCP) doit être réalisé afin d'éliminer une polyarthrite rhumatoïde, une spondylarthrite ankylosante ou une connectivite, et un bilan radiologique des sites douloureux est demandé pour confirmer le rhumatisme psoriasique.

4. Traitements

Il n'existe pas de traitement standard du psoriasis. La stratégie thérapeutique est en effet individualisée à chaque patient, tenant compte de l'étendue des lésions, de leur impact sur la qualité de vie, des résistances et de la tolérance aux différents médicaments. Il est important d'avoir un soutien ou une prise en charge psychologique pour faire face et accepter la pathologie.

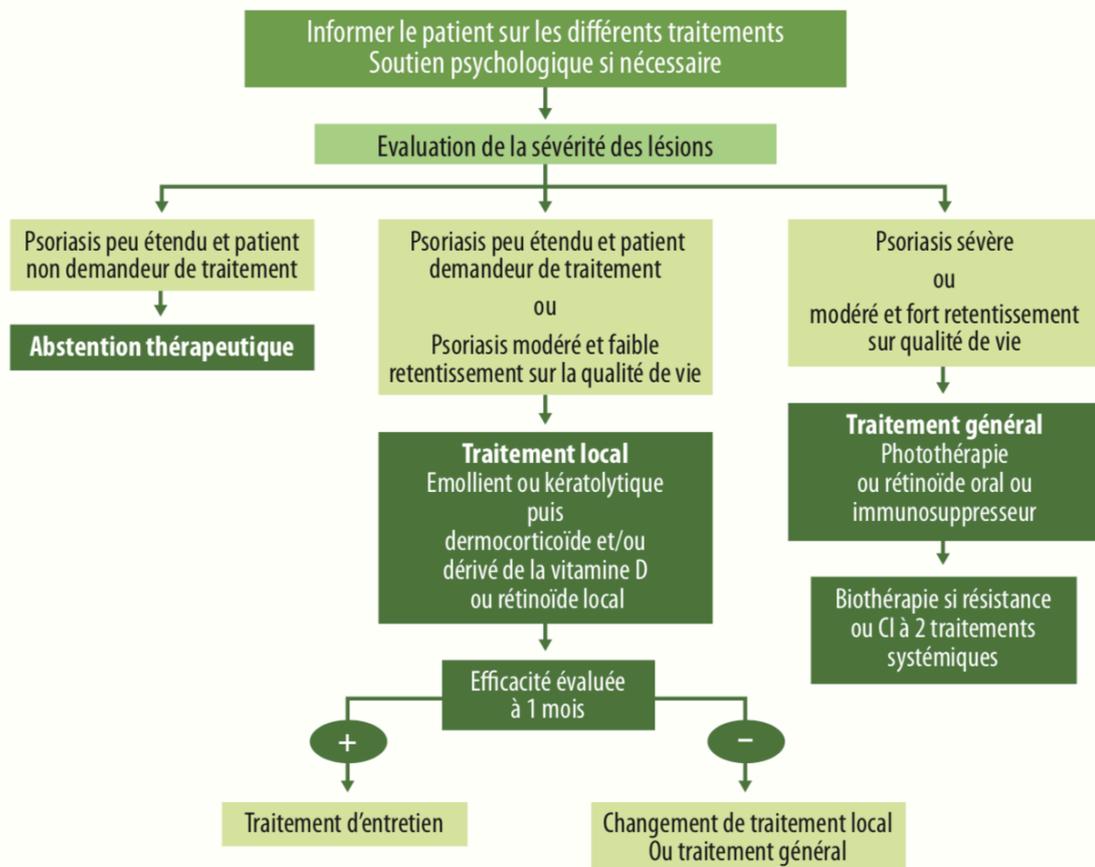


Figure 8 : Stratégie thérapeutique dans le psoriasis (29).

• Traitements locaux

Le traitement local du psoriasis va permettre de décaper les lésions grâce à l'utilisation de topiques kératolytiques et va traiter l'inflammation sous-jacente par des dermocorticoïdes (figure 8).

Les dermocorticoïdes sont utilisés sous forme de pommade pour les lésions sèches ou sous forme de crème. La forme crème est la plus facile d'utilisation au niveau des

plis. Pour le psoriasis du cuir chevelu, les corticoïdes en lotions, mousses et shampoings sont plus adaptés. Il est recommandé d'effectuer un traitement de durée limitée pour éviter les effets secondaires locaux voir généraux. Une seule application par jour est suffisante (31).

Les analogues de la vitamine D peuvent aussi être utilisés comme kératolytique (figure 8). Leur efficacité est globalement comparable à celle des dermocorticoïdes mais ont une action plus lente. Le nombre d'application varie d'une à deux fois par jour en fonction de la molécule utilisée.

L'association de dermocorticoïdes et d'analogue de la vitamine D est possible pour une synergie d'action et donc une meilleure efficacité du traitement. Le traitement continue ne doit pas dépasser quatre semaines et un traitement intermittent deux fois par semaine en entretien est envisageable pour perdurer le bénéfice thérapeutique. Pour soulager le prurit et décapier les lésions, les bains à l'eau claire ou salée ou l'utilisation d'émollients peut être conseillée.

- **La photothérapie**

La photothérapie est un traitement destiné aux sujets ayant un psoriasis étendu (figure 8) (28). Il existe différents modes de photothérapie :

- La PUVAthérapie : association d'un psoralène photosensibilisant, à administrer deux heures avant la séance, et d'une irradiation par UVA.
- La photothérapie classique par UVB, ne nécessitant pas la prise de psoralène.
- L'association rétinol (acitretine) et PUVAthérapie : rePUVA.
- L'association acitretine et UVB.
- La balnéoPUVAthérapie : le psoralène est ici administré par voie cutanée au cours d'un bain avant l'exposition aux UVA.

La surveillance du traitement comprend le bilan ophtalmique de départ, biologique de suivi et l'examen approfondi, régulier, à la recherche de lésions précancéreuses en raison du risque carcinogène lié aux rayonnements.

- **Traitements généraux**

Les traitements de fond classiques sont utilisés dans les formes de psoriasis modérées à sévères et regroupent trois molécules : le méthotrexate (cf. polyarthrite rhumatoïde), la ciclosporine et l'acitretine.

L'acitretine (Soriatane®) est un rétinoïde (dérivé de la vitamine A) qui limite le renouvellement excessif des cellules de la peau et diminue l'épaisseur de la couche cornée. L'administration se fait par voie orale, en 1 prise quotidienne à une posologie initiale progressive allant de 25 mg/j à 30 mg/j. Ensuite la posologie sera adaptée au cas par cas en fonction de la tolérance et de l'efficacité du médicament (29).

La ciclosporine (Néoral®) est administrée à une posologie de 2,5 mg/kg/j et ne dépassant pas les 5 mg/kg/j. Une surveillance du taux de créatinine doit être faite régulièrement en raison de sa néphrotoxicité.

- **Biothérapies**

Les biomédicaments sont indiqués dans le psoriasis modéré à sévère en cas d'intolérance ou de contre-indication à au moins deux thérapeutiques systémiques dont le méthotrexate, la ciclosporine et la photothérapie, et pour lequel le retentissement sur la qualité de vie est important (28).

Il existe trois types d'agents en fonction de leur mode d'action :

- **Les anti-TNF** :

- l'adalimumab (Humira®), anticorps monoclonal totalement humanisé, utilisé à la dose de 40 mg en sous cutané tous les quinze jours avec une dose de charge préalable de 80 mg (29) ;
- l'infliximab (Remicade®), anticorps anti-TNF chimérique administré en perfusion intraveineuse d'une durée de 2 heures à raison de 5 mg/kg, suivi par des perfusions supplémentaires de 5 mg/kg aux semaines 2 et 6 après la première perfusion, puis toutes les 8 semaines (21).
- l'éta nercept (Enbrel®), protéine de fusion simulant le récepteur soluble du TNF, utilisé à une dose d'entretien de 25 à 50 mg deux fois par semaine en sous cutané.

- **Les agents visant l'IL-12 et l'IL-23** : l'ustekinumab (Stelara®), anticorps monoclonal humain dirigé contre la sous unité p40 commune à l'IL-12 et l'IL-23. Cette molécule stoppe les signaux et les cascades cytokiniques qui jouent un rôle important dans la pathologie psoriasique.

- Les agents ciblant l'IL-17 :

- le sécukinumab (Cosentyx®), anticorps monoclonal IgG1/kappa entièrement humain se liant sélectivement à l'IL-17. Il empêche l'interaction entre l'IL-17 et son récepteur ainsi inhibant la libération de cytokines pro-inflammatoires et de chimiokines.
- L'ixékizumab (Taltz®) anticorps monoclonal IgG4 humanisé spécifiquement ciblant l'IL-17.

La dose initiale recommandée de l'ustekinumab (Stelara®) est 45 mg en sous-cutanée durant la semaine 0, suivie par une dose de 45 mg la semaine 4 et ensuite injectée toutes les douze semaines. Pour les patients de plus de 100 kg la dose pourra être augmentée jusqu'à 90 mg (32).

Pour le sécukinumab (Cosentyx®), la dose injectée est de 300 mg en sous cutanée aux semaines 0, 1, 2, 3 et 4, puis 300 mg toutes les quatre semaines. La dose peut être diminuée à 150 mg pour certains malades (33). L'ixékizumab (Taltz®) est administré à raison d'une dose de 160 mg en injection sous cutanée (deux injections de 80 mg) à S0, suivie d'une injection de 80 mg toutes les deux semaines pendant les 3 premiers mois, puis toutes les 4 semaines. Toutes ces biothérapies sont disponibles à l'officine hormis l'infliximab, réservé à l'usage hospitalier (34).

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

Les MICI (se prononce « miki ») sont essentiellement représentées par la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique (RCH). Il existe aussi des formes de MICI indéterminées. La maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique sont deux pathologies multifactorielles dont les mécanismes étiopathogéniques sont semblables, ainsi que leur prédisposition génétique, leur épidémiologie proche, leur similitude anatomo-clinique et leur réponse aux quasi mêmes traitements.

1. Épidémiologie

L'incidence de la maladie de Crohn en France est chiffrée à environ 5 patients pour 100 000 habitants par an avec une prévalence qui ne fait qu'accroître depuis ces dernières années (35). L'âge de début est variable, pouvant aller de 5 à 85 ans avec un pic de fréquence aux alentours des 20 ans.

En France, l'incidence annuelle de la RCH est de 3,8 patients pour 10 000 habitants. On note un pic d'incidence entre 20 et 30 ans puis un second aux alentours de 60 ans (36).

2. Physiopathologie

La physiopathologie des MICI repose sur trois acteurs : la susceptibilité génétique, les facteurs environnementaux, la réponse immunitaire dérégulée avec le rôle important du microbiote intestinal, l'activation lymphocytaire, la modification de la perméabilité et le stress épithélial menant à l'inflammation et aux lésions. Aucun n'est fondamental ni suffisant pour que la maladie se déclare, ils ne font que prédisposer à un risque de développer la pathologie (37).

➤ Une susceptibilité génétique

La prédisposition aux MICI est en partie génétique, se traduisant par la présence d'agrégations familiales de ces maladies et la concordance entre jumeaux monozygotes.

Depuis la découverte du premier gène de susceptibilité (NOD2/CARD15 sur le chromosome 16), près d'une centaine d'autres gènes ont été mis en évidence (OCTN1 et 2, CARD 9, TLR4, IL23R, etc.) mais ils ne permettent d'expliquer qu'une partie mineure du développement des MICI (38). On note aussi la présence des anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles à prédominance périnucléaire (pANCA) suscitant le rôle des peptides antigéniques, sachant qu'il subsiste une reconnaissance croisée de plusieurs antigènes bactériens.

➤ Une dysrégulation du système immunitaire

Des anomalies qualitatives du microbiote sont observées chez les patients atteints de MICI. Une cascade de mécanismes entre en jeu associant une élévation de la perméabilité de la barrière épithéliale de l'intestin, induisant une inflammation, ce qui attire des cellules immunitaires dans la paroi intestinale. Ces cellules immunitaires induiront une réponse spécifique contre des composants de la propre flore intestinale du malade, à l'origine de l'inflammation de l'intestin grêle ou du colon. Cette dysbiose participe à une activation excessive du système immunitaire local avec augmentation de cytokines pro-inflammatoires (TNF, interleukines...) et stimulation des cellules de l'inflammation (lymphocytes T, macrophages, cellules dendritiques ...). Les lésions chroniques sont associées à une élévation de la synthèse d'IL-12 et d'IL-23, orientant la réponse immunitaire vers un profil de cytokines Th1. Une nouvelle famille de lymphocytes nommés Th17, a été mise en évidence, jouant un rôle avec la production de l'IL-23 dans l'immunité innée et muqueuse spécifique. Ces deux acteurs de l'immunité seraient à l'origine d'une susceptibilité aux infections et provoqueraient des mécanismes inflammatoires intestinaux. D'autres cytokines sont sécrétées en excès comme l'IL-1 et le TNF.

➤ Le rôle du microbiote

Différentes observations illustrent le fait que la flore intestinale joue un rôle clé au cours des MICI :

- Une inflammation intestinale chronique a été mise en évidence dans les modèles animaux de MICI, après colonisation par des bactéries commensales alors qu'en l'absence de ces mêmes bactéries, la muqueuse demeurerait saine.
- Chez les malades souffrant de MICI, plusieurs populations bactériennes sont modifiées (dysbiose). Des bactéries potentiellement pathogènes comme *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*, *Yersinia enterocolitica* et *Mycobacterium paratuberculosis*, sont retrouvées en disproportion alors que la concentration de certaines bactéries favorables est diminuée (38).
- Une forte concentration de bactéries est retrouvée dans les zones concordant avec les localisations les plus fréquentes des MICI, c'est-à-dire l'iléon terminal et le côlon.

Ces données montrent comment tous ces mécanismes sont imbriqués : génétique, environnement, microbiote et système immunitaire. Ainsi les anomalies du microbiote dans les MICI sont à la fois cause et conséquence de l'inflammation.

➤ Le rôle de l'environnement

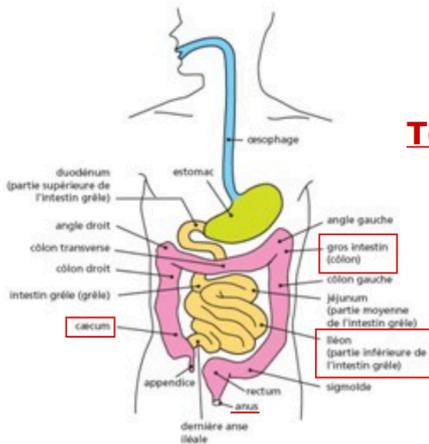
Les variations temporelles et spatiales de l'incidence et de la prévalence des MICI suggèrent un rôle majeur de l'environnement. Les MICI sont avant tout des maladies environnementales avec une incidence plus élevée dans les pays industrialisés et un accroissement de celle-ci dans les pays en voie d'occidentalisation. Ceci sous-entend que certains facteurs environnementaux, probablement liés au mode de vie occidental, pourraient avoir une certaine influence sur l'apparition de cette maladie. Une étude des populations migrantes a permis de montrer que l'incidence basse de certaines populations a vu rejoindre rapidement celle de leur pays d'accueil, traduisant l'importance du mode de vie dans la survenue de ces maladies. D'autres facteurs rentrent en jeu, comme l'alimentation, l'hygiène domestique et la prise d'antibiotique (38).

Actuellement, deux facteurs de risque ont été mis en évidence, le tabac et l'appendicectomie. Cette dernière aurait un effet protecteur vis-à-vis de la RCH mais ne semblerait pas avoir d'impact dans la maladie de Crohn, son effet reste encore discuté. Les effets du tabac sont quant à eux reconnus, ils semblent être délétères dans la maladie de Crohn et protecteurs dans la RCH (39).

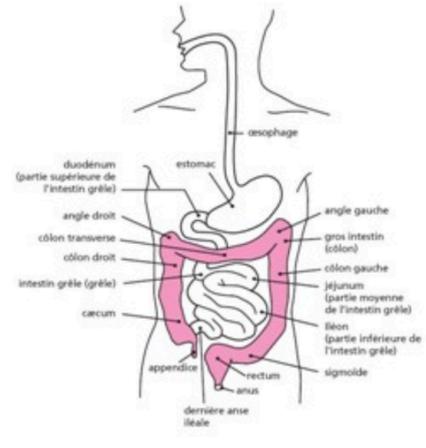
3. Clinique

Ces pathologies évoluent par poussées, plus ou moins sévères, entrecoupées de périodes de rémission plus ou moins longues. Parfois, elles évoluent de façon continue avec des périodes d'exacerbations. Les signes cliniques varient selon la localisation et l'étendue de l'inflammation (figure 9).

Dans la maladie de Crohn, l'inflammation peut toucher tous les segments du système digestif, de la bouche à l'anus mais avec une localisation préférentielle au niveau de l'intestin : forme iléale ou colique. Dans la rectocolite hémorragique, l'inflammation touche le rectum et une partie plus ou moins étendue du côlon.

MC

Topographie

RCH

Manifestations cliniques

Douleurs abdominales, diarrhées avec ou sans émission de glaires et de sang

Atteinte de la région anale (fissures, fistules, abcès)

Altération de l'état général (fatigue, amaigrissement)

Évolution par **poussées** avec phase de rémission

Rectorragie

Douleurs rectales et abdominales

Diarrhées, émissions de **glaires**

Altération de l'état général (fatigue, amaigrissement)

Évolution par **poussées**

Figure 9 : Topographie et manifestations cliniques dans la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique (40).

