

**THÈSE
POUR LE DIPLOME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 31 janvier 2020
Par Mme Clémence Robillard**

**LES BIOTHERAPIES ANTI-INFLAMMATOIRES À L'OFFICINE :
NIVEAU DE CONNAISSANCES DES ÉTUDIANTS
DE 6^{ème} ANNÉE DE PHARMACIE**

Membres du jury :

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

Directeur, conseiller de thèse : M. Christophe Carnoy,
Maitre de conférences en immunologie, Université de Lille

Assesseur(s) : M. Benjamin Bertin,
Maitre de conférences en immunologie, Université de Lille
Mme Claire Pinçon,
Maitre de conférences en biomathématiques, Université de Lille
Mme Chloé Rousselière,
Pharmacien hospitalier, CHU de Lille



Faculté de Pharmacie de Lille

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

☎ 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 FRANJIE
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	El 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	DUTOUT-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

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 vous remercie de l'intérêt que vous portez à ma thèse en acceptant de la présider.

A mon conseiller de thèse, Monsieur Christophe Carnoy,

Merci pour votre disponibilité et votre implication. Il a été très formateur et agréable pour moi de travailler à vos côtés et j'espère que nous aurons l'occasion de travailler ensemble à nouveau.

A Margaux Fontaine,

Merci Margaux, de m'avoir fait confiance pour prendre la suite de ton projet, de m'avoir aidée et suivie tout au long de ce travail. Merci pour ta bonne humeur, ta fraîcheur, ton franc-parler et tes conseils.

A Madame Claire Pinçon,

Merci pour la réalisation des analyses statistiques de cette étude et d'avoir accepté de faire partie des membres du jury.

A Monsieur Benjamin Bertin,

Merci d'avoir accepté de faire partie des membres du jury et de porter de l'intérêt à ma thèse.

A Madame Chloé Rousselière,

Merci de suivre ce projet séparé en deux thèses différentes et d'avoir accepté de faire partie des membres du jury.

A toi, mon Quentin,

Merci de me soutenir, de m'épauler, de me supporter aussi. Merci pour tes conseils précieux dans ce travail, merci de me pousser tous les jours à être une meilleure version de moi-même, plus forte, plus heureuse et épanouie. Faire partie de ta famille est un bonheur au quotidien, je t'aime.

A mon père,

Merci de m'avoir poussé à aller le plus loin possible dans mes études, merci d'avoir fait de moi la personne que je suis, de m'avoir transmis ta force, ton humour, ton intelligence, ton amour, ta tolérance, tes valeurs et tout le reste. J'espère te rendre fier de ta fille depuis là-haut.

A ma mère,

Merci pour ton soutien inconditionnel dans toutes les épreuves de la vie et dans tous mes choix, pour ton écoute et ta force de caractère inspirante.

A mes sœurs, Nini, Ségo, Camille et Solenn,

Merci d'être toujours présentes pour moi, dans les bons comme les mauvais moments, de me soutenir, m'écouter, me réconforter, me faire rire aux éclats tous les jours. Vous êtes mes 4 alter egos et je vous aime infiniment.

A mes amies les plus proches,

Leslie, merci pour toutes ces années passées ensemble et aussi pour les prochaines, tu es comme une sœur pour moi.

Tifanie, merci pour ces belles années de fac, pour ces séances de révisions, de sport, de shopping, tous ces moments inoubliables passés à tes côtés et tous ceux à venir qui s'annoncent tout aussi exceptionnels.

Camille, merci d'être la personne extraordinaire que tu es, te retrouver a été une chance inouïe pour moi.

Adèle et Ahsen, merci d'avoir rendu mes années d'études plus belles.

Merci également à toutes les personnes qui me sont chères, ma famille au sens large, mes beaux-parents, mes belles-sœurs et beaux-frères et tous ceux qui présents à la soutenance de cette thèse.

SOMMAIRE

I. INTRODUCTION	12
II. LES BIOTHERAPIES ANTI-INFLAMMATOIRES DISPONIBLES À L'OFFICINE	13
A. QU'EST-CE QU'UNE BIOTHERAPIE ?	13
B. QU'EST-CE QU'UN ANTICORPS MONOCLONAL ?	14
1. <i>Définition et production</i>	14
2. <i>Mécanismes d'action biologiques des Immunoglobulines</i>	17
3. <i>Principaux effets indésirables</i>	18
C. QUELS SONT LES ENJEUX ACTUELS ?	18
1. <i>La sortie de réserve hospitalière</i>	18
2. <i>Arrivée en masse des biosimilaires</i>	20
III. ÉTAT DES LIEUX ACTUEL DES BIOTHERAPIES ANTI-INFLAMMATOIRES DISPONIBLES A L'OFFICINE	21
A. LES ANTI-TUMOR NECROSIS FACTOR (TNF)	22
1. <i>Mécanisme d'action</i>	22
2. <i>Adalimumab</i>	23
3. <i>Certolizumab pegol</i>	24
4. <i>Etanercept</i>	24
5. <i>Golimumab</i>	25
B. LES ANTI-IL-1 β	25
C. ACM CIBLANT DES MOLECULES IMPLIQUEES DANS L'ALLERGIE	26
D. CIBLES IMPLIQUEES DANS L'IMMUNOREGULATION : ANTI-IL-12/23	30
E. ANTI-IL-6R	31
F. ANTI-IL-17	33
G. AUTRES CIBLES	34
IV. MISE EN PLACE D'UNE ETUDE	35
A. METHODE	35
1. <i>Élaboration et diffusion du questionnaire</i>	35
2. <i>Matériel et méthodes</i>	36
B. TRAITEMENT DES RESULTATS	36
1. <i>Population concernée par l'étude</i>	36

2.	<i>Résultats concernant le bon usage et la pratique</i>	36
3.	<i>Résultats pour l'état des lieux des connaissances</i>	43
C.	ANALYSE STATISTIQUE	46
1.	<i>Sentiment d'être à l'aise avec les biothérapies</i>	46
2.	<i>Adaptation de l'enseignement à la pratique officinale</i>	50
D.	DISCUSSION	53
V.	CONCLUSION, OUTILS ET VOIES D'AMÉLIORATION	55
VI.	BIBLIOGRAPHIE :	56
VII.	ANNEXES	58