• Symptômes digestifs

Les douleurs abdominales et la diarrhée sont les symptômes les plus fréquents au cours des poussées (figure 9). Les diarrhées se caractérisent par des selles plus ou moins fréquentes, plus ou moins liquides, parfois glairo- sanglantes (surtout dans la RCH) avec difficulté à se retenir, voire une incontinence fécale.

Dans la maladie de Crohn, les lésions intestinales et périnéales sont la plupart du temps segmentaires, c'est-à-dire discontinues avec intervalles de paroi saine (39). L'iléon terminal et le côlon sont touchés dans deux cas sur trois. Lorsque l'atteinte est iléale, de fortes douleurs abdominales sont ressenties et associées à un syndrome de König. Des épreintes traduisant des douleurs à type de crampes font parties des signes cliniques de la maladie de Crohn et sont soulagées par exonération glairosanglantes. Elles sont aussi à l'origine de lésions du rectosigmoïde. Des sténoses intestinales sont fréquentes, pouvant conduire à un syndrome subocclusif révélant parfois la maladie (douleurs abdominales, gargouillements, débâcle

diarrhémique, nausées, vomissements...). Les fistules peuvent être simples, complexes, basses ou hautes (figure 10). Elles proviennent de segments symptomatiques et peuvent s'ouvrir à partir d'autres segments. Des douleurs anales peuvent être présentes liées à des lésions ano-périnéales : fissures, abcès périnéaux, fistules anales, ulcérations du canal anal ou du bas rectum.

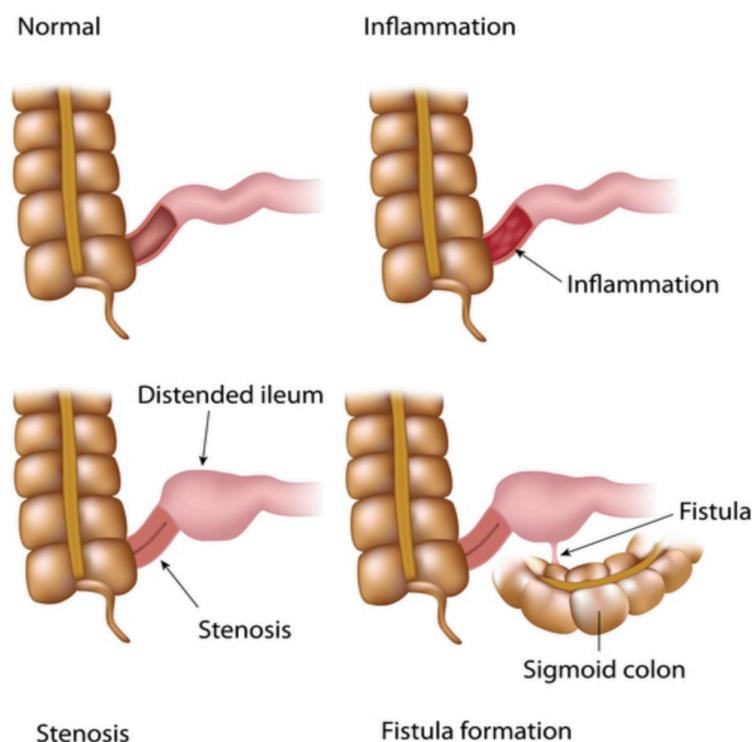


Figure 10 : Sténose, fistule et inflammation dans la maladie de Crohn (41).

Au cours de la RCH, l'atteinte lésionnelle est diffuse, continue et sans intervalle de paroi saine (figure 10). La distribution est limitée aux muqueuses et sous-muqueuses. Les patients ont fréquemment des rectorragies (sang dans les selles), très anxiogènes. Un syndrome rectal peut être présent (ténésmes, épreintes, faux besoins). Les formes pancoliques (atteinte de l'ensemble du côlon) concernent plus d'un patient sur dix et justifient généralement une hospitalisation durant les poussées.

L'extension des lésions se fait toujours à partir du rectum et remonte vers le côlon gauche. L'intestin grêle n'est pas atteint et lorsqu'il y a une régression des lésions elle commence systématiquement par la région la plus éloignée du rectum.

Figure 11 : Tableau récapitulatif des différents signes cliniques entre Maladie de Crohn et Rectocolite hémorragique.

	RCH	Maladie de Crohn
Lésions anales	Absentes	Fréquentes (40%)
Lésions iléales	Absentes	Fréquentes (60%)
Lésions coliques : - Rectales - Continues - Segmentaires	Constantes Constantes Absentes	Inconstantes Possibles Fréquentes
Inflammation intestinale	Muqueuse et sous-muqueuse	Transmurale
Rectorragies	>90% des cas	10 à 30% des cas
Fièvre	Rare	Fréquente
Complications	Cutanée, oculaire, hépatobiliaire	Cutanée, oculaire, stérilité, hépatobiliaire

- **Manifestations extra digestives**

- **Maladie de Crohn**

Au niveau de l'état général on observe une asthénie quasi systématique, un amaigrissement dans les formes sévères (lié à une réduction des apports pour éviter les douleurs, à un manque d'appétit et à un hypermétabolisme) et une fièvre fréquente au cours des poussées.



Figure 12: Uvéite dans la maladie de Crohn (42).

Les manifestations articulaires, oculaires (uvéite) (figure 12), cutanées, hépatiques touchent certains patients, elles évoluent de manière générale parallèlement aux poussées de la maladie (39). Parfois elles apparaissent indépendamment sous formes d'oligo-arthrite périphérique (2 à 3 articulations atteintes), érythème noueux (inflammation du tissu hypodermique se manifestant par des nodules douloureux de couleur rouge ou violacée), uvéite, atteinte des voies biliaires (stéatose). Une cholangite sclérosante (atteinte inflammatoire et fibrosante des voies biliaires intra et/ou extra-hépatiques) peut également survenir. Au niveau hématologique, une anémie est remarquée, le plus souvent par carences, soit en fer, en folates ou en vitamine B12, mais elle peut être aussi inflammatoire, associée à une thrombocytose. On note aussi chez la moitié des patients une déminéralisation osseuse, se manifestant par une ostéopénie ou de l'ostéoporose, menant le cas échéant à des fractures. La malabsorption de la vitamine D, du calcium, l'état inflammatoire et le traitement par corticoïdes augmentent ce risque fracturaire.

Dans la RCH, les signes cliniques extra digestifs sont relativement comparables avec une fréquence plus ou moins variable par rapport à la maladie de Crohn. On distingue des manifestations rhumatologiques avec par exemple des arthralgies, arthrites axiales, ostéoporose ou ostéonécrose, des signes cutanées avec érythème noueux, aphtose buccale, pyoderma gangrenosum (PG) traduisant une dermatose neutrophilique. On note aussi des symptômes ophtalmologiques (uvéite, conjonctivite, épisclérite, sclérite), hépatobiliaires avec stéatose hépatique, cholangite sclérosante primitive, hépatite auto-immune. Sur le plan hématologique, on constate une anémie inflammatoire ou par carence martiale et il existe des manifestations thromboemboliques (35).

- **Chez l'enfant**

Le début de la maladie de Crohn est le plus souvent insidieux d'où un retard fréquent de diagnostic (39). Une stagnation ou une perte de poids, puis un ralentissement de la croissance staturale sont fréquents. Ils dépendent à la fois de l'inflammation, mais aussi de la malabsorption et d'une diminution des apports alimentaires, chez les sujets craignant les symptômes postprandiaux. La RCH de l'enfant survient le plus souvent de façon aiguë, avec une diarrhée souvent sanglante accompagnée d'un syndrome rectal.

- **Signes biologiques**

On observe un syndrome inflammatoire biologique non spécifique des MICI lors des poussées (35). De façon général ce syndrome comprend, une hyperleucocytose, une augmentation de la VS et de la CRP. La numération de la formule sanguine (NFS) est utile pour détecter une anémie. La carence en vitamine D et la carence en fer sont courantes.

Dans la RCH, les anticorps pANCA (*Perinuclear Antineutrophilic Cytoplasmic Antibodies*) sont plutôt actifs et peuvent être quantifiés pour différencier les deux formes de MICI.

4. Traitements

La prise en charge thérapeutique des MICI associe un traitement médicamenteux et un traitement chirurgical. Le traitement médicamenteux a pour but de contrôler rapidement les poussées, éviter les récives et le recours à la chirurgie. Il permet de préserver la qualité de vie des patients mais n'est malheureusement pas curatif. Le traitement chirurgical qui a pour but d'éradiquer la maladie est quant à lui curatif.

Les causes de la maladie de Crohn et de la RCH étant à ce jour toujours inconnues, les traitements ne sont donc que symptomatiques et reposent surtout sur les anti-inflammatoires et les immunosuppresseurs. Ils ciblent la réaction inflammatoire

intestinale en diminuant l'action du système immunitaire. On distingue le traitement des poussées et les traitements d'entretien.

Selon certaines études, le tabac serait un facteur aggravant la maladie de Crohn et augmenterait donc le nombre de récurrence et de résistance aux immunosuppresseurs, il doit donc être arrêté dans un premier temps avant de mettre en place tout moyen thérapeutique (35).

- **Traitements des poussées**

- **Maladie de Crohn**

Les traitements symptomatiques sont essentiels aussi bien dans les phases de poussées que dans les phases d'apaisement de la maladie.

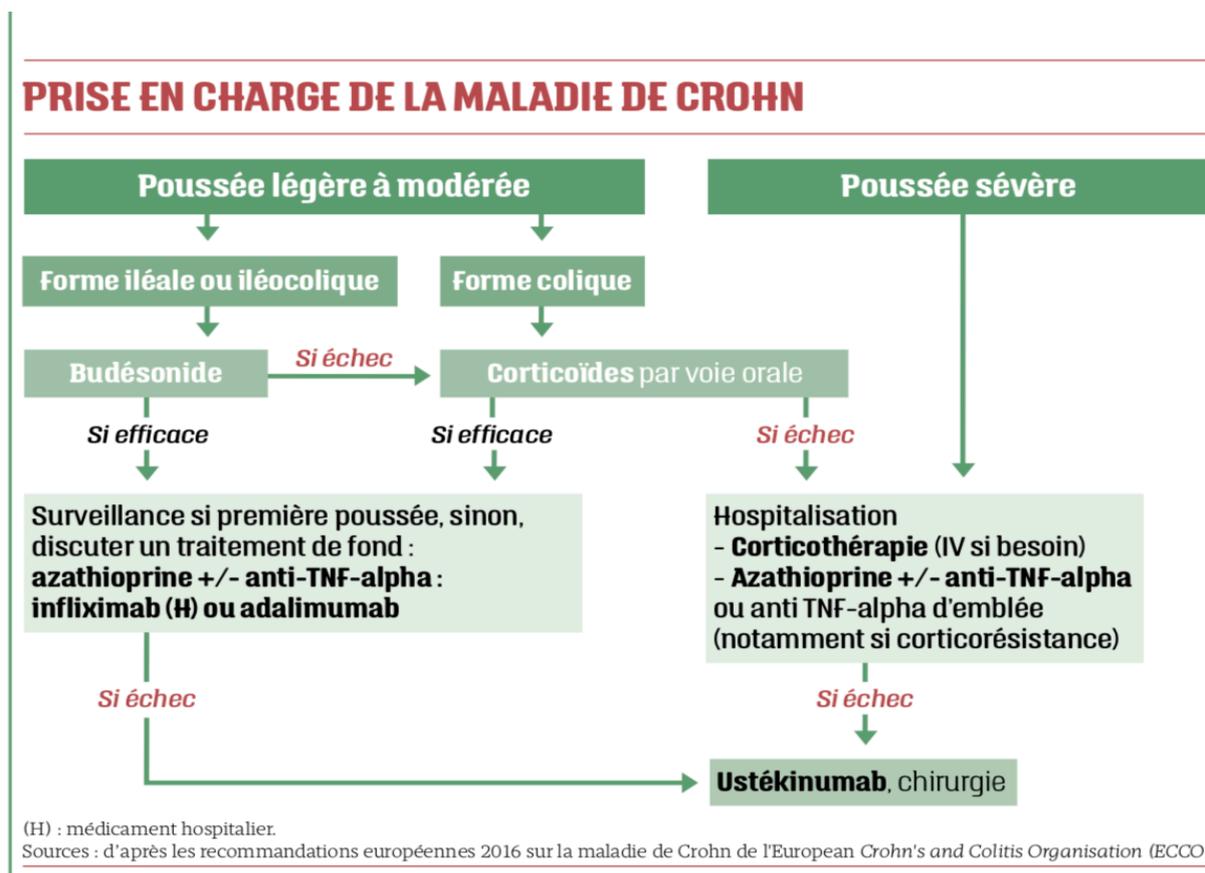


Figure 13 : Stratégie thérapeutique dans la maladie de Crohn (39).

Dans la prise en charge thérapeutique symptomatique, les antalgiques et antispasmodiques peuvent être utilisés en cas de douleurs. Le lopéramide est indiqué en cas de diarrhée légère ou modérée mais ne doit pas être utilisé en continu pour éviter le ralentissement trop important du transit.

- **Les corticoïdes**

Les corticoïdes par voie orale traitent les MICI en poussées sévères et celles d'intensité légère à modérée en cas d'échec aux salicylés (figure 13). La prednisone (Cortancyl®) et la prednisolone (Solupred®) sont utilisées en traitement d'attaque à la dose de 1 mg/kg de poids corporel (39). Une fois la rémission obtenue, la décroissance doit être progressive avec une diminution de la posologie quotidienne par paliers de 7 jours, initialement de 10 mg jusqu'à demi-dose, puis de 5 mg jusqu'à un arrêt complet. Pour éviter une corticodépendance, les corticoïdes doivent être employés à la dose thérapeutique minimale efficace et pour une durée la plus courte possible.

A ces doses, la corticothérapie impose une supplémentation orale en calcium, vitamine D et potassium. Une surveillance de la glycémie, de la pression artérielle et du poids est recommandée pour un bon suivi du patient.

La betaméthasone (Betnesol®) est une solution rectale utilisée en traitement d'attaque à la dose de 1 lavement par jour le soir au coucher pendant 2 à 3 semaines. Il peut aussi être utilisé en traitement d'entretien à raison de 4 à 6 lavements par mois.

L'acétate d'hydrocortisone (Colofoam®) est une mousse rectale. La posologie recommandée en traitement d'attaque est d'une application par jour le soir au coucher pendant 2 à 3 semaines. En traitement d'entretien, la dose est d'une application tous les 2 à 3 jours.

Les corticoïdes par voie rectale sont indiqués dans les MICI distales, en poussées et en traitement d'entretien, en cas d'échec aux salicylés. Les formes mousses sont plus faciles à garder que les formes lavements et n'imposent pas de rester allongé après administration.

Le budésonide (Entocort®) est un corticoïde, qui une fois administré est libéré de manière ciblée au niveau de l'iléon et du côlon ascendant dans les formes iléo-coliques isolées avec une posologie de 9 mg par jour (39).

- **Autres traitements**

Les aminosalicylés, mésalazine (5-aminosalicylate) et salicyl-azo-sulfapyridine, ont montré une efficacité modeste, obtenue à dose élevée et restreinte aux formes coliques et iléocoliques dans les poussées de la maladie de Crohn. Ils sont utilisés par voie orale ou rectale et exercent une action anti-inflammatoire locale directe sur les muqueuses intestinales et coliques en inhibant la production de médiateurs de l'inflammation : prostaglandines, leucotriènes et certaines cytokines. La posologie recommandée de la mésalazine (agent actif de la sulfasalazine) est de 2 à 4 g par jour.

En cas de maladie de Crohn étendue ou de maladie ano-périnéale sévère (fistules, abcès), les anti-TNF peuvent être indiqués d'emblée, le plus souvent associés à un immunosuppresseur (stratégie « top-down »).

On peut aussi avoir recours aux antibiotiques pour traiter la prolifération bactérienne dans l'intestin grêle causée par une sténose, une fistule, un abcès ou la chirurgie (39).

- **Traitements nutritionnels**

Des recommandations diététiques ne sont nécessaires qu'en cas de poussée ou de persistance de signes cliniques gênants entre les phases de poussées. La place de ces traitements se discute au cas par cas et sont principalement utiles en remplacement ou en complément de la corticothérapie lorsque cette dernière est pauvrement efficace ou délétère. Un régime sans résidus est proposé en cas de poussée modérée à sévère et un régime sans fibres en cas de sténose serrée. En cas de diarrhée, il est important de supprimer le lait, mais les apports calciques sont maintenus en autorisant d'autres sources de lactose comme les yaourts (35). L'alimentation doit avant tout rester équilibrée et n'a pas d'influence sur la maladie ce qui ne nécessite pas de régime particulier hors phases de poussées. Nous retrouvons ces mesures hygiéno-diététiques dans la rectocolite hémorragique.

- **Traitements d'entretien**

L'instauration d'un traitement de fond est souvent nécessaire pour prévenir les rechutes et éviter la corticothérapie prolongée.

- **Les immunosuppresseurs**

L'azathioprine (Imurel®) est un immunosuppresseur interférant avec la synthèse et le métabolisme des purines, il inhibe la prolifération des cellules participant à la réponse inflammatoire (lymphocytes, macrophages...). Cet antimétabolite est utilisé en traitement de fond à la dose de 2 à 2,5 mg/kg par jour en une prise le matin, au cours des repas. Son métabolite, la 6-mercaptopurine (Purinéthol®) est aussi efficace à la dose comprise entre 1 et 1,5 mg/kg par jour (35).