LISTE DES ABREVIATIONS

Ac : Anticorps
AcM : Anticorps monoclonal
ADCC : Antibody-dependant cell-mediated cytotoxicity
Ag : Antigène
CAPS : Cryopyrine associated periodic syndroms
CDC : Complement-dependant cytotoxicity
CDR : Complementarity determining regions
CPA : Cellules présentatrices d'antigène
CRP : C-reactive. protein
CVAO : Comité pour la valorisation de l'acte officinal
DCI : Dénomination commune internationale
Fab : Fragment antigen-binding
Fc : Fragment cristallisable
LcB : Lymphocyte B
LcT : Lymphocyte T
HAMA : Human anti-mouse antibody
IFN : Interferon
Ig : Immunoglobuline
IL : Interleukine
IM : Intra-musculaire
IV : Intra-veineuse
MC : Maladie de Crohn
NK : Natural Killer
PNEo : Polynucléaire éosinophile
PNN : Polynucléaire neutrophile
PR : Polyarthrite rhumatoïde
Pso : Psoriasis
RCH : Rectocolite hémorragique
RPso : Rhumatisme psoriasique
SA : Spondylarthrite ankylosante
SC : Sous-cutané
TNF : Tumor Necrosis Factor
TLR : Toll-like receptor

I. INTRODUCTION

Les biothérapies font aujourd'hui partie du quotidien du pharmacien d'officine, d'abord par les insulinothérapies et les vaccins puis de plus en plus avec les thérapies ciblées anti-inflammatoires par anticorps monoclonaux (AcM). L'univers des biothérapies s'étend avec la découverte de nouvelles cibles et de nouvelles indications comme par exemple la migraine. La sortie des formes galéniques plus pratiques d'utilisation permet à ces médicaments d'être disponibles en pharmacie de ville plutôt qu'uniquement à l'hôpital.

Une étude a donc été menée concernant les connaissances de l'équipe officinale sur les biothérapies anti-inflammatoires disponibles à l'officine. Celle-ci a fait l'objet d'une thèse¹ qui a permis de constater un manque de formation et d'information à ce sujet au sein des officines. Cette étude a montré la nécessité pour les pharmaciens en activité d'être formés et informés de la façon la plus efficace pour eux.

Alors qu'en est-il des étudiants au sortir de la faculté ? L'enseignement universitaire a-t-il pu suivre l'arrivée rapide des biothérapies à l'officine afin de faire des étudiants de nouveaux pharmaciens suffisamment formés ?

C'est au travers de l'étude des réponses à un questionnaire diffusé au sein de deux promotions d'étudiants que nous avons répondu à ces questions. Ainsi nous proposons les voies d'amélioration du niveau de connaissance des futurs pharmaciens d'officine concernant les biothérapies anti-inflammatoires disponibles en ville. Au-delà de l'amélioration des connaissances à la fin des études, sont proposés des outils accessibles ultérieurement en ligne et actualisés à destination des pharmaciens d'officine.

II. LES BIOTHERAPIES ANTI-INFLAMMATOIRES DISPONIBLES À L'OFFICINE

A. Qu'est-ce qu'une biothérapie ?

Une biothérapie est un médicament dont le principe actif est issu du monde vivant et non de la synthèse chimique. On parle alors de médicament biologique comme défini dans la loi n°2007-448 du 26 février 2007 transposant la directive européenne n°2004/27/CE du Parlement européen et du Conseil : *Article L5121-1: « Médicament biologique, tout médicament dont la substance active est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite et dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison d'essais physiques, chimiques et biologiques ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle. »*².

Le terme biothérapie regroupe :

- Les **thérapies cellulaires** qui visent à remplacer ou supplémer un certain type de cellules obtenues à partir de cellules souches. Elles sont soit fabriquées industriellement et soumises à la réglementation des médicaments ou sous forme de préparation.
- Les **thérapies tissulaires** qui comprennent les transferts d'organes ou de tissus.
- Les **thérapies géniques** qui visent au transfert d'un gène et de son expression in vivo
- Les **thérapies immunologiques** utilisant des molécules synthétisées par des organismes vivants et copiant des molécules naturelles du corps humain telles que des anticorps ou des protéines à des fins de modulation du système immunitaire.

C'est ce dernier type qui nous intéresse ici, les thérapies immunologiques, et plus particulièrement un sous-type : les anticorps monoclonaux (AcM) et protéines de fusion utilisés à visée anti-inflammatoire dans certaines pathologies chroniques telles que le psoriasis, la maladie de Crohn ou encore la rectocolite hémorragique³.

Ces biothérapies ciblent les médiateurs (ou messagers) de l'inflammation, soit en mimant un inhibiteur de l'inflammation normalement produit par l'Homme, soit en s'opposant à l'action d'une molécule inflammatoire spécifique.

B. Qu'est-ce qu'un anticorps monoclonal ?

1. Définition et production

Les anticorps (Ac) sont des glycoprotéines utilisées par le système immunitaire pour détecter et neutraliser les agents extérieurs ou pathogènes de manière spécifique. Ils sont produits et sécrétés par les plasmocytes qui dérivent des lymphocytes B (LcB). Lors de la détection par le système immunitaire d'un élément étranger ou antigène (Ag), la réponse est la production d'anticorps spécifiques de l'antigène.

Les anticorps sont des immunoglobulines (Ig) qui peuvent être de différents types selon la réaction immunitaire engagée. Les anticorps dits monoclonaux sont des anticorps issus d'une même lignée de plasmocytes et donc dirigés contre le même antigène.

Un anticorps est constitué de 4 chaînes polypeptidiques, 2 lourdes et deux légères assemblées par des ponts disulfures. Chaque chaîne est composée d'un domaine variable et d'un ou plusieurs domaines constants. Les domaines constants d'un anticorps forment le fragment cristallisable Fc, tandis que les domaines variables constituent un domaine de reconnaissance de l'antigène, le paratope. Dans le paratope, il existe des régions déterminant la spécificité et l'affinité de l'anticorps, elles sont appelées les « *complementarity determining regions* » (CDR). Ce sont les régions les plus importantes pour la liaison anticorps-antigène (Figure 1). Chaque Ac est donc capable de fixer deux antigènes via ses deux paratopes.

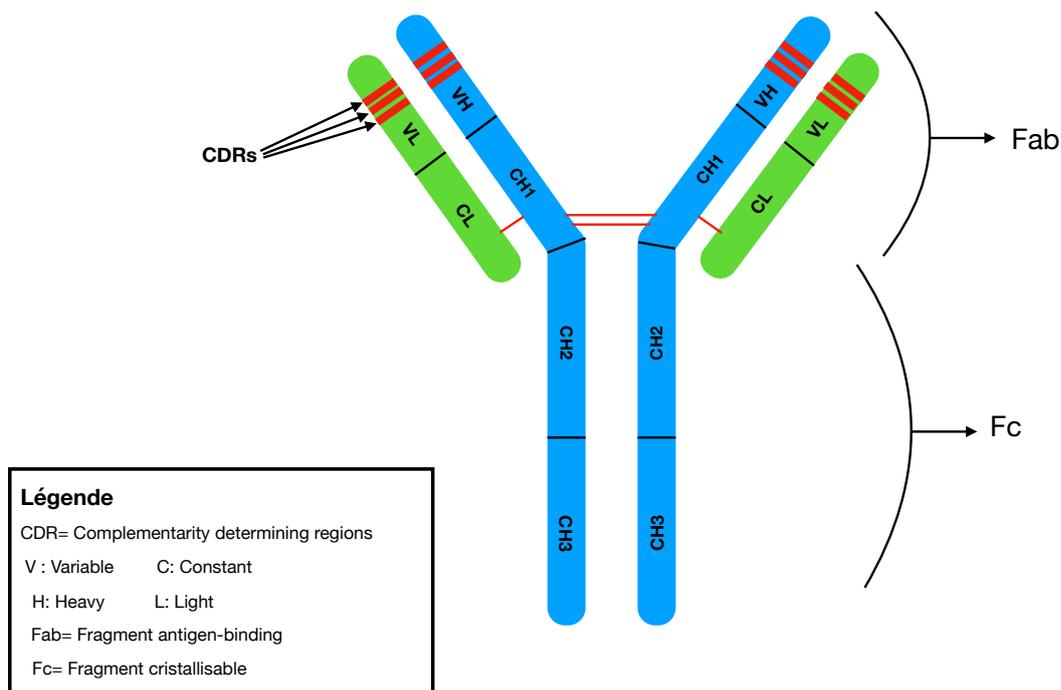


Figure 1 : Structure d'un anticorps

Il existe 5 types d'immunoglobulines mais les AcM utilisés en thérapeutique sont uniquement des immunoglobulines G (IgG) car elles sont les plus représentées dans la circulation sanguine. Les AcM sont identifiables par leur dénomination commune internationale (DCI) comprenant le suffixe -mab (pour « monoclonal antibodies »), la syllabe précédant le suffixe précise la source/l'origine de l'anticorps (Ac):

- -umab → Humain (100% humain)
- -zumab → humanisé (>90% humain)
- -ximab → chimérique (60-70% humain)
- -momab → murin (0% humain)

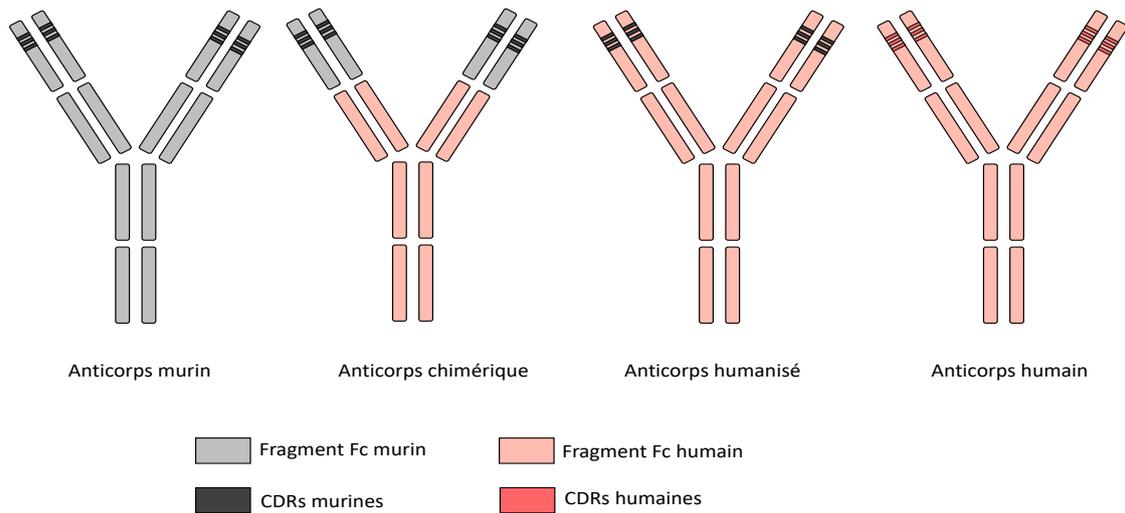


Figure 2 : Différents types d'anticorps monoclonaux élaborés pour la thérapeutique.

Les anticorps monoclonaux d'origine murine ont été produits par la technique dite des hybridomes développée par Kohler et Milstein en 1975⁴ qui a permis la fabrication de cellules hybrides (fruits de la fusion entre des cellules spléniques murines et des cellules de myélome) ayant à la fois les caractéristiques immortelles des cellules cancéreuses et la capacité des lymphocytes B spléniques à produire des Ac. L'utilisation de ces AcM permettait donc de cibler une molécule spécifique pour la neutraliser.

Avec l'utilisation des Ac murins chez l'Homme, apparurent des phénomènes d'immunogénécité. L'utilisation d'anticorps de souris chez l'Homme induit l'apparition d'anticorps humains anti-anticorps de souris ("HAMA", ou *Human anti-mouse antibody*), s'accompagnant d'une diminution d'efficacité et d'effets secondaires indésirables. S'en suivit donc le développement d'anticorps chimériques humain-souris fabriqués par fusion des gènes codant les régions variables (paratopes) d'un anticorps murin et les régions constantes (le fragment cristallisable Fc) d'un anticorps humain (Figure 2). Ces anticorps présentent une meilleure affinité pour les récepteurs humains Fc γ R.