L'Imurel® et le Purinéthol® peuvent aussi être prescrits en association avec un traitement par anticorps monoclonal, de type infliximab (Remicade®) (figure 13). On parle alors de « combo-thérapie » dont les objectifs sont à la fois d'ajouter l'effet anti-inflammatoire des deux traitements, et aussi de réduire l'immunisation contre les anticorps monoclonaux grâce à l'effet immunosuppresseur de l'Imurel® et du Purinéthol®.

Dans certains cas, le méthotrexate peut être administré, hors AMM dans la maladie de Crohn comme immunomodulateur en cas d'échec aux thiopurines. Il est efficace dans 50% des cas mais son utilisation reste limitée en raison de ses effets indésirables non négligeables (39).

Ces deux médicaments nécessitent une surveillance biologique régulière. Il est fortement recommandé de réaliser un hémogramme et un dosage des transaminases de façon hebdomadaire dans un premier temps puis tous les trois mois par la suite.

- **Les anti-TNF**

Deux anticorps monoclonaux anti-TNF sont indiqués dans la maladie de Crohn : l'infliximab (Remicade®) et l'adalimumab (Humira®) (figure 11). Ils sont utilisés de plus en plus précocement dans l'évolution des MICI.

L'infliximab est réservé à l'usage hospitalier dans le traitement de la maladie de Crohn active fistulée chez l'adulte, et chez l'enfant âgé de 6 à 17 ans, dans la maladie de Crohn active, sévère, non répondant au traitement traditionnel incluant un corticoïde, un immunomodulateur et un traitement nutritionnel de premier recours, ou lorsque ceux-ci sont mal tolérés ou contre-indiqués (43).

La posologie recommandée est de 5 mg/kg administrés par voie intraveineuse, suivi d'une deuxième perfusion de 5 mg/kg 2 semaines après la première. Si après ces 2 doses d'infliximab le sujet ne répond, aucune dose supplémentaire ne doit être administré. Concernant la poursuite du traitement d'entretien, il s'agit d'administrer une dose supplémentaire de 5 mg/kg à S6, suivie de perfusions toutes les 8 semaines. Une injection de 5 mg/kg peut être ré-administrée si les symptômes de la maladie récidivent.

Adalimumab (Humira®) est le deuxième anti-TNF disponible à l'officine à être indiqué dans la maladie de Crohn.

Chez l'enfant et l'adolescent de poids < 40 kg, le schéma posologique d'induction recommandé de l'adalimumab est de 40 mg à semaine 0 (S0), puis de 20 mg à S2. Si une réponse plus rapide est souhaitée, la posologie peut être augmentée à 80 mg en 1 ou 2 injections par jour à S0, 40 mg à S2 avec un potentiel risque d'augmentation des effets indésirables pendant cette période d'induction.

Chez l'adulte de poids \geq 40 kg, la posologie est de 80 à S0 ou 160 mg s'il est nécessaire d'obtenir une réponse plus rapide, 40 mg ou 80 mg à S2 puis 40 mg toutes les 1 à 2 semaines. La poursuite du traitement devra être remise en cause chez un patient n'ayant pas répondu à la semaine 12 (44).

Stratégiquement, l'azathioprine est indiquée en première intention et, en cas d'échec on y associe un anti-TNF pour au moins six mois avant de stopper l'azathioprine. En cas d'intolérance à l'Imurel®, le méthotrexate ou un anti-TNF peut être proposé en substitution. La durée des thérapeutiques est habituellement longue, environ 4 ans au moins pour l'azathioprine et plusieurs années pour les biothérapies anti-TNF. L'arrêt de ces traitements peut être discuté qu'après obtention d'une guérison profonde qu'elle soit clinique, lésionnelle et biologique prolongée.

En cas d'échec de l'azathioprine ou des anti-TNF, l'ustékinumab (Stelara®) bénéficie d'une extension d'indication dans la prise en charge de la maladie de Crohn, réservée à l'usage hospitalier (45). Le schéma posologique de cet anti-interleukine, est une première dose en intraveineuse à l'hôpital à S0, puis 90 mg en sous-cutanée à S8, puis 90 mg toutes les 8 à 12 semaines (32).

- **Traitement chirurgical**

Le traitement chirurgical est indiqué en cas de maladie rebelle au traitement médical ou en urgence chez ceux présentant des complications (péritonite, occlusion, poussée aiguë grave). La chirurgie d'exérèse est un moyen efficace d'obtenir une rémission clinique mais n'élimine pas la maladie. Les personnes atteintes de la maladie de Crohn ont souvent besoin de plus d'une opération car l'inflammation a tendance à revenir au niveau de la zone jouxtant celle où l'intestin malade a été supprimé (46).

Certains malades doivent subir une proctocolectomie qui consiste à enlever le rectum et le côlon ou une partie de ce dernier. Pendant cette opération le patient peut subir également une iléostomie consistant à fixer l'iléon à une ouverture pratiquée dans l'abdomen. Dans d'autres cas, seule la partie malade de l'intestin est enlevée et une iléostomie n'est pas nécessaire (35).

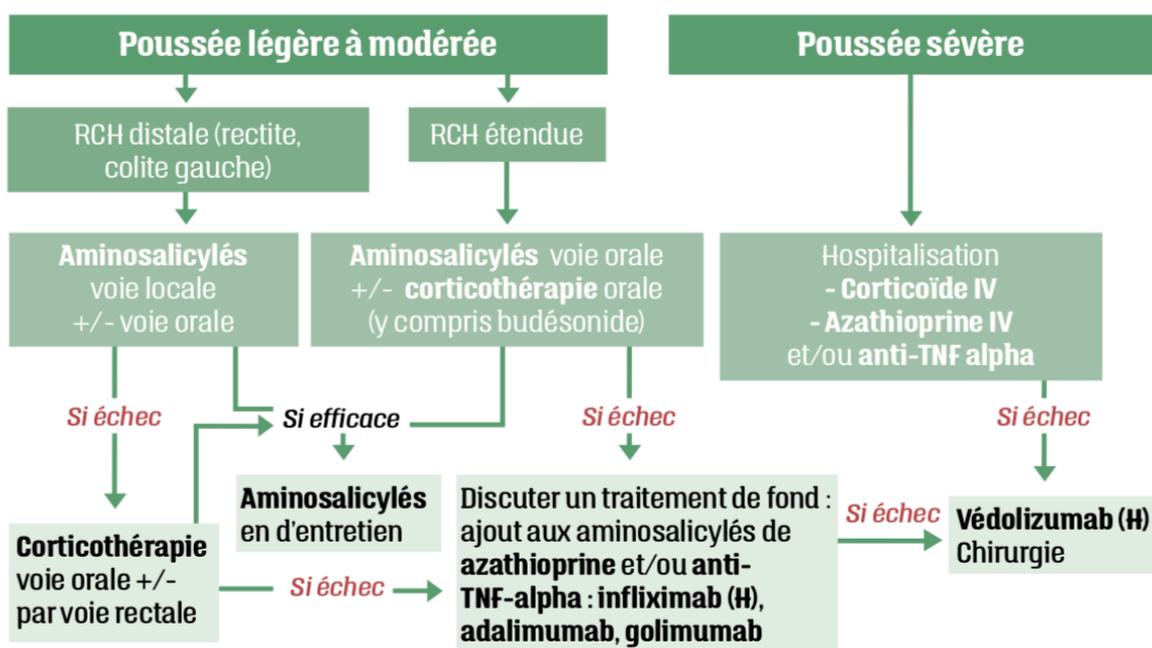
La récurrence postopératoire de lésions endoscopiques, puis par la suite des signes cliniques est fréquente. Le risque de récurrence peut être limité par la poursuite d'un traitement thérapeutique en postopératoire.

➤ **Rectocolite hémorragique**

• **Traitement des poussées**

○ **Les dérivés aminosalicylés**

PRISE EN CHARGE DE LA RECTOCOLITE HÉMORRAGIQUE



(H) : médicament hospitalier.

Sources : d'après les recommandations européennes 2016 sur la RCH de l'European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO).

Figure 14 : Stratégie thérapeutique dans la rectocolite hémorragique (39).

Ces médicaments constituent le traitement de première intention de la RCH dans les poussées d'intensité minime à modérée, ainsi que dans le maintien de la rémission (figure 14). Ils s'utilisent par voie orale (comprimés, granulés) ou rectale (lavements, suppositoires) dans les formes distales.

La 5-aminosalicylate (5-ASA) ou mésalazine est la partie active de la sulfasalazine, elle agit au niveau colique par une action immunosuppressive, anti-inflammatoire et sur la synthèse des prostaglandines. La posologie recommandée par voie orale de la mésalazine se situe entre 2 et 4,8 g par jour, en traitement des poussées, et entre 1 et 2,4 g par jour en prévention des rechutes d'intensité faible à modérée.

Les rectites légères à modérées sont traitées par suppositoires à la dose de 1 g par jour de mésalazine et avec une moindre efficacité par des lavements (36). Les lavements sont quant à eux plus utilisés dans les formes de RCH distales car ils sont actifs jusque dans le sigmoïde alors que les suppositoires, au contraire sont actifs juste dans le rectum.

Dans les formes de RCH distales ou gauches, l'association de la 5-ASA sous forme topique et sous forme orale permettrait d'obtenir de meilleures rémissions que chacun d'elles séparément. Une bithérapie 5-ASA topiques et corticoïdes locaux peut être proposé dans ces formes de rectites. L'utilisation des aminosalicylés par voie orale est indiquée dans les formes de RCH étendues, légères à modérées.

D'autres aminosalicylés sont utilisés : la posologie de la Sulfasalazine (mésalazine + sulfapyridine) varie de 4 à 6 g par jour par voie orale et en cas d'atteinte colique uniquement en période de poussées, et de 2 g par jour en traitement chronique. L'olsalazine (Dipentum®) est utilisé à la dose de 1,5 à 2 g par jour (max 3 g par jour) en cas de poussées de RCH et de 1 g par jour en entretien. Si aucune amélioration avec les 5-ASA n'est obtenue après 2 à 4 semaines, les corticoïdes per os sont entamés.

○ **Les corticoïdes**

La corticothérapie par voie orale et intraveineuse est efficace dans les poussées d'intensité moyenne ou sévère de RCH (figure 14). Au contraire, ces médicaments ne sont pas utilisés dans le traitement chronique de la RCH. Ils sont utilisés sur de courtes périodes, afin de limiter les effets secondaires.

La prednisone et le métrasulfobenzoate de prednisolone sont utilisés à la même posologie que dans la maladie de Crohn. Les corticoïdes par voie rectale sont aussi utilisés voire davantage.

Les malades rechutant malgré une thérapeutique orale par salicylés à doses optimales et ceux devenus corticodépendants doivent envisagés la mise en place d'un traitement par les analogues des thiopurines (azathioprine ou 6-mercaptopurine). En cas d'échec de ces derniers, le recours aux anti-TNF est ensuite discuté (39).

- **Traitement de fond**

- **Les immunosuppresseurs**

L'azathioprine et son métabolite, la 6-mercaptopurine sont indiqués dans les formes corticodépendantes ou récidivantes de RCH malgré l'emploi des salicylés avec une posologie comprise entre 2 et 2,5 mg/kg par jour pour l'azathioprine, et entre 1 et 1,5 mg/kg par jour pour son métabolite. Leur efficacité est équivalente à celle perçue dans la maladie de Crohn mais n'apparaît qu'après quelques semaines et a pour objectif d'obtenir la rémission et le sevrage en corticoïdes. Dans cette indication il peut aussi être associé à un anticorps monoclonal.

La ciclosporine (Neoral®) est utilisée hors AMM dans les poussées sévères de rectocolite hémorragique. Pour éviter de fréquentes rechutes, il est conseillé de l'associer à l'azathioprine.

- **Les anti-TNF**

L'infliximab (Remicade®) a prouvé son efficacité pour le traitement d'attaque et d'entretien de la RCH active, modérée à sévère. La posologie recommandée est similaire à celle administrée à l'hôpital dans le traitement de la maladie de Crohn.

Humira® est indiqué dans le traitement de la rectocolite hémorragique active, modérée à sévère chez les patients adultes ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel, comprenant les corticoïdes et la 6-mercaptopurine (6-MP) ou l'azathioprine (AZA), ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré. Le schéma posologique est l'administration à S0 d'une dose de 160 mg, de 80 mg à S2, puis de 40 mg toutes les 1 à 2 semaines (44).

Le Golimumab (Simponi®) est le deuxième anti-TNF indiqué dans la RCH active, modérée à sévère chez les patients adultes qui n'ont pas répondu de manière adéquate aux autres traitements conventionnels. La posologie est débutée à la dose de 200 mg à S0, de 100 mg à S2 et par la suite de 50 mg toutes les 4 semaines. Cette posologie peut être augmentée à la dose de 100 mg si le poids de la personne est supérieur à 80 kg (3).

En cas de maladie réfractaire, le védolizumab (Entyvio®), réservé à l'usage hospitalier, est utilisé en dernier recours dans la rectocolite hémorragique (39). C'est un anticorps monoclonal humanisé qui se lie spécifiquement à l'intégrine $\alpha 4\beta 7$, exprimée préférentiellement sur les lymphocytes T auxiliaires. La posologie recommandée est de 300 mg administrés par perfusion intraveineuse suivie de perfusions supplémentaires à deux et six semaines, puis toutes les huit semaines (47).

- **Chirurgie**

Le traitement chirurgical est proposé pour les formes chroniques invalidantes après échec de l'azathioprine, les poussées sévères résistantes aux traitements médicamenteux et en cas de complications aiguës (mégacôlon, hémorragie, cancer, perforation, colectasie).

La première chirurgie consiste dans la plupart des cas en une colectomie subtotale avec iléostomie et sigmoïdostomie, c'est une intervention salvatrice dans les situations d'urgence ou chez des malades affaiblis par les corticoïdes utilisés de manière répétée (36). Puis il existe 3 autres types d'intervention :

- La coloproctectomie avec iléostomie définitive qui assure la guérison mais l'anus naturel n'est pas conservé.
- La coloproctectomie avec anastomose iléo-anale assurant la guérison en conservant l'anus naturel.
- La colectomie avec anastomose iléo-rectale mais la conservation rectale expose aux risques de rectite et de cancer.

IV. LA MISE EN PLACE D'UNE ÉTUDE

Considérant l'avancée fulgurante des biothérapies et leur arrivée récente à l'officine, il semble nécessaire de faire un point sur la connaissance des pharmaciens d'officine sur les biothérapies anti-inflammatoires disponibles à l'officine via la diffusion d'un questionnaire. Cette étude a d'une part pour but de faire un réel point sur l'information que détiennent les pharmaciens de ville, et d'autre part de proposer des solutions pour améliorer cette information et la formation auprès des pharmaciens d'officine sur les biothérapies à l'officine et leurs avancées. Ce questionnaire est composé de deux parties, la première sur le bon usage des biothérapies et la pratique à l'officine et la deuxième sur l'état des lieux des connaissances.

En parallèle de cette étude, un questionnaire destiné à évaluer les connaissances des étudiants en 6^e année d'officine a été réalisé, mais nous ne traiterons que les informations s'adressant aux pharmaciens dans cette thèse. Ce second questionnaire fera l'objet de la thèse de Clémence Robillard.

A. Méthode

Le questionnaire (Annexe 2) comporte 15 questions divisées en deux parties auxquelles s'ajoute une partie permettant de connaître le profil de chaque répondant. L'objectif du questionnaire est de faire une mise au point sur la connaissance des pharmaciens d'officine concernant les biothérapies anti inflammatoires.

1. Élaboration et diffusion du questionnaire

Le questionnaire a été réalisé par Margaux Fontaine, avec l'aide de Monsieur Christophe Carnoy et Monsieur Benjamin Bertin (service d'immunologie) et Mme Claire Pinçon (service des biomathématiques) de la faculté de pharmacie de Lille.

Dans l'étude, nous avons permis à tous les membres de l'équipe officinale de répondre, c'est-à-dire les pharmaciens titulaires, les pharmaciens assistants et les préparateurs.

2. Diffusion du questionnaire

Dans un premier temps, le questionnaire a été diffusé à plus de 700 adresses mail d'officine, avec la collaboration de l'URPS des Pharmaciens des Hauts-de-France le 17 mai 2017, puis une relance a été faite le 6 juillet 2017. Après ces deux tentatives, environ 70 réponses ont été recueillies. Pour booster le taux de réponse, l'enquête fut émise via Facebook grâce à plusieurs groupes de partage (*Pharma Cool, tu sais que tu es pharmacien, tu sais que tu es préparatrice quand*) regroupant des pharmaciens et/ou des préparateurs au niveau national puis fut clôturée fin novembre 2017. Au total, le questionnaire a récolté 283 réponses mais l'enquête s'intéressait aux pharmaciens des Hauts-de-France, donc un tri s'est avéré nécessaire pour éviter tout biais dans l'analyse statistique. Après avoir filtré ces résultats, 152 réponses ont pu être rassemblées et exploitées par méthodes statistiques classiques sur le logiciel Excel.

3. Matériels et méthodes

Les analyses ont été prises en charge par la plateforme PROSERPINE de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lille, et ont été effectuées avec le logiciel SAS version 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

Les données sont présentées sous forme de médiane [intervalle ; interquartile] pour les variables continues en raison de l'asymétrie de leur distribution, et sous forme d'effectifs (proportions) pour les variables catégorielles. La recherche de facteurs prédictifs du sentiment de formation et du sentiment d'information a été effectuée avec des régressions logistiques polytomiques (ordinales). L'hypothèse des cotes proportionnelles était vérifiée pour toutes les covariables. L'hypothèse de log-linéarité pour la variable âge était vérifiée. Les modèles multivariés étaient construits en incluant toutes les covariables, quel que soit leur degré de signification dans les analyses univariées. Pour toutes les analyses, le risque de première espèce était fixé à 5%.