→ Exemple d'AcM chimérique : Infliximab (Rémicade®)

Les Ac monoclonaux chimériques ont tout de même une partie murine importante capable d'engendrer des réactions d'immunogénéicité, c'est pourquoi la recherche a avancé et permis la fabrication d'AcM encore plus proches de l'humain, les AcM humanisés, produits dans les années 1988-1991⁵. Ceux-ci sont fabriqués par la substitution des CDRs, régions hypervariables d'une IgG humaine par ceux de l'Ac monoclonal de souris. Avec ces nouveaux acteurs, les réactions immunitaires anti-souris ne représentent alors plus que 7% des patients contre 20 à 40% avec les Ac chimériques.

→ Exemple d'AcM humanisé : Omalizumab (Xolair*)

A partir de 1994, la technique des hybridomes a été remplacée par d'autres méthodes comme l'utilisation d'ADN recombinant, le « phage display »⁶ ou encore l'utilisation de souris transgéniques⁷ pour obtenir des AcM entièrement humains permettant d'améliorer encore la tolérance (Figure 2).

Les protéines de fusion sont identifiables par leur suffixe : -cept. Elles sont le résultat de la fusion entre la partie constante d'une IgG humaine et un fragment de récepteur et ont le même but de thérapie ciblée que les Ac monoclonaux.

2. Mécanismes d'action biologiques des Immunoglobulines

Les Ac agissent selon 4 mécanismes d'action :

- **La neutralisation** : Les AcM se fixent à des cibles solubles, membranaires ou à leurs récepteurs, empêchant ainsi leur action pro-inflammatoire, c'est le cas des anticorps anti-Tumor Necrosis Factor (TNF) par exemple.
- **L'opsonisation** : Les AcM se rassemblent autour de l'Ag pour former le complexe immun, le fragment Fc des Ac est ensuite reconnu par les récepteurs Fc γ R des cellules phagocytaires qui détruisent l'Ag en question.
- **La cytotoxicité dépendante du complément (CDC)** : Après fixation de l'Ac sur la membrane de la cellule cible, il y a exposition d'un fragment Fc qui va activer la cascade du complément (système immunologique impliqué dans l'élimination des pathogènes) qui aura une action cytolytique sur la cellule cible.
- **La cytotoxicité dépendante des Ac (ADCC)** : Après fixation de l'Ac sur l'Ag, il y a interaction entre le fragment Fc et le récepteur Fc γ RIII des cellules

effectrices. Cette liaison va déclencher la libération de molécules (granzymes, perforines) entraînant la lyse de la cellule.

3. Principaux effets indésirables

Les biothérapies anti-inflammatoires sont responsables de divers effets secondaires dont le plus important est le risque infectieux⁸. Le plus souvent il s'agit d'infections respiratoires (hautes ou basses) ou de mycoses (candidoses buccales, cutanées), d'anémie, de leucopénie, d'hypersensibilité. On voit également des troubles tels que les maux de tête, les vertiges, l'anxiété, les troubles digestifs, métaboliques ou encore des douleurs musculo-squelettiques ainsi que des réactions au site d'injection.

On a également pu constater des effets secondaires appelés effets paradoxaux. De manière étonnante, les biothérapies induisent parfois des symptômes similaires à ceux d'une maladie dont elles pourraient être le traitement⁹.

C. Quels sont les enjeux actuels ?

Aujourd'hui, le marché des AcM utilisés en thérapeutiques est en pleine expansion dans des domaines où les molécules chimiques conventionnelles rencontrent des limites difficiles à surmonter.

Au vu de l'essor de cette classe thérapeutique, de nouveaux enjeux apparaissent : leur sortie de réserve hospitalière provoquant leur arrivée en masse à l'officine ainsi que l'apparition des nombreux biosimilaires.

1. La sortie de réserve hospitalière

Ces thérapies utilisées d'abord par voie intra-veineuse étaient jusqu'à récemment réservés à l'utilisation hospitalière. Au cours des années 2000, ces molécules sont devenues peu à peu disponibles sous des formes sous-cutanées et intra-musculaires permettant l'injection par stylos injecteurs et ainsi la délivrance de ces médicaments dans les officines. En 2013, seule une dizaine de molécules étaient disponibles en ville¹⁰ et ce sont aujourd'hui près de 30 spécialités qui le sont.

Cette sortie massive de réserve hospitalière est expliquée par l'arrivée de formes injectables sous-cutanées (SC) et intra-musculaires (IM) mais aussi en partie par le changement de position du patient face à sa maladie. En effet, les patients malades

tendent à devenir de plus en plus impliqués dans la gestion de leur santé et acteurs de leur traitement. Par le biais de formations, d'associations de patients, de dispositifs simples d'utilisation, le patient à aujourd'hui une toute nouvelle place au sein de son équipe médicale.

Par ailleurs, il est bien plus confortable pour le patient de pouvoir injecter sa biothérapie par lui-même ou de le faire faire par un/une infirmier/ère à domicile plutôt que d'être contraint d'effectuer des déplacements à l'hôpital.

Cependant, les biothérapies restent des médicaments sensibles qui nécessitent un suivi rigoureux qui ne peut être effectué par le personnel hospitalier si le produit est délivré en ville et administré par le patient lui-même. Le pharmacien d'officine apparaît donc comme étant le mieux placé dans la chaîne de soin pour apporter l'aide et les conseils nécessaires au bon déroulement du traitement par biothérapie anti-inflammatoire.

L'enjeu est donc que les pharmaciens d'officine soient formés au mieux afin d'accompagner la prise en charge de ces patients.

Certains conseils apparaissent comme indispensables notamment ceux concernant le risque infectieux, les effets indésirables des biothérapies, la vaccination, la conservation, le voyage, l'automédication, les projets de grossesse, la gestion des déchets...

Un livret à destination des patients (Annexe 1) a été mis au point par le CHU de Lille. Il contient les informations importantes à retenir par le patient traité par une thérapie ciblée.