Méthodes des facteurs prédictifs :

Variable réponse : sentiment d'information en 3 classes

Modèle de régression logistique avec variable ordinale

Test de l'hypothèse des odds-ratios proportionnels

Attention, on considère le codage suivant :

- 2 : Suffisamment
- 1 : Moyennement
- 0 : Pas du tout

Analyses univariées du sentiment d'information : Ainsi le modèle estime les odds-ratios associés aux covariables pour la probabilité de ne pas se sentir informé du tout par rapport à moyennement ou suffisamment formé, ainsi que pour la probabilité de se sentir pas du tout ou moyennement informé par rapport à suffisamment formé (régression ordinale). On interprète ainsi les odds-ratios :

- si l'OR est > 1 , le risque de manque d'information augmente
- si l'OR est < 1 , le risque de manque d'information diminue.

Analyses univariées du sentiment de formation : Ainsi le modèle estime les odds-ratios associés aux covariables pour la probabilité de ne pas se sentir formé du tout par rapport à moyennement ou suffisamment informé, ainsi que pour la probabilité de se sentir pas du tout ou moyennement formé par rapport à suffisamment informé (régression ordinale). On interprète ainsi les odds-ratios :

- si l'OR est > 1 , le risque de manque de formation augmente
- si l'OR est < 1 , le risque de manque de formation diminue.

B. Traitement des résultats

1. La population de l'étude

L'enquête a réuni 152 participants, dont 97 femmes (64%) et 55 hommes (36%). L'âge moyen des participants est de 42,6 ans, pour des âges allant de 24 à 69 ans. 14% des participants ont entre 20 et 30 ans, 32% ont un âge compris entre 30 et 40 ans, 26% ont entre 40 et 50 ans et 28% ont plus de 50 ans.

L'étude a interrogé des professionnels de santé vivant dans la région des Hauts de France, cela inclu les cinq départements y appartenant : l'Aisne, le Nord, l'Oise, le Pas de Calais et la Somme. Aucune réponse de participants n'a été recueillie venant du département de l'Aisne. 65% des participants sont localisés dans le Nord, 26% dans le Pas de Calais, 5% dans l'Oise et 4% dans la Somme.

Concernant le statut des personnes ayant répondu au questionnaire, 72% sont des pharmaciens titulaires, 18% des pharmaciens assistants et 10% des préparateurs.

2. Résultats pour la partie sur le bon usage et la pratique

Selon l'étude, 51% des patients étant sous biothérapie ne posent pas de questions concernant leur traitement au comptoir, et 49% semblent s'y intéresser.

Parmi les 152 pharmacies, 67,10% d'entre elles affirment délivrer entre 0 et 5 ordonnances par mois de biothérapie, avec un plus faible taux de 28,94%, des pharmacies reçoivent au comptoir entre 6 et 10 ordonnances par mois et seul 3,94% ont plus de 10 ordonnances par mois de biothérapie.

Selon l'enquête réalisée, le sujet le plus récurrent au comptoir en rapport avec les biothérapies concerne la conservation du médicament avec 74% de réponses (figure 15). En deuxième position, 50% des questions sont posées sur ce qui est en rapport avec l'injection du médicament. Avec des taux de réponses équivalents, les voyages

(40,13%) et les infections (36,80%) sont abordés avec le patient dans une moindre mesure. Puis la vaccination (17,10%), le soleil (11,70%), la grossesse (12%) et le cancer (5,92%) sont aussi discutés entre le pharmacien et le patient quant au sujet sur les rapports sexuels, ils semblent n'être jamais évoqués.

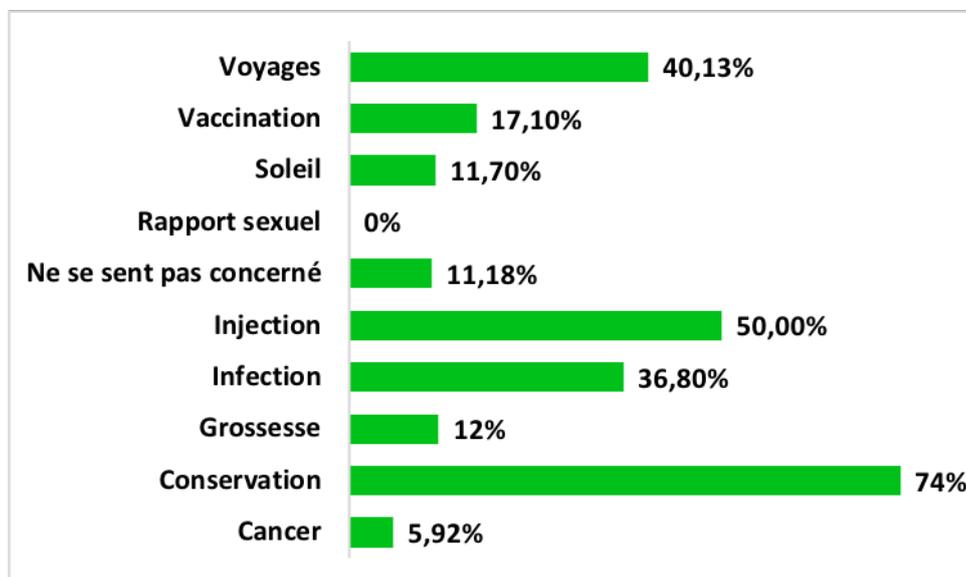


Figure 15 : Pourcentage des sujets discutés aux comptoirs (réponse à la question « Sur quel(s) sujet(s) en lien avec les biothérapies vos patients vous questionnent-ils ? »)

A la suite, une question ouverte a permis de savoir si d'autres sujets pouvaient intervenir dans la discussion au comptoir entre le patient et le professionnel de santé. Les effets indésirables semblent être un thème souvent abordé au comptoir, puis quelques questions en rapport avec l'efficacité à long terme du médicament ou le suivi biologique ont aussi été indiquées mais de façon très rare.

D'après le graphique, on relève pour quasiment chaque sujet évoqué, un ressenti par les pharmaciens et les préparateurs de n'être pas suffisamment formés (figure 16). Concernant les thèmes « voyages », « vaccination », « soleil », « grossesse », « tolérance », « infections » et « effets indésirables », le sentiment de n'être pas suffisamment formés domine avec une fourchette de pourcentage allant de 51% à 59%. Vient en seconde position le sentiment d'être suffisamment formés avec une fourchette de pourcentage allant de 25% à 42%, puis l'impression de n'être pas du tout formés avec des taux compris entre 3 et 15%, ou de manière équivalente ou

minoritaire, une sensation d'être totalement formé avec des taux compris entre 2% et 13%.

En revanche, la connaissance sur la conservation du médicament semble être totalement ou partiellement acquise avec des taux respectifs de 46% et 44% pour une majeure partie d'entre eux. Pour les modalités d'injection, les pharmaciens se sentent de manière majoritaire, suffisamment formés avec un taux de 47% mais encore 36% ne se sentent pas suffisamment formés. Le « cancer » s'avère être le sujet sur lequel les pharmaciens et préparateurs sont le moins formés. 65% se disent pas suffisamment formés, 23% pas du tout formés, 11% suffisamment formés, et seul 1% totalement formé.

Au vu de ces résultats, nous pouvons nous poser la question de savoir si les pharmaciens sont assez bien formés et informés sur l'ensemble de ces sujets.

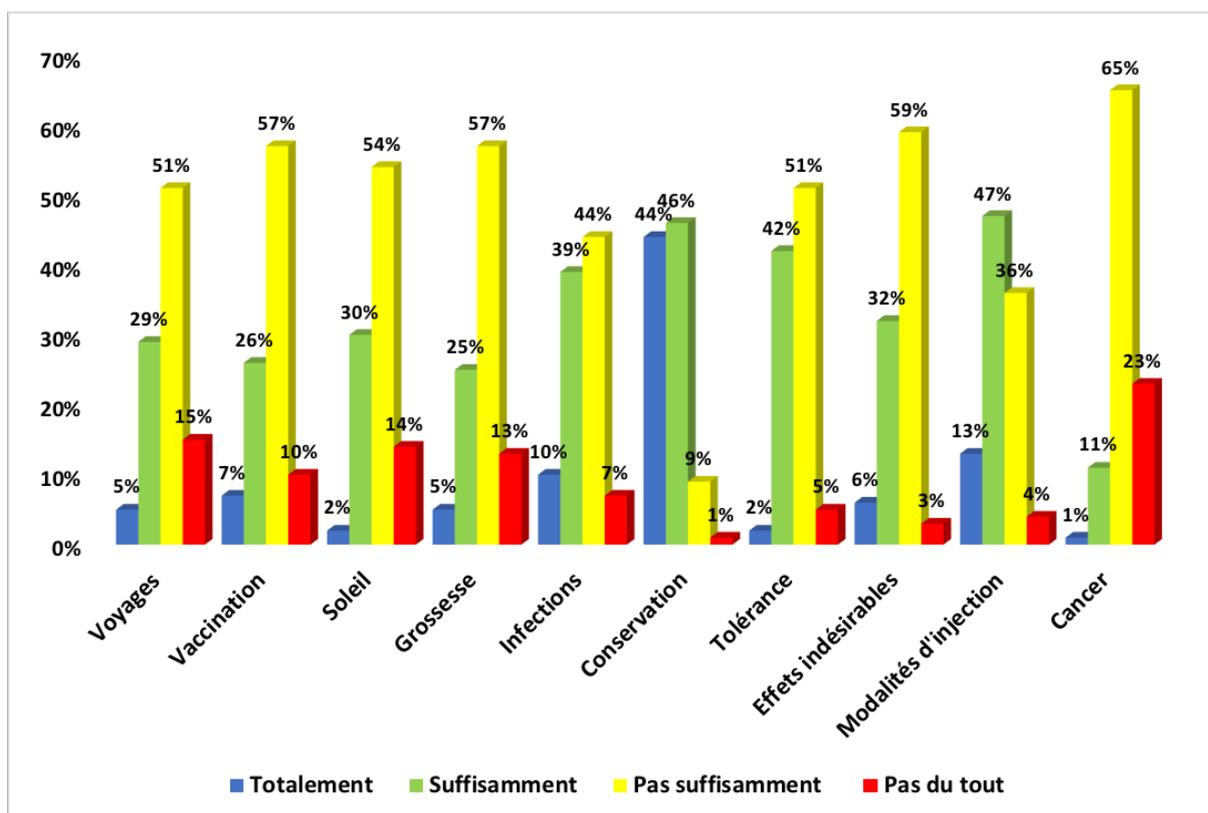


Figure 16 : Sentiment perçu en pourcentages face à différents sujets (réponse à la question « Pouvez-vous répondre aux situations suivantes en rapport avec les biothérapies ? »)

Le questionnaire a permis de constater que la grande majorité des pharmaciens d'officine avec un taux de réponses positives de 98%, rappellent à leurs patients les conditions de conservation des biothérapies (figure 17). Faire un rappel au comptoir sur les conditions de conservations des biothérapies est fondamental, cela permet au médicament de garder son efficacité optimale. Ces molécules doivent être conservées au réfrigérateur entre 2°C et 8°C, la cartouche doit rester dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière. Le produit peut être sorti une demi-heure à une heure avant l'injection et ne doit pas être congelé.

Mais malheureusement, seul 10% des pharmaciens rappellent à leurs patients l'importance de la vérification de la cartographie des grains de beauté sous biothérapies anti-TNF (figure 17). Il est important de faire un rappel aux patients quant au suivi dermatologique de ses grains de beauté. En effet, le patient sous biothérapie, voit son système immunitaire s'affaiblir et donc peut potentiellement engendrer la dégénérescence d'un grain de beauté et ainsi augmenter les risques de mélanome.

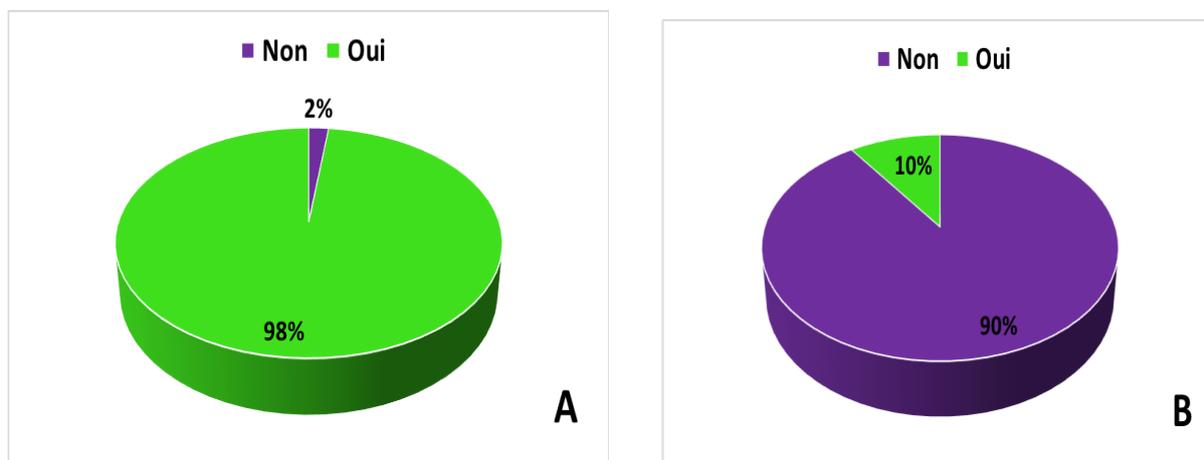


Figure 17 : Rappel sur les modalités de conservation (A) et rappel sur la cartographie des grains de beauté (B). (réponse à la question « rappelez-vous à vos patients les conditions de conservation ? »(A), « Rappelez-vous à vos patients l'importance de la vérification de la cartographie des grains de beauté »(B)).

Concernant la question sur les vaccinations possibles sous biothérapies, la majorité des répondants semblent savoir que l'injection de vaccins vivants est contre indiquée. En effet, 89,50% ont répondu que la vaccination contre la grippe était réalisable et 86,80% contre la Diphtérie, tétanos et poliomyélite, qui sont tous les deux des vaccins

inactivés (figure 18). Cependant, encore 10,50% certifient que le vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole peut être administré et 3,90% pour la fièvre jaune, qui sont des vaccins vivants atténués, contre indiqués lorsque l'on est sous biothérapie.

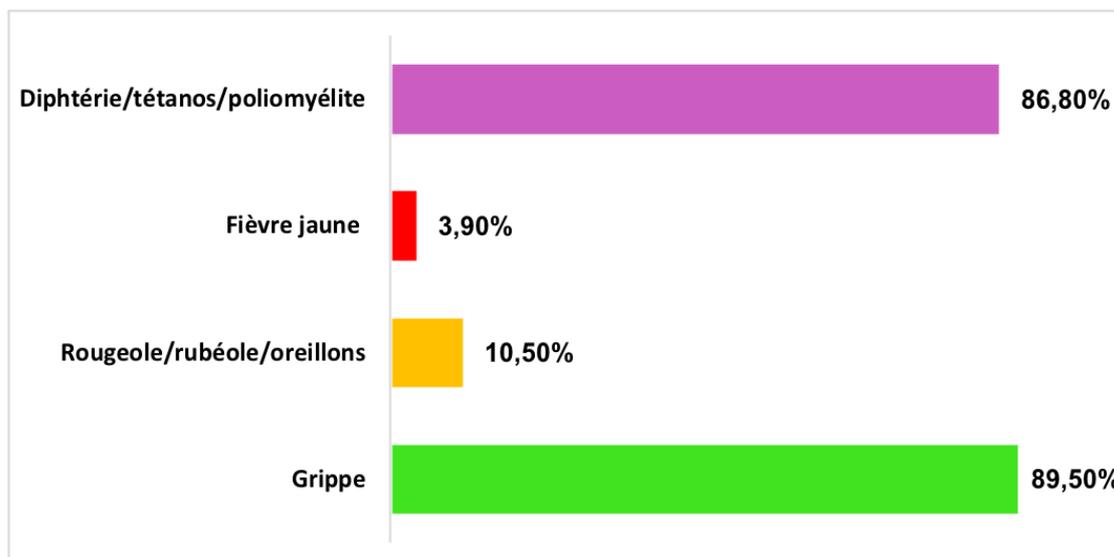


Figure 18 : Vaccinations possibles sous biothérapie (réponse à la question « quelles vaccinations peuvent être proposées chez un patient sous biothérapie anti-inflammatoire ? »)

Nous avons interrogé les pharmaciens sur leur ressenti face à leurs connaissances concernant les biothérapies. Pour cette partie de résultats, nous avons souhaité distinguer deux paramètres :

- Le niveau d'information des pharmaciens d'officine ;
- Le niveau de formation des pharmaciens d'officine.

Pour se rendre compte du résultat, cette échelle a été divisée en trois parties. Les personnes ayant indiqué un chiffre entre 0 et 3, font partie de la catégorie des pharmaciens qui ne se sentent pas du tout informés. Celles ayant répondu par 4, 5 ou 6 ont été classées parmi les personnes qui se sentent moyennement informés, et de 7 à 10, sont celles se jugeant suffisamment aptes à répondre aux interrogations concernant les biothérapies. 57,93 % des répondants ne se sentent pas du tout informés, 31,62 % se jugent moyennement informés et 10,45 % estiment être assez informés (figure 19).

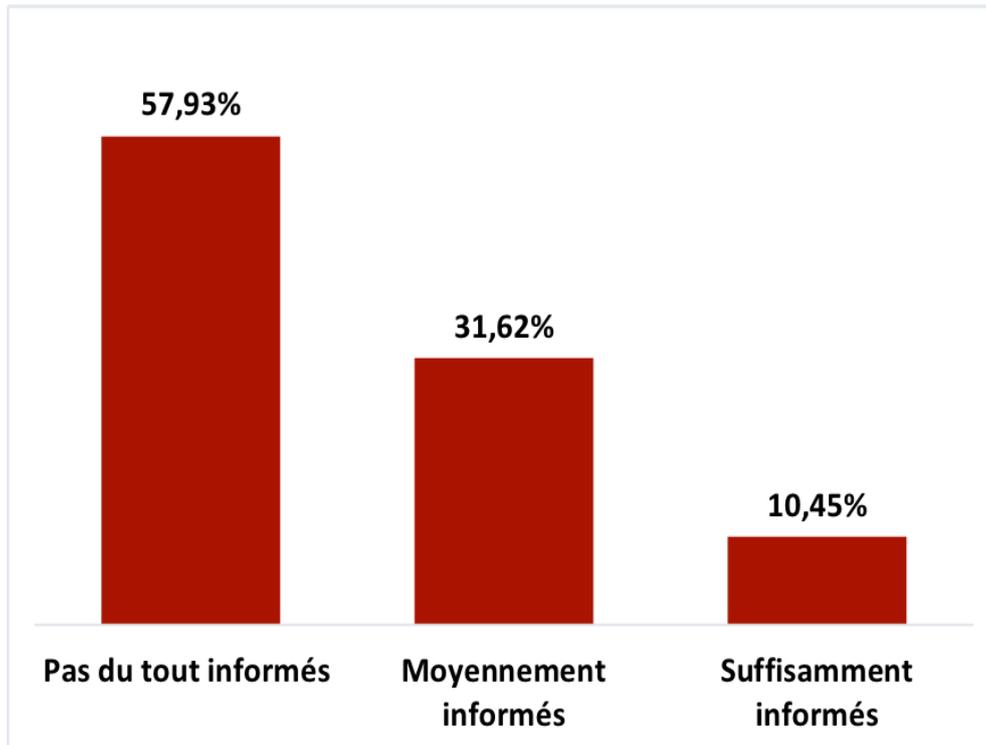


Figure 19 : Pourcentage de pharmaciens se sentant suffisamment informés ou non sur les avancées des biothérapies anti-inflammatoires (réponse à la question « êtes-vous informés des avancées sur les biothérapies anti-inflammatoires ? »)

Après avoir chiffré le sentiment d'information des pharmaciens sur le sujet des biothérapies, il était important de connaître le ressenti des professionnels de santé sur la formation qu'ils reçoivent. 46,71% estiment ne pas du tout être formés des avancées sur les biothérapies, 44,09% pensent être modérément formés et seuls 9,20% déclarent ne pas avoir du tout reçu de formation (figure 20).

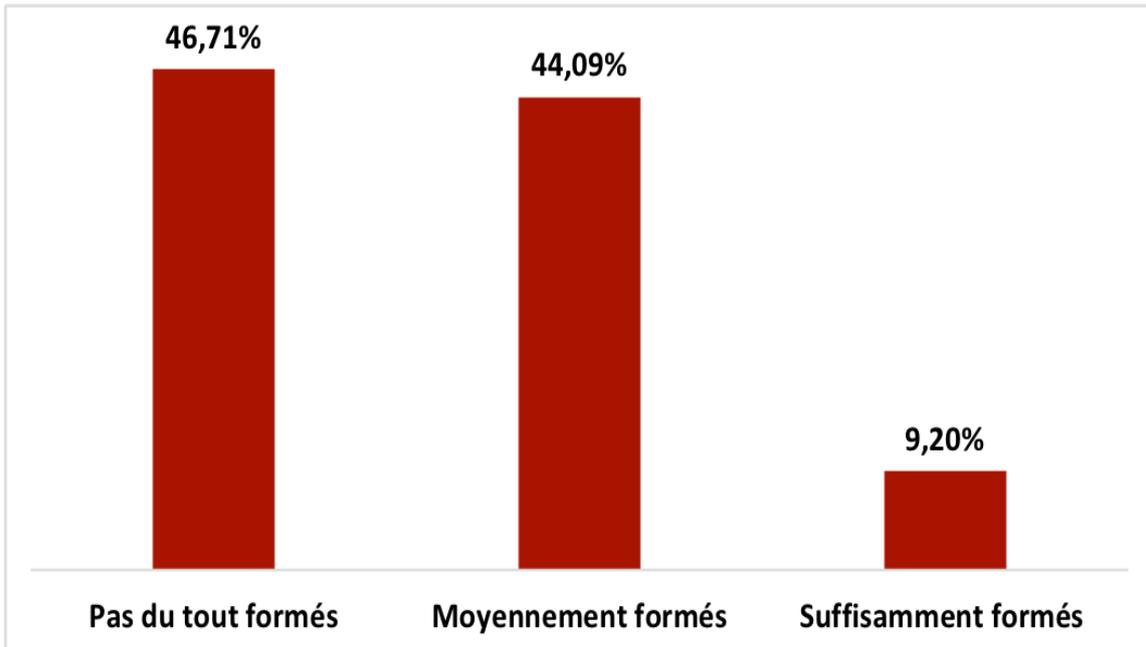


Figure 20 : Pourcentage de pharmaciens se sentant suffisamment formés ou non pour répondre aux interrogations des patient. (réponse à la question « vous sentez-vous suffisamment formé pour répondre aux interrogations des patients »)

Sur les 152 pharmacies ayant répondu au questionnaire, 43% d’entre eux ont déjà été contactés par un laboratoire pour une formation sur les biothérapies, sachant que seul le laboratoire ABBVIE propose des formations sur l’Humira®, contre 57% de réponses négatives (figure 21).

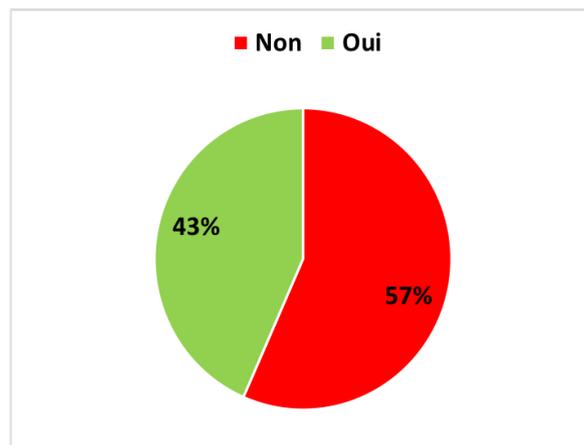


Figure 21 : Pourcentage de pharmaciens qui ont déjà été contactés par un laboratoire pour une formation. (réponse à la question « Avez-vous déjà été contacté par un laboratoire pour être formé sur une biothérapie à l’officine ? »).

A l'aide d'une question ouverte, nous avons essayé de savoir de quelle manière les pharmaciens perfectionnent leurs connaissances sur le sujet. Les différents supports d'information énoncés dans leurs réponses ont été classés en plusieurs catégories que l'on peut retrouver sur le graphique ci-dessous (figure 22). Nous pouvons observer que 72 participants au questionnaire affirment être informés par les revues pharmaceutiques qui est donc le moyen d'information le plus courant. Ensuite 48 personnes s'informent via des formations organisées par les laboratoires ou par des courriels électroniques envoyés par ces derniers. 16 répondants se disent informés via le Vidal ou les fiches produits, 12 personnes par les EPU ou les formations continues, 9 participants se documentent sur internet et 9 personnes ne sont pas informés.

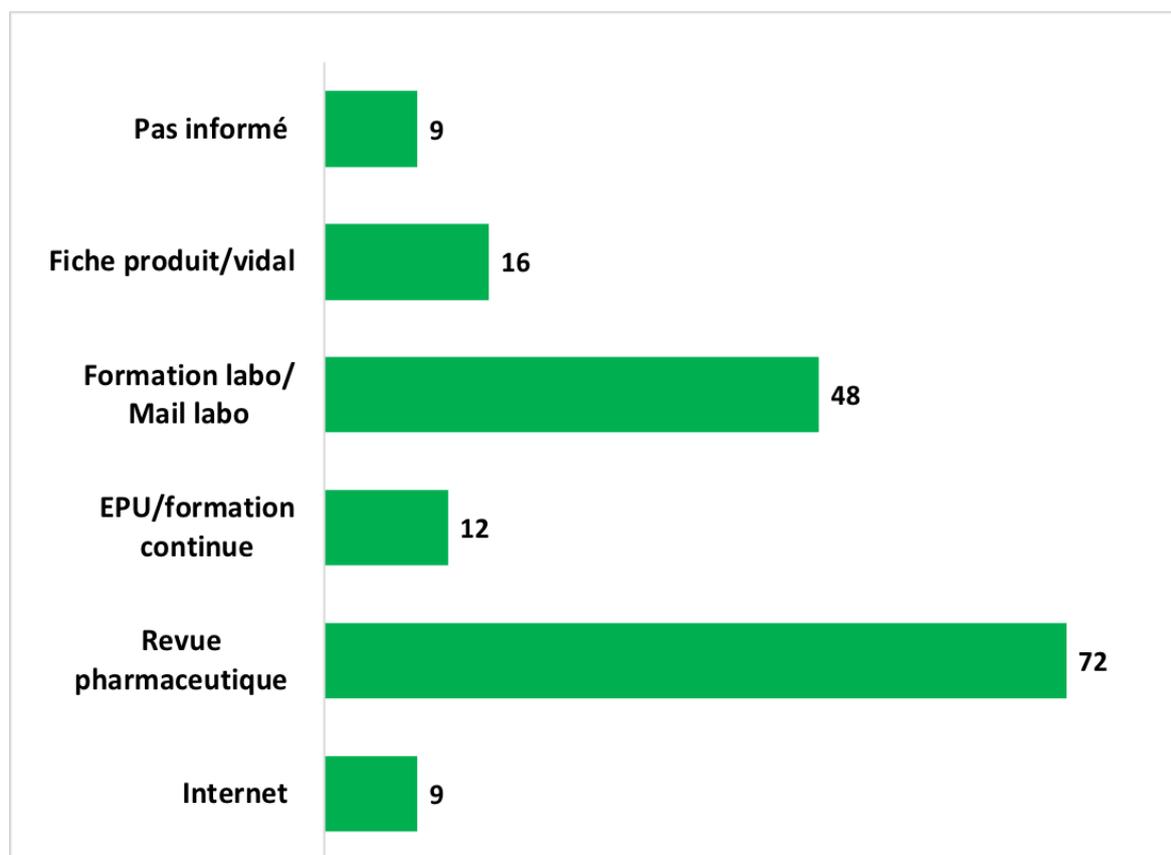


Figure 22 : Moyens par lesquels le pharmacien est informé (réponse à la question « comment êtes-vous informés à l'heure d'aujourd'hui ? »). Les résultats sont donnés en effectifs de pharmaciens.

Pour que le pharmacien soit davantage formé sur ce sujet, il faut avant tout savoir par quel moyen il aimerait y parvenir. C'est pourquoi une question sur la manière d'être formé a été posée dans le but de s'adapter au désir des pharmaciens et préparateurs. Suite aux résultats du sondage, la majorité des pharmaciens désireraient avoir une formation à l'officine par les laboratoires avec un taux de 75%. 36,18% semblent intéressés par la formation à partir d'une revue pharmaceutique. Une formation continue via un EPU serait appréciée pour 33,5% des participants ; 26,32% aimeraient être informés par de la documentation via les laboratoires et seulement 10,52% sont désireux d'une formation continue sous forme de DU (figure 23).

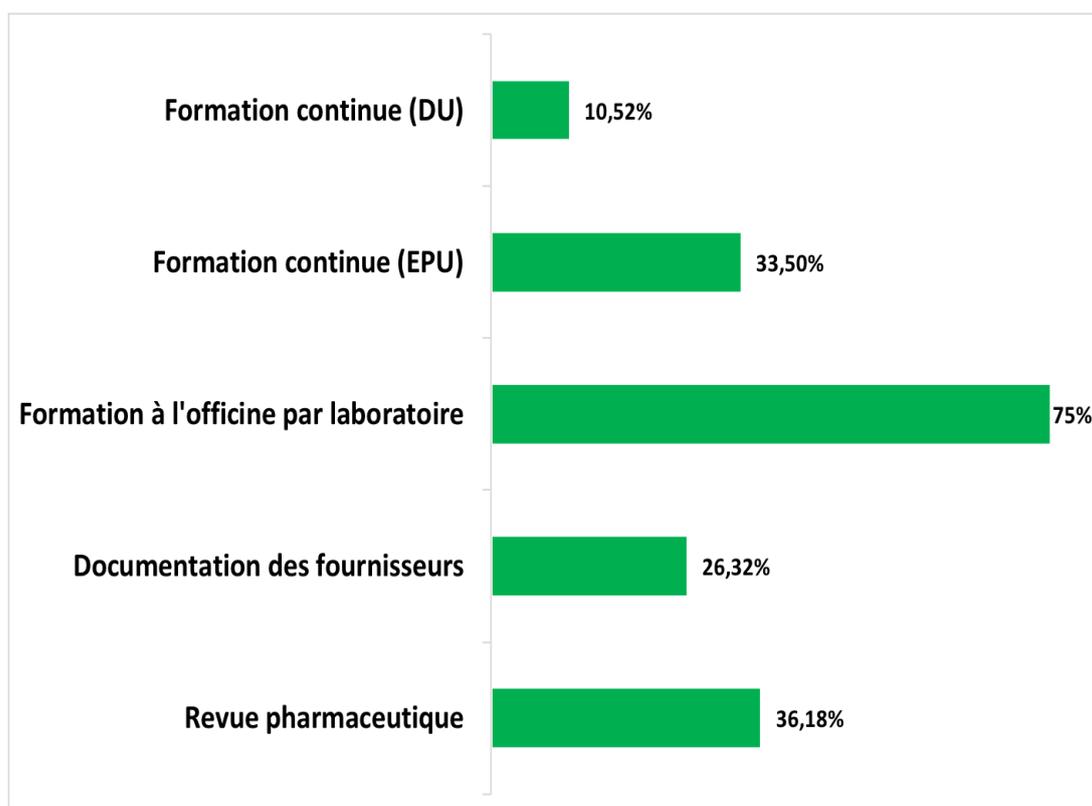


Figure 23 : Pourcentage de pharmaciens souhaitant être informés par l'un de ces moyens (réponse à la question « par quel(s) moyen(s) voudriez-vous être informés et/ou formés ? »)

Grâce à l'étude, nous avons voulu savoir par quelle approche les pharmaciens souhaiteraient être formés. 29,6% des participants voudraient avoir une formation sur les biothérapies à distance, 28,3% aimeraient être formés par une personne compétente sur le sujet (délégué médical, professionnel de santé, enseignant) et 40,7% des participants préféreraient une formation mixte (figure 24).

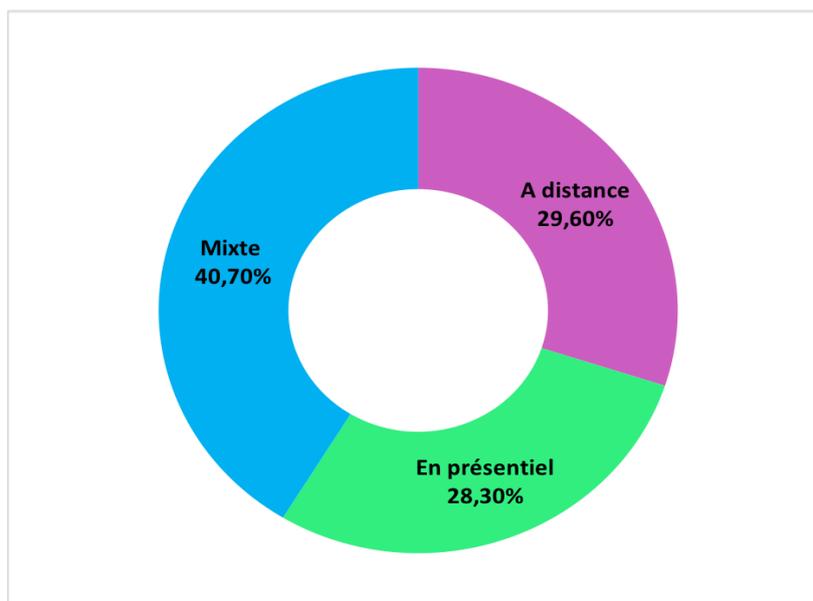


Figure 24 : Approche par laquelle les pharmaciens voudraient être formés (réponse à la question « dans le cadre d'une formation universitaire, préféreriez-vous un enseignement ? »)

Parmi toutes les pharmacies participantes, le questionnaire a révélé qu'Humira® et Enbrel® étaient les biothérapies les plus délivrées à l'officine avec respectivement un taux de 97,36% et de 87,50%. Simponi® est délivrée en quantité moins significative avec un taux de 63,81% puis Stelara® (30,26%), Cimzia® (28,94%) et Cosentyx® (22,36%) à des taux plus faibles (figure 25).