Il serait intéressant qu'un outil à destination des pharmaciens d'officine soit accessible afin de prodiguer les meilleurs conseils aux patients.

2. Arrivée en masse des biosimilaires

Avec l'arrivée à échéance des brevets sur les différentes spécialités biologiques, les biosimilaires sont arrivés sur le marché. Leur prix est en moyenne 30% plus bas que le médicament biologique de référence.

Un médicament biosimilaire est, selon le code de la santé publique, un « médicament biologique de même composition qualitative et quantitative en substance active et de même forme pharmaceutique qu'un médicament biologique de référence mais qui ne remplit pas les conditions prévues pour être regardé comme une spécialité générique en raison de différences liées notamment à la variabilité de la matière première ou aux procédés de fabrication et nécessitant que soient produites des données précliniques et cliniques supplémentaires dans des conditions déterminées par voie réglementaire »².

Les biosimilaires, malgré leur enjeu économique, doivent faire face à la réticence des médecins et également à celle des patients¹¹.

Depuis l'entrée sur le marché du premier biosimilaire en 2006 (Omnitrope, biosimilaire de Genotonorm, une hormone de croissance), de nombreux nouveaux biosimilaires ont été commercialisés et l'arrivée de ces médicaments est en pleine expansion. Les intérêts sont multiples, les biosimilaires permettent de diminuer le coût global d'un traitement par biothérapie ainsi que le risque de rupture.

La connaissance des pharmaciens d'officine sur ces thérapeutiques est nécessaire pour la sécurité des patients et est aujourd'hui trop faible¹².

Le comité pour la valorisation de l'acte officinal (CVAO) a d'ailleurs tenu en 2018 à encourager les pharmaciens d'officine à s'impliquer dans la dispensation des biosimilaires en rappelant leur définition, leurs règles d'interchangeabilité-substitution qui sont différentes des génériques¹³.

En effet, les biosimilaires comportent par leur caractère et leur production biologique des différences notables par rapport aux médicaments biologiques d'origine ne permettant pas la substitution¹³.

Le marché des biosimilaires en ville représente un pourcentage du chiffre d'affaire grandissant qui pourrait arriver à près de 10%, ce qui devrait également être un argument pour l'implication des pharmaciens d'officine dans ce domaine.

III. ÉTAT DES LIEUX ACTUEL DES BIOTHERAPIES ANTI-INFLAMMATOIRES DISPONIBLES A L'OFFICINE

A l'heure actuelle, sont disponibles à l'officine 32 molécules injectables par voie sous-cutanée ou intra-musculaire utilisées dans des pathologies inflammatoires (Figure 3), soit 76% de la totalité des AcM disponibles en ville. Les formes injectables par voie intra-veineuse ne représentent plus que 25% des AcM thérapeutiques utilisés dans les maladies inflammatoires.

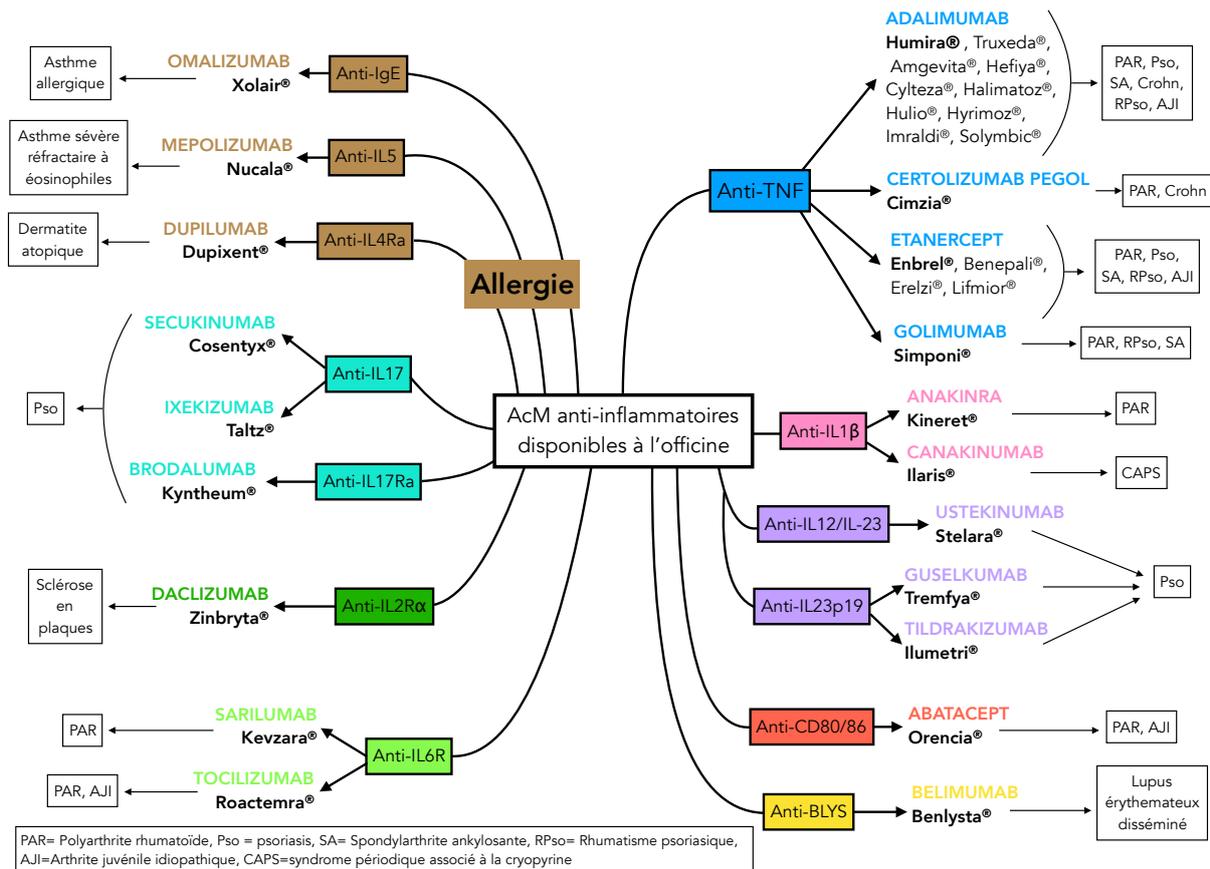


Figure 3 : Mindmap AcM anti-inflammatoires disponibles à l'officine classés par cible. (www.acthera.univ-lille.fr)

Les cibles des AcM anti-inflammatoires sont pour la plupart des cytokines ou leurs récepteurs qui sont des molécules de signalisation cellulaire régulant l'activité de certaines cellules, notamment la production de facteurs inflammatoires. Les cytokines sont produites par certains types cellulaires et vont agir en tant que messenger sur d'autres types cellulaires afin que ceux-ci modifient leur activité.