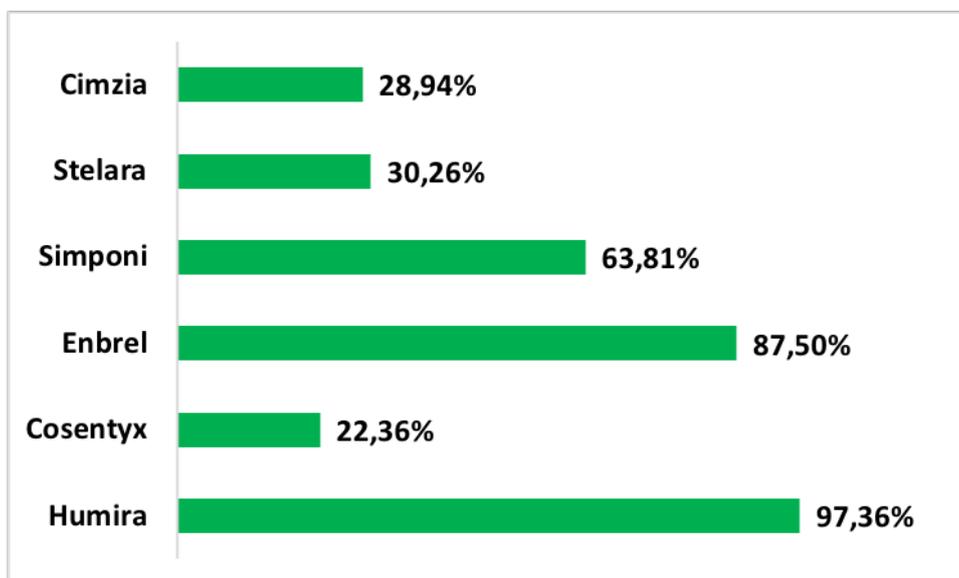


Figure 25 : Pourcentage de pharmacien ayant délivré l'une ou plusieurs de ces biothérapies (réponse à la question « avez-vous déjà délivré ces spécialités ? »)

3. Résultats pour l'état des lieux des connaissances

La deuxième partie du questionnaire a eu pour but de faire un état des lieux sur les connaissances des pharmaciens d'officine. Pour cela, nous les avons interrogé sur les indications des biothérapies concernées par l'étude et leur cible.

a. Indications des biothérapies

Cosentyx® est une biothérapie indiquée dans le psoriasis en plaques et dans le rhumatisme psoriasique. Selon l'étude, 30% des répondants connaissent son indication exacte (figure 26).

Enbrel® est indiqué dans la polyarthrite rhumatoïde, le psoriasis en plaques modéré à sévère et le rhumatisme psoriasique. D'après les résultats, 53% savent que ce biomédicament est indiqué dans le psoriasis et 73% dans la polyarthrite rhumatoïde (figure 26). Nous remarquons aussi que 30% des pharmaciens ont répondu que Enbrel® était indiqué dans la SEP (sclérose en plaques), ce qui est quand même un taux de réponse non négligeable quand nous observons que cette biothérapie a déjà été délivré pour 87,50% des officines participantes au questionnaire (figure 25). Cela

sous-entend bien que les professionnels de santé au comptoir ne savent pas forcément ce qu'ils délivrent.

Humira® est prescrit dans les trois pathologies mises en avant dans ce projet de thèse. 61% des participants savent que l'Humira® est indiqué dans le psoriasis, 78% dans la polyarthrite rhumatoïde et 77% dans les MICI (figure 26). Ici, 21% des répondants ont affirmé qu'Humira® était administré dans la SEP, sachant que 97,36% des officines répondantes l'ont déjà délivré à au moins un patient, ceci renforce l'idée qu'un problème de connaissances existe dans les équipes officinales.

Simponi® est délivré en quantité moindre qu'Humira® et Enbrel® à l'officine mais il tient sa place dans les biothérapies les plus courantes données aux patients. Il est indiqué dans la PR, la RCH et le rhumatisme psoriasique. 60% des participants connaissent son indication principale qui est la PR et 33% savent que cette biothérapie intervient dans le traitement des MICI et plus précisément de la RCH.

Stelara® est indiqué dans le psoriasis, le rhumatisme psoriasique et dans la MdC faisant partie des MICI. 38% des participants ont répondu convenablement en indiquant que l'indication majeure du Stelara® était le psoriasis puis 17% sont informés de son indication récente dans la MdC.

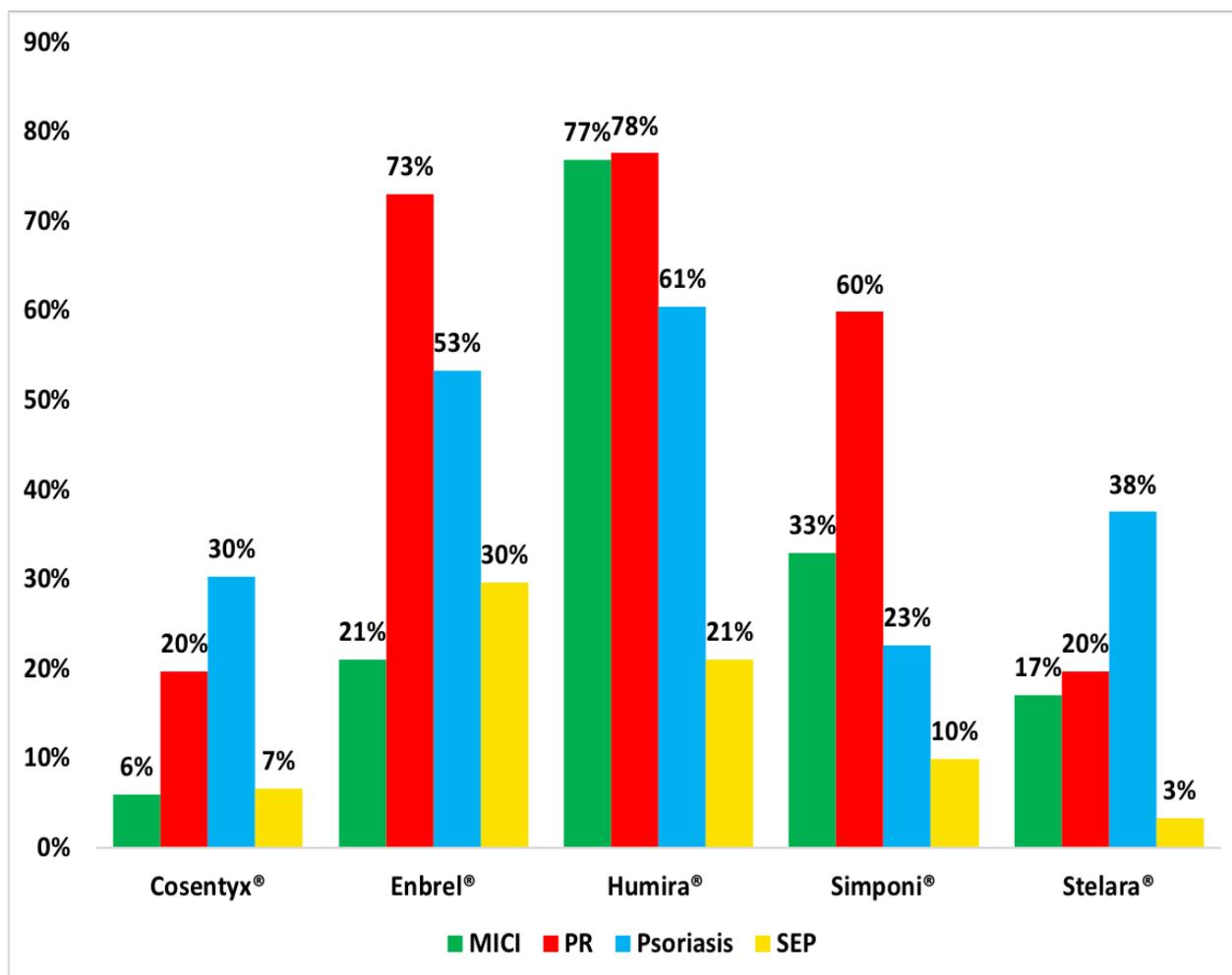


Figure 26 : Pourcentage de pharmaciens connaissant l' (les) indication(s) de ces biothérapies (réponse à la question « pour quelle(s) indication(s) ces molécules peuvent-elles être prescrites ? »)

b. Cibles des biothérapies

Cosentyx® a pour cible l'interleukine 17 (IL-17). Parmi les 152 pharmacies, 18% ont répondu exact à cette question et 76% des participants ne connaissent pas la cible de cette biothérapie (figure 27).

Enbrel® a pour cible le TNF, la majorité des participants connaissent sa cible mais encore 43% ne savent pas que c'est un anti-TNF (figure 27).

Humira® est aussi un anti-TNF. Bien que la majorité, soit 57% connaissent sa cible, il reste 40% des participants qui sont dans l'ignorance, or nous avons pu constater que ce biomédicament est celui qui est le plus dispensé à l'officine (figure 27).

Simponi® fait partie des anti-TNF les plus délivrés en pharmacie mais 62% ont répondu qu'ils ignoraient sa cible. En effet il n'y a que 32% qui ont répondu de manière exacte (figure 27).

Enfin, le Stelara® est un médicament dirigé contre la sous unité protéique p40 de l'interleukine IL-12/23. C'est pour cette biothérapie disponible à l'officine, que le taux d'ignorance est le plus élevé. En effet 76% ne connaissent pas sa cible et seul 11% des participants ont eu une réponse correcte (figure 27).

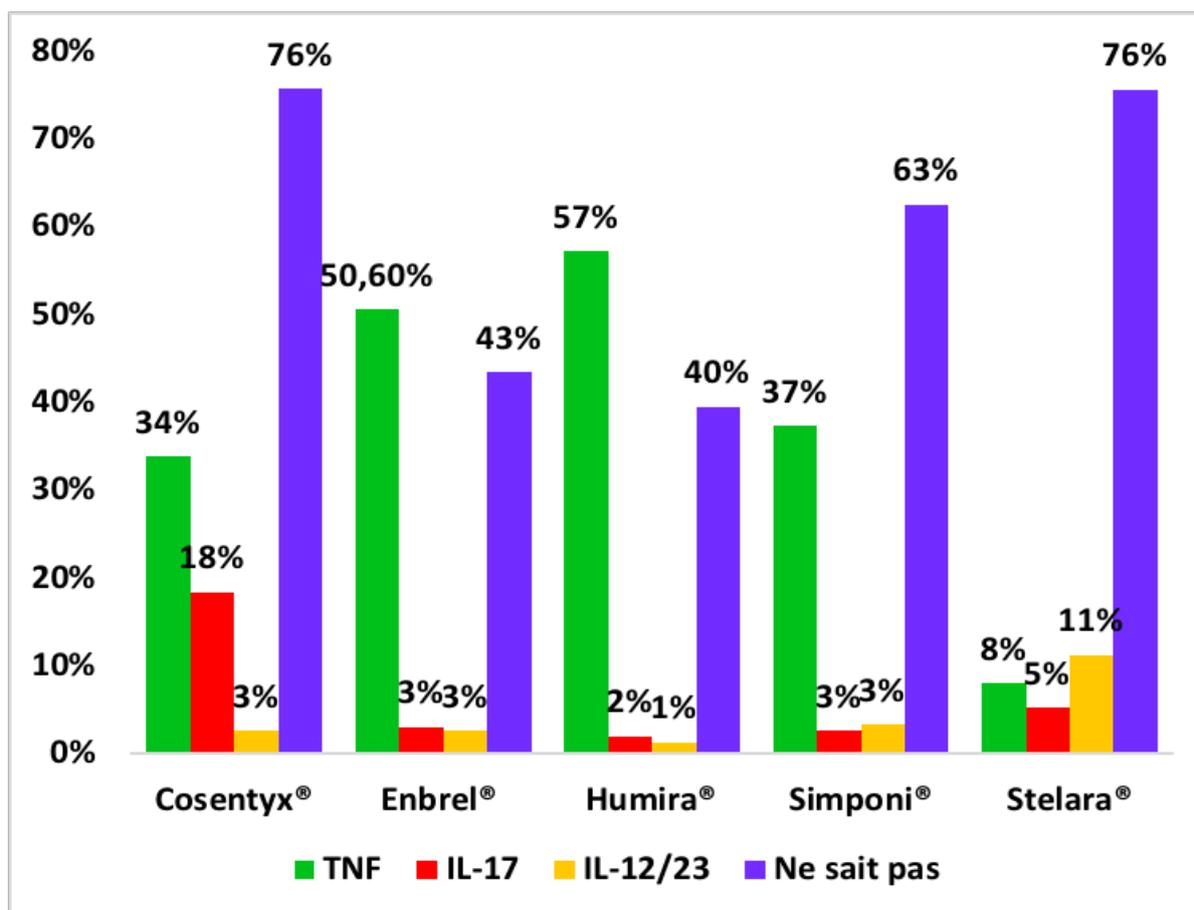


Figure 27 : Pourcentage de pharmaciens connaissant la cible de ces biothérapies (réponse à la question « quelle est la cible des biothérapies suivantes ? »)

C. Analyse statistique

1. Sentiment concernant l'information sur les biothérapies

a. Statistiques descriptives

Figure 28 : Tableau représentant les statistiques descriptives de différentes variables en fonction du sentiment concernant l'information sur les biothérapies.

	Pas du tout informé (n=88)	Moyennement informé (n=48)	Suffisamment informé (n=16)
Age (années)	42 [33 ; 51]	43 [34 ; 52]	42 [37 ; 54]
Sexe féminin (n=97)	62 (70%)	29 (60%)	6 (38%)
Statut			
Préparateur (n=15)	12 (14%)	3 (6%)	0 (0%)
Pharmacien assistant (n=28)	16 (18%)	11 (23%)	1 (6%)
Pharmacien titulaire (n=109)	60 (68%)	34 (71%)	15 (94%)
Département			
59	58 (66%)	31 (65%)	10 (63%)
60	6 (7%)	2 (4%)	0 (0%)
62	22 (25%)	11 (23%)	6 (38%)
80	2 (2%)	4 (8%)	0 (0%)

Grâce aux données exploitées du questionnaire et du tableau établi ci-dessus (figure 28), nous pouvons observer que l'âge moyen des personnes ayant répondu qu'ils n'étaient pas du tout informés (n=88) est 42 ans avec des âges allant de 33 à 51 ans.

L'âge moyen des personnes ayant répondu qu'ils étaient moyennement informés (n=48) est 43 ans avec des âges allant de 34 à 52 ans. Puis l'âge moyen des personnes ayant répondu qu'ils étaient suffisamment informés (n=16) est 42 ans avec des âges allant de 37 à 54 ans. Donc l'âge ne semble pas être un facteur associé à la mauvaise information.

Pour les participants ayant répondu qu'ils n'étaient pas du tout informés (n=88), 70% (n=62/88) d'entre eux sont de sexe féminin. Pour les participants ayant répondu qu'ils étaient moyennement informés (n=48), 60% (n=29/48) d'entre eux sont des femmes puis pour ceux ayant indiqué qu'ils étaient suffisamment informés (n=16), 38% (n=6/16) sont de sexe féminin (figure 28). Nous pouvons aussi dire que parmi les 97 femmes ayant répondu au questionnaire, 64% ne se sentent pas du tout informés, 30% se disent moyennement informés et 6 % ont un sentiment d'être suffisamment informé.

Concernant le statut professionnel des répondeurs, parmi ceux ne se sentant pas du tout informés (n=88), 14% (n=12/88) sont préparateurs, 18% (n=16/88) ont un poste de pharmacien assistant et 68% (n=60/88) sont pharmaciens titulaires. Pour les personnes indiquant un sentiment d'être moyennement informés (n=48), 6% (n=3/48) sont préparateurs, 23% (n=11/48) sont pharmaciens assistants puis 71% (n=34/48) sont titulaires. Enfin pour les individus évoquant déclarant être suffisamment informés (n=16), 0% (n=0/16) sont préparateurs, 6% (n=1/16) sont pharmaciens assistants et 94% (n=15/16) sont pharmaciens titulaires (figure 26). Donc les pharmaciens sont les mieux informés. Nous pouvons aussi dire que parmi les 109 pharmaciens titulaires ayant répondu au questionnaire, 55% se prononcent comme n'étant pas du tout informés, 31% moyennement informés et 13% se sentent suffisamment informés.

Par rapport au département, pour les personnes ne se sentant pas du tout informées (n=88), 66% (n=58/88) viennent du département du Nord, 7% (n=6/88) viennent de l'Oise, 25% (n=22/88) viennent du Pas de Calais et 2% (n=2/88) viennent de la Somme. Pour les professionnels se disant moyennement informés (n=48), 65% (n=31/48) sont du Nord, 4% (n=2/48) appartiennent au département de l'Oise, 23% (n=11/48) viennent du Pas de Calais et 8% (n=4/48) sont originaires de la Somme. Pour finir, parmi les personnes évoquant un sentiment d'être suffisamment informées (n=16), 63% (n=10/16) viennent du Nord, 0% (n=0/16) sont de l'Oise, 38% (n=6/16) viennent du Pas de Calais et aucun répondeur (n=0/16) ne vient de la Somme.

Figure 29 : Tableau représentant les statistiques descriptives des indications des biothérapies anti-inflammatoires en fonction du sentiment concernant l'information sur les biothérapies.

		Pas du tout informé (n=88)	Moyennement informé (n=48)	Suffisamment informé (n=16)
Indications				
Cosentyx®	Bonne rép	9 (10%)	12 (25%)	4 (25%)
	Mauvaise rép	19 (22%)	11 (23%)	6 (37,5%)
	Ne sait pas	60 (68%)	25 (52%)	6 (37,5%)
Enbrel®	Bonne rép	17 (19%)	18 (38%)	9 (56%)
	Mauvaise rép	64 (73%)	29 (60%)	7 (44%)
	Ne sait pas	7 (8%)	1 (2%)	0 (0%)
Humira®	Bonne rép	33 (38%)	17 (35%)	7 (44%)
	Mauvaise rép	51 (58%)	31 (65%)	9 (56%)
	Ne sait pas	4 (4%)	0 (0%)	0 (0%)
Simponi®	Bonne rép	15 (17%)	6 (13%)	3 (19%)
	Mauvaise rép	42 (48%)	29 (60%)	12 (75%)
	Ne sait pas	31 (35%)	13 (27%)	1 (6%)
Stelara®	Bonne rép	6 (7%)	2 (5%)	2 (12,5%)
	Mauvaise rép	33 (38%)	17 (35%)	8 (50%)
	Ne sait pas	49 (55%)	29 (60%)	6 (37,5%)

Le tableau ci-dessus (figure 29), nous renseigne si les personnes qui se sentent le mieux informés ont répondu convenablement aux indications des biothérapies anti-inflammatoires. De façon générale, nous constatons que les pharmaciens se disant suffisamment informés ont indiqué une mauvaise réponse pour les indications des biothérapies et qu'une plus faible partie a donné une réponse exacte. Pour les personnes affirmant être moyennement informées, la plupart d'entre elles ont donné une réponse inadéquate ou ne savent pas qu'elle(s) est (sont) la (les) indication(s) des traitements évoqués.

Figure 30 : Tableau représentant les statistiques descriptives des cibles des biothérapies anti-inflammatoires en fonction du sentiment concernant l'information sur les biothérapies.

		Pas du tout informé (n=88)	Moyennement informé (n=48)	Suffisamment informé (n=16)
Cibles				
Cosentyx®	Bonne rép	12 (14%)	10 (21%)	6 (38%)
	Mauvaise rép	2 (3%)	3 (6%)	2 (12%)
	Ne sait pas	72 (83%)	35 (73%)	8 (50%)
Enbrel®	Bonne rép	38 (43%)	29 (60%)	10 (62,5%)
	Mauvaise rép	5 (6%)	1 (2%)	3 (18,75%)
	Ne sait pas	45 (51%)	18 (38%)	3 (18,75%)
Humira®	Bonne rép	43 (49%)	33 (69%)	11 (69%)
	Mauvaise rép	3 (3%)	1 (2%)	1 (6%)
	Ne sait pas	42 (48%)	14 (29%)	4 (25%)
Simponi®	Bonne rép	21 (24%)	18 (38%)	9 (56%)
	Mauvaise rép	5 (6%)	3 (6%)	1 (6%)
	Ne sait pas	62 (70%)	27 (56%)	6 (38%)
Stelara®	Bonne rép	7 (8%)	6 (13%)	4 (25%)
	Mauvaise rép	13 (15%)	5 (10%)	2 (12,5%)
	Ne sait pas	68 (77%)	37 (77%)	10 (62,5%)

Le tableau ci-dessus (figure 30), permet de constater que les pharmaciens se disant suffisamment informés ont indiqué une bonne réponse pour la cible des biothérapies et qu'une plus faible partie ne connaissait pas la réponse. Pour les personnes affirmant être moyennement informées, une majorité ne sait pas qu'elle est la cible des biothérapies et une autre partie a donné une réponse exacte. Si maintenant, nous regardons par quel moyen le plus courant ceux qui se disent suffisamment informés, s'instruisent, c'est essentiellement par des formations proposées par les laboratoires, que ça soit par des courriels électroniques, des soirées thématiques, des formations

téléphoniques ou des formations à l'officine puis par des revues pharmaceutiques. Pour ceux qui affirment être moyennement informés, c'est par le biais de la presse professionnelle et de la documentation pharmaceutique qu'ils se renseignent majoritairement. Ils s'informent aussi beaucoup par les formations des laboratoires puis par les formations continues sous forme d'EPU.

b. Facteurs prédictifs du sentiment d'information

Figure 31 : Tableau représentant les facteurs prédictifs du sentiment d'information.

	OR	IC95%	p
Age (par année)	0.991	[0.962 ; 1.021]	0.55
Sexe féminin	2.173	[1.136 ; 4.160]	0.02
Statut			
Pharmacien titulaire	Réf.		
Pharmacien assistant	1.266	[0.556 ; 2.882]	0.57
Préparateur	3.564	[0.942 ; 13.486]	0.06
Département			
59	Réf.		0.62
60	2.261	[0.428 ; 11.939]	
62	0.847	[0.411 ; 1.746]	
80	0.565	[0.119 ; 2.674]	

D'après le tableau ci-dessus le sexe est une variable prédictive (figure 31). Cela signifie qu'être de sexe féminin multiplie par 2.173 le risque de se sentir mal informé (IC95% [1.136 ; 4.160], p=0.02).

2. Sentiment concernant la formation sur les biothérapies

a. Statistiques descriptives

Figure 32 : Tableau représentant les statistiques descriptives de différentes variables en fonction du sentiment concernant la formation sur les biothérapies.

	Pas du tout formé (n=71)	Moyennement formé (n=67)	Suffisamment formé (n=14)
Age (années)	42 [33 ; 51]	43 [35 ; 52]	42 [35 ; 47]
Sexe féminin	51 (72%)	39 (58%)	7 (50%)
Statut			
Préparateur	11 (15%)	4 (6%)	0 (0%)
Pharmacien assistant	14 (20%)	13 (19%)	1 (7%)
Pharmacien titulaire	46 (65%)	50 (75%)	13 (93%)
Département			
59	47 (66%)	44 (66%)	8 (57%)
60	5 (7%)	2 (3%)	1 (7%)
62	17 (24%)	18 (27%)	4 (29%)
80	2 (3%)	3 (4%)	1 (7%)

D'après tableau établi ci-dessus (figure 32), nous pouvons observer que l'âge moyen des personnes ayant répondu qu'ils n'étaient pas du tout informés (n=71) est 42 ans avec des âges allant de 33 à 51 ans. L'âge moyen des personnes ayant répondu qu'ils étaient moyennement informés (n=67) est 43 ans avec des âges allant de 35 à 52 ans. Puis l'âge moyen des personnes ayant répondu qu'ils étaient suffisamment informés (n=14) est 42 ans avec des âges allant de 35 à 47 ans. L'âge ne semble pas non plus être un facteur associé à la mauvaise formation.

Pour les participants ayant répondu qu'ils n'étaient pas du tout formés (n=71), 72% (n=51/71) d'entre eux sont de sexe féminin. Pour les participants ayant répondu qu'ils étaient moyennement formés (n=67), 58% (n=39/67) d'entre eux sont des femmes

puis pour ceux ayant indiqué qu'ils étaient suffisamment formés (n=14), 50% (n=7/14) sont de sexe féminin (figure 32). Nous pouvons aussi dire que parmi les 97 femmes ayant répondu, 54% ne se sentent pas du tout formés, 40% ont le sentiment d'être moyennement formé et 7% évoquent un sentiment d'être suffisamment formés.

Concernant le statut professionnel des répondeurs, parmi ceux qui ne se sentent pas du tout formés (n=71), 15% (n=11/71) sont préparateurs, 20% (n=14/71) ont un poste de pharmacien assistant et 65% (n=46/71) sont pharmaciens titulaires. Pour les personnes indiquant un sentiment d'être moyennement formés (n=67), 6% (n=4/67) sont préparateurs, 19% (n=13/67) sont pharmaciens assistants puis 75% (n=50/67) sont titulaires. Enfin pour les individus déclarant être suffisamment formés (n=14), 0% (n=0/14) sont préparateurs, 7% (n=1/14) sont pharmaciens assistants et 93% (n=13/14) sont pharmaciens titulaires (figure 32). Parmi les 109 pharmaciens ayant répondu au questionnaire, 42% mentionnent un sentiment de n'être pas du tout formés, 46% révèlent être moyennement formés et 12% pensent être suffisamment formés.

Pour les données établies en fonction du département, parmi les personnes ne se sentant pas du tout formés (n=71), 66% (n=47/71) viennent du département du Nord, 7% (n=5/71) viennent de l'Oise, 24% (n=17/71) viennent du Pas de Calais et 3% (n=2/71) viennent de la Somme. Pour les professionnels se disant moyennement formés (n=67), 66% (n=44/67) sont du Nord, 3% (n=2/67) appartiennent au département de l'Oise, 27% (n=18/67) viennent du Pas de Calais et 4% (n=3/67) sont originaires de la Somme. Pour finir, parmi les personnes évoquant un sentiment d'être suffisamment formés (n=14), 57% (n=8/14) viennent du Nord, 7% (n=1/14) sont de l'Oise, 29% (n=4/14) viennent du Pas de Calais et 7% (n=1/14) habitent dans le département de la Somme.

Figure 33 : Tableau représentant les statistiques descriptives des indications des biothérapies anti-inflammatoires en fonction du sentiment concernant la formation sur les biothérapies.

		Pas du tout formé (n=71)	Moyennement formé (n=67)	Suffisamment formé (n=14)
Indications				
Cosentyx®	Bonne rép	10 (14%)	11 (16%)	4 (29%)
	Mauvaise rép	17 (24%)	11 (16%)	8 (57%)
	Ne sait pas	44 (62%)	45 (68%)	2 (14%)
Enbrel®	Bonne rép	12 (17%)	24 (36%)	6 (43%)
	Mauvaise rép	54 (76%)	40 (60%)	8 (57%)
	Ne sait pas	5 (7%)	3 (4%)	0 (0%)
Humira®	Bonne rép	24 (34%)	28 (42%)	6 (43%)
	Mauvaise rép	44 (62%)	38 (57%)	8 (57%)
	Ne sait pas	3 (4%)	1 (1%)	0 (0%)
Simponi®	Bonne rép	11 (16%)	10 (15%)	3 (22%)
	Mauvaise rép	33 (46%)	41 (61%)	9 (64%)
	Ne sait pas	27 (38%)	16 (24%)	2 (14%)
Stelara®	Bonne rép	3 (4%)	5 (7%)	2 (14%)
	Mauvaise rép	29 (41%)	22 (33%)	7 (50%)
	Ne sait pas	39 (55%)	40 (60%)	5 (36%)

Sur le tableau ci-dessus (figure 33), nous constatons que les pharmaciens se disant suffisamment formés ont indiqué une mauvaise réponse pour les indications des biothérapies et qu'une plus faible partie a donné une réponse exacte. Pour les personnes certifiant être moyennement informées, pour chaque indication, la majeure partie d'entre elles ont donné une réponse inadéquate.

Suite à l'analyse des données, nous avons pu connaître par quel(s) moyen(s) se formaient et s'informaient les pharmaciens : pour ceux se sentant suffisamment formés/informés, le moyen le plus courant est via les formations proposées par les laboratoires

Figure 34 : Tableau représentant les statistiques descriptives des cibles des biothérapies anti-inflammatoires en fonction du sentiment concernant la formation sur les biothérapies.

		Pas du tout formé (n=71)	Moyennement formé (n=67)	Suffisamment formé (n=14)
Cibles				
Cosentyx®	Bonne rép	9 (13%)	13 (19%)	6 (43%)
	Mauvaise rép	3 (4%)	4 (6%)	2 (14%)
	Ne sait pas	59 (83%)	50 (75%)	6 (43%)
Enbrel®	Bonne rép	27 (38%)	40 (60%)	10 (71%)
	Mauvaise rép	5 (7%)	1 (1%)	3 (22%)
	Ne sait pas	39 (55%)	26 (39%)	1 (7%)
Humira®	Bonne rép	34 (48%)	42 (63%)	11 (79%)
	Mauvaise rép	2 (3%)	2 (3%)	1 (7%)
	Ne sait pas	35 (49%)	23 (34%)	2 (14%)
Simponi®	Bonne rép	16 (23%)	24 (36%)	8 (57%)
	Mauvaise rép	2 (3%)	5 (7%)	2 (14%)
	Ne sait pas	53 (74%)	38 (57%)	4 (29%)
Stelara®	Bonne rép	3 (4%)	10 (15%)	4 (29%)
	Mauvaise rép	12 (17%)	6 (9%)	2 (14%)
	Ne sait pas	56 (79%)	51 (76%)	8 (57%)

De manière globale, nous observons sur le tableau (figure 34), que les pharmaciens se disant suffisamment informés ont indiqué une bonne réponse pour la cible des biothérapies et qu'une plus faible partie ne connaissait pas la réponse. Pour les personnes affirmant être moyennement informées, pour presque chaque cible, la majorité ne sait pas qu'elle est la cible des biothérapies. Concernant le moyen le plus utilisé pour ceux qui se disent suffisamment formés, c'est soit par les formations des laboratoires, soit par des revues pharmaceutiques, puis un peu moins par les formations continues sous forme d'EPU. Pour ceux exprimant le sentiment d'être moyennement formés, les approches par lesquelles ils s'informent sont les mêmes que pour ceux qui se disent moyennement informés.

b. Facteurs prédictifs du sentiment de formation (analyse univariée)

Figure 35 : Tableau représentant les facteurs prédictifs du sentiment de formation

	OR	IC95%	p
Age (par année)	0.996	[0.968 ; 1.025]	0.80
Sexe féminin	1.927	[1.014 ; 3.663]	0.045
Statut			
Pharmacien titulaire	Réf.		
Pharmacien assistant	1.529	[0.682 ; 3.428]	0.30
Préparateur	4.054	[1.211 ; 13.574]	0.02
Département			0.72
59	Réf.		
60	1.605	[0.380 ; 6.777]	
62	0.841	[0.413 ; 1.713]	
80	0.522	[0.108 ; 2.532]	

D'après le tableau ci-dessus les variables prédictives sont le sexe et le statut (figure 35). Concernant le sexe, cela signifie qu'être de sexe féminin multiplie par 1.927 le risque de se sentir mal formé (IC95% [1.014 ; 3.663], p=0.045). Quant au statut, être préparateur multiplie par 4.054 le risque de se sentir mal formé (IC95% [1.211 ; 13.574], p=0.02) et être pharmacien assistant multiplie par 1,529 le risque de se sentir mal formé (IC95% [0.682 ; 3.428], p=0,3).

NB : les sujets qui ne se sentent pas du tout informés répondent également majoritairement être mal formés etc. (figure 36) :

Figure 36: Tableau récapitulatif de la corrélation entre « l'information » et « la formation » des pharmaciens d'officine.

	Pas du tout formé	Moyennement formé	Suffisamment formé
Pas du tout informé	64	24	0
Moyennement informé	7	37	4
Suffisamment informé	0	6	10

Selon le tableau (figure 36), 64 personnes ne se sentent pas du tout formées ni informées, 24 personnes ne se sentent pas du tout informées et moyennement formées et aucun pharmacien ne se sent pas du tout informé et suffisamment formé. 7 participants se sentent moyennement informés et pas du tout formés, 37 se disent moyennement informés et moyennement formés, puis 4 s'expriment comme étant moyennement informés et suffisamment formés. Aucun des répondants se sent suffisamment informé et pas du tout formé, 6 sont suffisamment informés et moyennement formés, et 10 sont à la fois suffisamment informés et formés.

D. Discussion

Les biothérapies sont des médicaments qui marquent un tournant dans la révolution immunothérapeutique à l'officine. D'abord réservées à l'usage hospitalier, ces biothérapies sont ensuite arrivées en pharmacie de ville, marquant une réelle avancée dans la prise en charge du patient et un niveau supérieur dans l'implication du pharmacien face à ces traitements. Cette survenance se traduit aussi par l'apparition de nouveaux dispositifs. Les biothérapies sont en effet présentées sous deux aspects à l'officine : la seringue et le stylo. Mais le pharmacien est-il préparé à cette arrivée ? Se sent-il apte à délivrer ces thérapeutiques dans des conditions optimales, avec toutes les données nécessaires pour répondre aux attentes du patient ?

De façon générale, il en ressort un manque de formation et d'information autant sur la pratique, que sur les connaissances. Lorsque l'on demande aux pharmaciens et préparateurs comment se sentent-ils face à ces nouvelles thérapeutiques ; le sentiment le plus évoqué est celui de ne pas du tout être formé, ni informé, seule une minorité certifiant l'être. Nous avons vu que l'âge n'était pas ici un facteur associé à la mauvaise formation/information des officinaux. En revanche, le fait d'être de sexe féminin pourrait être un facteur prédictif quant à la mauvaise formation et information sur le sujet. Concernant le statut, être préparateur augmenterait le risque de ne pas être formé par rapport aux pharmaciens titulaires et assistants. Ce fait pourrait s'expliquer par rapport aux programmes d'enseignements établis lors des études. Compte tenu de la place prépondérante des biothérapies anti-inflammatoires dans la pratique officinale, la question d'aborder ce thème dans les programmes d'études des préparateurs en pharmacie se pose. Nous pouvons aussi mettre en avant le rôle que doit jouer l'équipe officinale et notamment le titulaire quant à la formation des préparateurs si ces derniers ne se sentent pas assez informés sur le sujet. Il faut être vigilant par rapport à ces nouvelles thérapeutiques et l'idée de se dire qu'à chaque nouveau patient étant sous biothérapie anti-inflammatoire à l'officine, un rappel sur les indications, les conseils associés et les questions à poser au patient doit être mis en place pour que le professionnel de santé sache accompagner pleinement le malade.

Les résultats montrent que de manière globale, les pharmaciens titulaires sont les mieux informés et formés mais une grande majorité d'entre eux évoquent toujours un sentiment de ne pas l'être du tout. De plus, ceux qui confirment être suffisamment ou

moyennement informés/formés, n'ont pas toujours les bonnes réponses aux questions posées. Ce qui permet de se poser la question de pourquoi les pharmaciens expriment-ils autant ce sentiment ? Comment peut-on inverser ce ressenti ? Peut-être est-il nécessaire de faire un point sur l'enseignement reçu lors des études pharmaceutiques avec les enseignants et comprendre ce qu'attendent les étudiants lors de leur cursus par rapport aux biothérapies anti-inflammatoires. Pour aider les pharmaciens à être à l'aise avec ce sujet, l'intégrer au programme dès la deuxième année d'apprentissage pourrait être une solution. Le problème d'une mauvaise communication hôpital-ville peut aussi se poser : les nouvelles technologies d'information et de communication, modifient les modalités d'échanges d'information, de recherche documentaire, et même les relations interpersonnelles. Analyser les principes organisateurs et les contraintes qui pèsent sur cette communication afin de l'améliorer serait une solution.