A. Les Anti-Tumor Necrosis Factor (TNF)

1. Mécanisme d'action

Le facteur de nécrose tumorale (TNF) est une cytokine pro-inflammatoire ubiquitaire impliquée dans de multiples mécanismes cellulaires. Il est présent sous deux formes, une soluble et une transmembranaire qui sont toutes deux reconnues par les récepteurs TNFR1 (ou TNFp55) et TNFR2 (ou TNFp75). La liaison du TNF à ses récepteurs entraîne l'activation du facteur de transcription NF- κ B ou encore l'apoptose après internalisation¹⁴. Les AcM anti-TNF neutralisent le TNF sous sa forme soluble et entrent donc en compétition avec ses récepteurs (Figure 4).

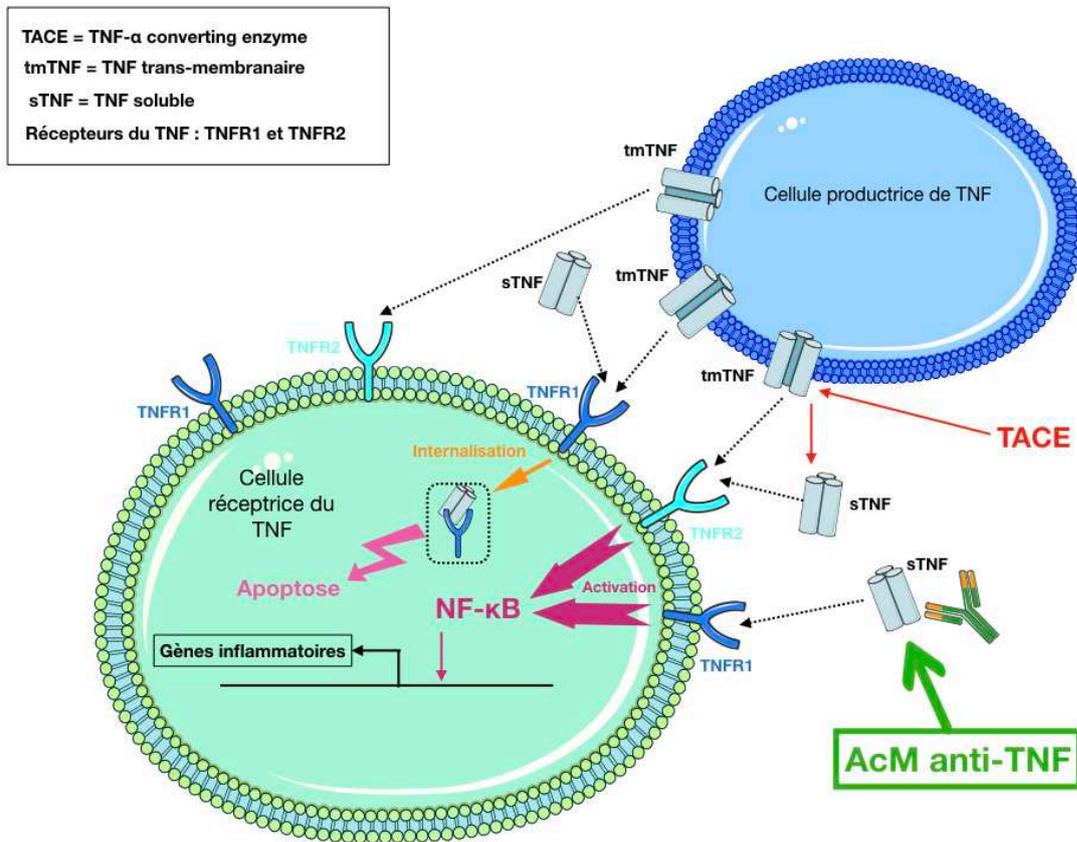


Figure 4 : Mécanisme d'action des AcM Anti-TNF.

TACE= TNF- α converting enzyme, tmTNF=TNF trans-membranaire, sTNF=TNF soluble, récepteurs du TNF : TNFR1 et TNFR2.

Tableau 1 : Anti-TNF disponibles à l'officine

PR= Polyarthrite Rhumatoïde, SA= Spondylarthrite Ankylosante, Pso= Psoriasis, RPso= Rhumatisme psoriasique, RCH= Rectocolite Hémorragique, MC= Maladie de Crohn

DCI	Spécialité	Structure	Indications	Forme	Biosimilaires
Adalimumab	Humira®	IgG1	PR SA Pso RPso RCH MC	Seringue Stylo Flacon	Truxeda® Amgevita® Cyltezo® Halimatoz® Hefiya® Hulio® Hyrimoz® Imraldi® Solymbic®
Certolizumab pegol	Cimzia®	Fragment pegylé	PR SA Pso RPso	Seringue Stylo	
Etanercept	Enbrel®	Protéine de fusion	PR Pso RPso SA	Flacon Seringue Stylo	Benepali® Erelzi® Lifmior®
Golimumab	Simponi®	IgG1	PR SA RPso RCH	Seringue Stylo	

2. Adalimumab

L'**adalimumab (Humira®)** est une IgG humaine ayant pour indications ¹⁵:

- La polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active chez l'adulte en association au methotrexate lorsque la réponse aux traitements de fonds est inadéquate ou en première intention dans la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive chez l'adulte.
- La spondylarthrite ankylosante sévère et active chez l'adulte

- Le rhumatisme psoriasique actif et évolutif chez l'adulte
- Le psoriasis en plaques modéré à sévère
- La maladie de Crohn active modérée à sévère
- La rectocolite hémorragique active modérée à sévère
- L'arthrite juvénile idiopathique en association au methotrexate

L'Humira® compte 9 biosimilaires disponibles sur le marché, sous forme de seringue pré-remplie, de stylo injectable ou de flacon pour les formes pédiatriques.

Les posologies sont propres à chaque indication et fonction du patient.

3. Certolizumab pegol

Le **certolizumab pegol (Cimzia®)** est un fragment Fab d'Ac humanisé recombinant, conjugué à du polyéthylène glycol (PEG)¹⁶.

Il a pour indications :

- La polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère en association avec le méthotrexate chez l'adulte
- La spondyloarthrite axiale (spondylarthrite ankylosante chez l'adulte)
- Le rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte en association avec le méthotrexate
- Le psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte

Il est disponible sous forme de seringue pré-remplie ou de stylo injectable.

4. Etanercept

L'**etanercept (Enbrel®)** est une protéine obtenue par fusion du domaine de liaison extracellulaire du TNFR2 avec le domaine Fc d'une IgG1 humaine¹⁷.

Il a pour indications :

- La polyarthrite rhumatoïde modérée à sévère active chez l'adulte en association au méthotrexate
- Le rhumatisme psoriasique actif et évolutif chez l'adulte
- La spondylarthrite ankylosante sévère et active chez l'adulte
- Le psoriasis en plaque modéré à sévère chez l'adulte ou chez l'enfant de plus de 6 ans après échec des traitements systémiques classiques
- L'arthrite juvénile idiopathique

L'Enbrel® compte 3 biosimilaires sur le marché, ils sont disponibles sous forme de flacon, de seringue pré-remplie ou de stylo injectable.

5. Golimumab

Le **golimumab (Simponi®)** est une IgG humaine indiquée dans :

- La polyarthrite active modérée à sévère en association avec le méthotrexate
- L'arthrite juvénile idiopathique
- La spondylarthrite ankylosante active sévère
- La rectocolite hémorragique active modérée à sévère

Le Simponi® est disponible sous forme de seringue pré-remplie ou de stylo injectable.

B. Les Anti-IL-1 β

L'IL-1 est également une cytokine pro-inflammatoire.

Suite à l'activation de divers signaux, l'IL-1 β est produite sous forme de précurseur par les monocytes, macrophages et polynucléaires neutrophiles (PNN). Afin d'être disponible sous forme active, la pro-IL-1 β est clivée par une enzyme de l'inflammasome, la caspase-1. Une fois clivée, l'IL-1 β est sécrétée par des mécanismes différents de la sécrétion classique¹⁸.

Elle se lie ensuite à son récepteur IL-1R1 entraînant la synthèse de molécules inflammatoires au niveau du foie (CRP, fibrinogènes, complément), de prostaglandines au niveau de l'hypothalamus (entraînant la fièvre), ainsi qu'une amplification de la réponse immunitaire innée et adaptative au niveau local¹⁹.

Afin de limiter l'action de l'IL-1 (Figure 5), deux molécules sont disponibles :

- **L'anakinra (Kineret®)** qui est un récepteur IL-1Ra soluble. En se fixant à l'IL-1 β libre, il entre en compétition avec les récepteurs IL-1R1 présents à la surface des cellules. Il est indiqué dans la polyarthrite rhumatoïde active chez l'adulte et est disponible sous forme de seringue pré-remplie²⁰.
- **Le canakinumab (Ilaris®)** : C'est un AcM anti-IL1 β indiqué dans le syndrome périodique associé à la cryopyrine (CAPS) disponible sous forme de flacon.

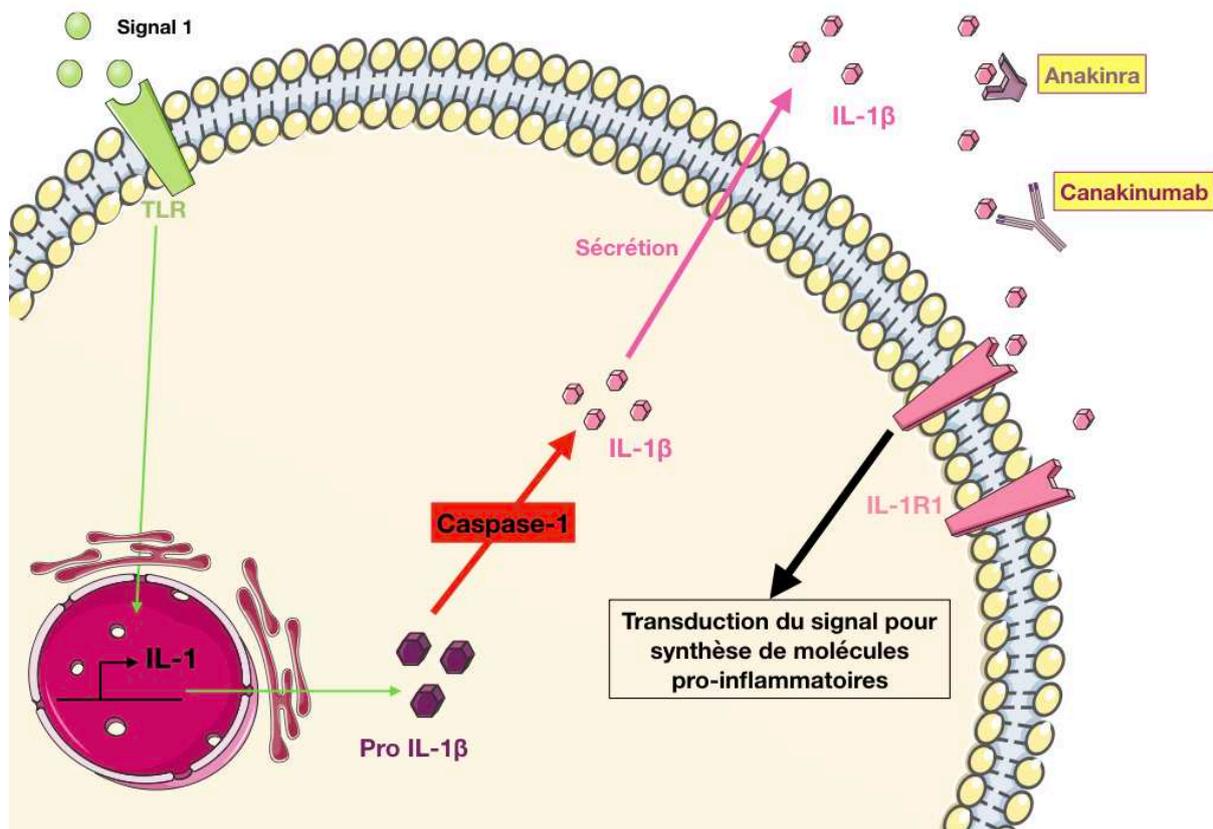


Figure 5 : Mécanisme des Anti-IL-1β.