Pour optimiser cette amélioration du niveau de formation et d'information, il est dans un premier temps important de prendre en considération les attentes des pharmaciens. D'après le questionnaire, les pharmaciens s'informent essentiellement par la presse médicale et les revues pharmaceutiques puis par les formations proposées par les laboratoires, un peu moins grâce à des fiches produits et le Vidal puis en dernier recours par les EPU et internet. Au vu des résultats, Nous nous rendons compte que les pharmaciens préféreraient recevoir majoritairement des informations sur les biothérapies par des formations à l'officine ou dans une moindre mesure par le biais de documentations pharmaceutiques. Ils sembleraient aussi apprécier que les formations se réalisent par une approche disons mixte, c'est-à-dire, une partie en présentiel, donc à l'officine et une partie à distance, qui pourrait se faire par téléphone ou par internet. Les participants ont aussi évoqué vouloir suivre des formations continues via des EPU, une petite partie aimerait recevoir de la documentation par les fournisseurs et très peu de pharmaciens sont sensibles à l'idée d'être formés via un diplôme universitaire (DU).

Si nous nous penchons maintenant du côté des industriels, quelles seraient les solutions à proposer pour corriger ce sentiment de ne pas être convenablement formé ni informé ? En prenant compte des souhaits des pharmaciens, on pourrait proposer d'avantage de formations en pharmacie de ville, malheureusement, pour l'instant, seul le laboratoire ABBVIE propose ce genre de formation. En complément des formations en présentiel à l'officine, les laboratoires pourraient envoyer de la documentation plus

ciblée, comme un livre de poche éducatif, proposer plus de formations téléphoniques ou en e-learning. Une plateforme internet pourrait aussi être intéressante, avec des questions types posées par les différents professionnels de santé où les pharmaciens, médecins et industriels pourraient y répondre. Cette plateforme pourrait aussi être ouverte aux patients. Toujours dans l'idée d'élargir la formation des officinaux, l'intervention de la faculté de Pharmacie de Lille peut se discuter : un professeur universitaire s'investirait et présenterait le sujet sous forme de formation éducative dans un lieu donné, pourquoi pas l'officine de l'équipe même, comme le propose le laboratoire ABBVIE.

V. CONCLUSION

Cette étude fait un état des lieux sur les connaissances des pharmaciens et préparateurs d'officine concernant les biothérapies anti-inflammatoires. Cette classe, qui qualifie des médicaments dérivés de molécules biologiques, a montré une capacité supérieure par rapport à d'autres thérapeutiques dans beaucoup de maladies dysimmunitaires. Elles sont actuellement en pleine croissance et il faut s'attendre à la mise sur le marché de nouvelles molécules. Par ailleurs, les officines voient apparaître de plus en plus de spécialités, qui étaient précédemment en réserve hospitalière. C'est pour cela que les équipes officinales doivent se tenir informées des mesures de bonne prise en charge des biothérapies.

Il existe un manque de formation et d'information auprès de ces professionnels de santé, qui reflètent un sentiment de mal-être au comptoir face aux interrogations du patient. Une problématique d'enseignement universitaire et de communication entre les praticiens hospitaliers et les officinaux se pose et permettrait une remise à niveau des connaissances des pharmaciens. Le but étant d'acquérir les connaissances nécessaires à la bonne dispensation des biothérapies en immunologie en officine et de répondre au questionnement des malades. Pour être optimale, cette hypothèse d'élargissement des connaissances et de l'information du pharmacien doit être menée en collectif, avec tous les professionnels de santé intervenant dans le parcours de soin du patient : médecin, pharmacien hospitalier, pharmacien officinal, infirmier, etc. et les industriels.

VI. BIBLIOGRAPHIE

1. REMICADE® (infliximab) : modification des indications et renforcement des contre-indications et mises en gardes - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 4 janv 2018]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Communiques-Communiques-Points-presse/REMICADE-R-infliximab-modification-des-indications-et-renforcement-des-contre-indications-et-mises-en-gardes>
2. ENBREL® (etanercept) / Atteintes hématologiques et atteintes démyélinisantes - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 18 août 2018]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Communiques-Communiques-Points-presse/ENBREL-R-etanercept-Atteintes-hematologiques-et-atteintes-demyelinisantes>
3. CT-13310_SIMPONI_PIC_EI_Avis2_CT13310.pdf [Internet]. [cité 24 avr 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13310_SIMPONI_PIC_EI_Avis2_CT13310.pdf
4. CT-13990_STELARA_PIS_RI_Avis2_CT13990.pdf [Internet]. [cité 5 janv 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13990_STELARA_PIS_RI_Avis2_CT13990.pdf
5. ESPINOSA E, CHILLET P. Immunologie. In: Parcours LMD. ellipses. Paris; 2010.
6. Mécanismes d'action comparatifs et efficacité des biologiques Thierry CARDON et René-Marc FLIPO Lille. - ppt télécharger [Internet]. [cité 22 juill 2018]. Disponible sur: <https://slideplayer.fr/slide/10046058/>
7. Anti TNF alpha : tout savoir sur les anti TNF | AbbVie Care [Internet]. Disponible sur: <https://www.abbviecare.fr/tout-savoir-sur-les-anti-tnf/>
8. L'interleukine 12 - EM|consulte [Internet]. [cité 19 sept 2018]. Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/rmr/article/144067>
9. Morel J, Miossec P, Combe B. Immunopathologie de la polyarthrite rhumatoïde. EMC - Rhumatol-Orthopédie [Internet]. 1 mai 2004 [cité 16 juill 2017];1(3):218-30. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1762420704000341>
10. Polyarthrite Rhumatoïde - Symptômes, Solutions, Traitements [Internet]. <http://www.passeportsante.net/>. Disponible sur: http://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=polyarthrite_pm
11. Loët XL, Goëb V, Lequerré T. Polyarthrite rhumatoïde. Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatatraitesmgtm-39642 [Internet]. Disponible sur: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/38593/resultatrecherche/60>
12. Sany J. Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte: conception actuelle. John Libbey Eurotext; 2003. 316 p.
13. Quelle est la cause de la polyarthrite rhumatoïde ? - Polyarthrite Rhumatoïde en 100 questions [Internet]. [cité 20 sept 2018]. Disponible sur: http://www.rhumatismes.net/index.php?id_q=59
14. Combe B, Lukas C, Morel J. Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte : épidémiologie, clinique et diagnostic. Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatatraitesap14-66657 [Internet]. 10 juill 2015; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/988833/resultatrecherche/18>
15. Examen clinique d'une polyarthrite rhumatoïde - Smartfiches [Internet]. Smartfiches médecine. [cité 25 mai 2018]. Disponible sur: <http://smartfiches.fr/rhumatologie/item-192-polyarthrite-rhumatoide/examen-clinique>

16. cours.pdf [Internet]. [cité 1 déc 2017]. Disponible sur: <http://campus.cerimes.fr/rhumatologie/enseignement/rhumato16/site/html/cours.pdf>
17. M13_Item_121_Polyarthrite_Rhumatoide.pdf [Internet]. [cité 1 déc 2017]. Disponible sur: http://www.medecine.ups-tlse.fr/DCEM2/module13/2010/M13_Item_121_Polyarthrite_Rhumatoide.pdf
18. Combe B, Lukas C, Morel J. Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte : stratégies thérapeutiques. [Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatatraitesap14-66679](http://www.em-premium.com/doc-distant.univ-lille2.fr/data/traitements/14-66679) [Internet]. 5 déc 2015; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/1020395/resultatrecherche/5>
19. pharmacies.fr LM des. La polyarthrite rhumatoïde - Le Moniteur des Pharmacies n° 2855 du 20/11/2010 - Revues - Le Moniteur des pharmacies.fr [Internet]. Le Moniteur des pharmacie.fr. Disponible sur: <http://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-2855/la-polyarthrite-rhumatoide.html>
20. CT-12975_SALAZOPYRINE_Avis_1_RI_CT12975.pdf [Internet]. [cité 6 sept 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-12975_SALAZOPYRINE_Avis%201_RI_CT12975.pdf
21. ct032588.pdf [Internet]. [cité 6 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct032588.pdf>
22. CT-14930_SIMPONI_SPA_non_radiographique_PIC_EI_Avis2_CT14930.pdf [Internet]. [cité 5 janv 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14930_SIMPONI_SPA_non_radiographique_PIC_EI_Avis2_CT14930.pdf
23. CT-14401_CIMZIA_PIS_RI_Avis2_CT14401.pdf [Internet]. [cité 18 août 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14401_CIMZIA_PIS_RI_Avis2_CT14401.pdf
24. CT-14984_ROACTEMRA_PR_PIC_REEV_Avis2_CT14984.pdf [Internet]. [cité 25 févr 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14984_ROACTEMRA_PR_PIC_REEV_Avis2_CT14984.pdf
25. VIDAL - Abatacept [Internet]. [cité 10 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/substances/22898/abatacept/>
26. orenicia_0412013_synthese_ct12730.pdf [Internet]. [cité 25 févr 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-02/orenicia_0412013_synthese_ct12730.pdf
27. Mahé E, Prost Y de. Psoriasis de l'enfant. [Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatarevues09877983v0017i0704001045](http://www.em-premium.com/doc-distant.univ-lille2.fr/data/revues/09877983v0017i0704001045) [Internet]. Disponible sur: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/28028/resultatrecherche/20>
28. CEDEF 1 2. Item 114 – UE 4 – Psoriasis. [Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatarevues01519638v142sS2S0151963815001015](http://www.em-premium.com/doc-distant.univ-lille2.fr/data/revues/01519638v142sS2S0151963815001015) [Internet]. 23 mai 2015; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/978604/resultatrecherche/12>
29. pharmacies.fr LM des. LE PSORIASIS - Le Moniteur des Pharmacies n° 3065 du 31/01/2015 - Revues - Le Moniteur des pharmacies.fr [Internet]. Le Moniteur des pharmacie.fr. Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-3065/le-psoriasis.html>
30. Mackenzie M. Vanilla Extract Might Be a Solid Psoriasis Treatment [Internet]. Allure. [cité 6 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.allure.com/story/vanilla-extract-psoriasis-treatment-study>
31. Guilhou J-J. Psoriasis. [Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatatraitementsmgmt-17995](http://www.em-premium.com/doc-distant.univ-lille2.fr/data/traitements/17995) [Internet]. Disponible sur: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/2778/resultatrecherche/10>
32. CT-13772_STELARA_EI_RPso_Avis2_CT13772.pdf [Internet]. [cité 19 août 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13772_STELARA_%20EI_RPso_Avis2_%20CT13772.pdf

33. CT-14295_COSENTYX_PIC_INS_Avis3_CT14295.pdf [Internet]. [cité 19 août 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14295_COSENTYX_PIC_INS_Avis3_CT14295.pdf
34. Psoriasis : TALTZ (ixékizumab), nouveau principe actif inhibiteur d'IL-17 [Internet]. VIDAL. [cité 10 sept 2018]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/20511/psoriasis_taltz_ixekizumab_nouveau_principe_actif_inhibiteur_d_il_17/
35. Marteau P, Allez M, Jian R. Maladie de Crohn. Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatatraitestmtm-60224 [Internet]. 23 févr 2013 [cité 5 avr 2018]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/762678/resultatrecherche/33>
36. Buisson A, Bommelaer G, Peyrin-Biroulet L. Rectocolite hémorragique : épidémiologie, physiopathologie, diagnostic, histoire naturelle et stratégie thérapeutique. Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatatraitesses09-43559 [Internet]. 10 oct 2012; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/743081/resultatrecherche/36>
37. Physiopathologie de la maladie de Crohn : l'indispensable pour le clinicien – FMC-HGE [Internet]. Disponible sur: <http://www.fmcgastro.org/textes-postus/postu-2015/physiopathologie-de-la-maladie-de-crohn-lindispensable-pour-le-clinicien/>
38. Rectocolite hémorragique [Internet]. [cité 29 avr 2018]. Disponible sur: <http://www.digestscience.com/fr/pathologies-digestives/rectocolite-hemorragique>
39. pharmacies.fr LM des. Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin - Le Moniteur des Pharmacies n° 3198 du 11/11/2017 - Revues - Le Moniteur des pharmacies.fr [Internet]. Le Moniteur des pharmacie.fr. [cité 25 mai 2018]. Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-3198/les-maladies-inflammatoires-chroniques-de-l-intestin.html>
40. Les Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI) - ppt video online télécharger [Internet]. [cité 19 août 2018]. Disponible sur: <https://slideplayer.fr/slide/4997655/>
41. Reference GH. Crohn disease [Internet]. Genetics Home Reference. [cité 6 sept 2018]. Disponible sur: <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/crohn-disease>
42. Les atteintes dans la Rectocolite hemorragique (RCH) [Internet]. [cité 6 sept 2018]. Disponible sur: <http://hepatoweb.com/Rectocolite-Hemorragique-atteintes.php>
43. remicade_03102012_avis_ct12225.pdf [Internet]. [cité 10 avr 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-10/remicade_03102012_avis_ct12225.pdf
44. CT-12802_HUMIRA_EIT_CrohnSevEnfAdo_Avis2_CT12802.pdf [Internet]. [cité 10 avr 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-12802_HUMIRA_EIT_CrohnSevEnfAdo_Avis2_CT12802.pdf
45. CT-15849_STELARA_PIC_EI_CROHN_Avis1_CT15849&15850.pdf [Internet]. [cité 10 sept 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15849_STELARA_PIC_EI_CROHN_Avis1_CT15849&15850.pdf
46. Maggiori L, Bretagnol F, Ferron M, Bouhnik Y, Panis Y. Chirurgie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatatraitesses09-53913 [Internet]. 30 mars 2012; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/703072/resultatrecherche/12>
47. CT-13736_ENTYVIO_PIC_INS_Avis3_CT13736.pdf [Internet]. [cité 12 avr 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13736_ENTYVIO_PIC_INS_Avis3_CT13736.pdf

VII. ANNEXES

Annexe 1 : Tableau récapitulatif des biothérapies anti-inflammatoires disponibles à l'officine.

DCI	Nom Commercial	Indication(s)	Cible
Adalimumab	Humira®	MdC RCH PR Psoriasis Rhumatisme psoriasique Spondylarthrite	TNF
Golimumab	Simponi®	PR RCH Rhumatisme psoriasique Spondylarthrite	TNF
Étanercept	Enbrel®	PR Psoriasis Rhumatisme psoriasique Spondylarthrite	TNF
Certolizumab pegol	Cimzia®	PR Rhumatisme psoriasique Spondylarthrite	TNF
Sécukinumab	Cosentyx®	Psoriasis Rhumatisme psoriasique Spondylarthrite	IL-17
Ustékinumab	Stelara®	Psoriasis MdC	IL-12/IL-23
Anakinra	Kineret®	PR	IL-1
Tocilizumab	Roactemra®	PR	IL-6
Abatacept	Orencia®	PR Rhumatisme psoriasique	CD80/CD86
Rituximab	Mabthera®	PR LNH LLC	CD20
Ixékizumab	Taltz®	Psoriasis	IL-17

Annexe 2 : Lettre d'accompagnement et questionnaire



en partenariat avec



Ce questionnaire a été créé dans le but de faire un état des lieux des connaissances des pharmaciens d'officine sur les biothérapies utilisées dans le traitement des pathologies inflammatoires et disponibles à l'officine. Son analyse fera l'objet d'une thèse de doctorat de pharmacie d'une étudiante en 6ème année. Son objectif final est de proposer des solutions pour améliorer l'information et la formation auprès des étudiants et des pharmaciens d'officine sur les biothérapies. Ce questionnaire sera traité en deux parties, la première sur le bon usage des biothérapies et la pratique à l'officine et la deuxième sur l'état des lieux de vos connaissances.

Contact : margaux.fontaine04@gmail.com ; christophe.carnoy@univ-lille2.fr

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2017/2018

Nom : FONTAINE

Prénom : Margaux

Titre de la thèse : Les biothérapies anti-inflammatoires à l'officine : Niveau de formation et d'information des pharmaciens des Hauts-de-France.

Mots-clés : Biothérapies anti-inflammatoires, officine, maladies dysimmunitaires, anti-TNF, connaissances et pratique du pharmacien, Hauts de France.

Résumé :

Les traitements biologiques, ou biothérapies, sont des traitements récents qui ont bouleversé la prise en charge de nombreuses maladies chroniques inflammatoires. Compte tenu de l'avancée et de l'importance que prennent les biothérapies anti inflammatoires à l'officine, il semble intéressant de faire un point sur la connaissance des pharmaciens d'officine et d'évaluer les besoins en formation. Le but étant d'analyser puis de proposer des solutions pour améliorer l'information et la formation en pharmacie de ville.

Membres du jury :

Président : M. Thierry Dine,

Professeur de pharmacie clinique, Université de Lille 2

Conseillers de thèse : M. Christophe Carnoy et M. Benjamin Bertin

Maître de conférences en immunologie, Université de Lille

Assesseur(s) : Mme. Claire Pinçon

Maître de conférences en biomathématiques, Université de Lille

Membre extérieur : Mme Chloé Rousseliere

Pharmacien hospitalier, CHU Lille