TLR= Toll-Like receptor, IL-1= Interleukine 1, IL-1β= Forme active de l'IL-1, IL-1R1= Récepteur 1 de l'IL-1

C. AcM ciblant des molécules impliquées dans l'allergie

Dans le traitement des allergies par AcM anti-inflammatoires, 3 molécules sont ciblées. Il s'agit des IgE, de l'IL-5 et de l'IL-4Ra.

Tableau 2 : AcM ciblant des molécules impliquées dans le mécanisme allergique

DCI	Spécialité	Cible	Type	Indications	Forme
Omalizumab	Xolair®	IgE	IgG	Asthme allergique	Seringue
Mepolizumab	Nucala®	IL-5	IgG	Asthme sévère réfractaire à éosinophiles	Flacon
Dupilumab	Dupixent®	IL-4Ra	IgG	Dermatite atopique, asthme	Seringue

Lors du premier contact avec un allergène (sensibilisation), les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) prennent en charge l'allergène pour le présenter aux lymphocytes T naïfs. En réponse, ceux-ci vont produire des interleukines, messagers qui vont entraîner la différenciation de lymphocytes B en plasmocytes qui produiront les anticorps anti-allergène spécifiques. Ces anticorps sont des IgE. Lors d'un second contact avec le même allergène, la réaction allergique aura lieu. Les IgE fixés à leurs récepteurs FcεRI à la surface des mastocytes et basophiles rencontrent l'allergène, ce qui provoque leur dégranulation. La dégranulation correspond à la libération de molécules inflammatoires telles que l'histamine ou encore des protéases²¹.

L'**omalizumab (Xolair®)**²² est un AcM humanisé qui se fixe aux IgE afin d'empêcher la fixation de ceux-ci à leur récepteur FcεRI et donc d'inhiber la dégranulation (Figure 6).

Il est indiqué dans l'asthme allergique persistant sévère chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant de plus de 6 ans. Il est disponible à l'officine sous forme de seringue pré-remplie pour injection en sous-cutanée.

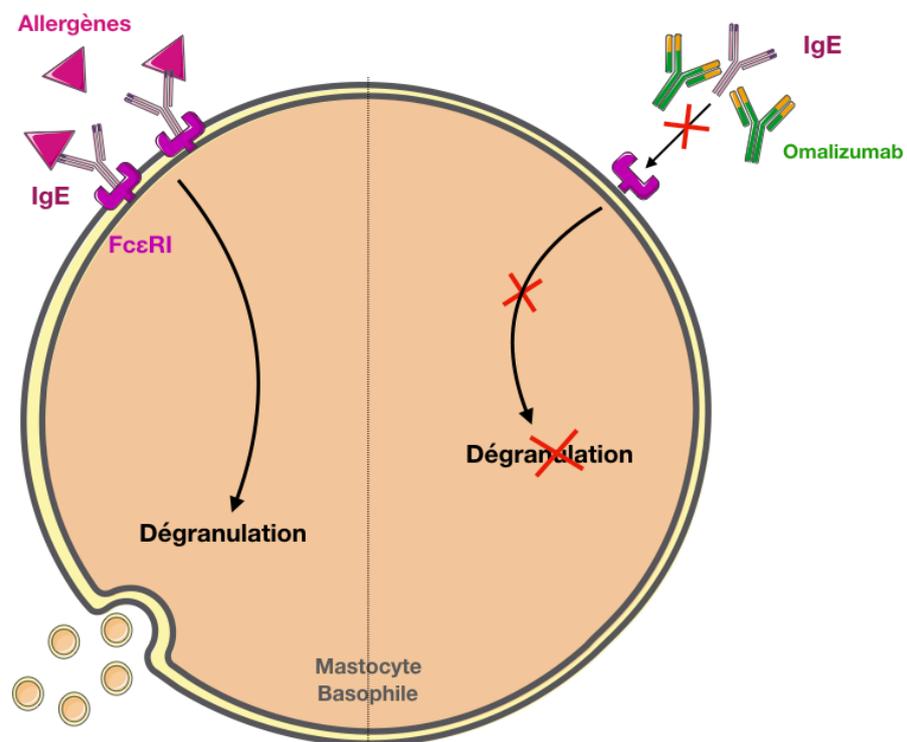


Figure 6 : Mécanisme d'action de l'omalizumab. IgE= Immunoglobuline de type E.

L'IL-5 est une cytokine pro-inflammatoire jouant un rôle très important auprès des polynucléaires éosinophiles (PNEo). En effet, les PNEo présentent beaucoup de récepteurs à l'IL-5 à leur surface. La fixation de l'IL-5 à son récepteur sur les PNEo entraîne la croissance, la survie, la différenciation et le recrutement des PNEo²³.

Le **mepolizumab (Nucala®)** est un AcM humanisé qui se lie à l'IL-5 pour empêcher sa fixation au récepteur IL-5R α présent à la surface des éosinophiles. Sans fixation de l'IL-5, les éosinophiles ne sont pas recrutés et les médiateurs de l'inflammation ne sont pas libérés (Figure 7).

Il est indiqué chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant de plus de 6 ans dans l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles. Il est disponible à l'officine sous forme de poudre pour solution injectable en poudre à reconstituer avec de l'eau stérile pour préparation injectable en sous-cutanée.

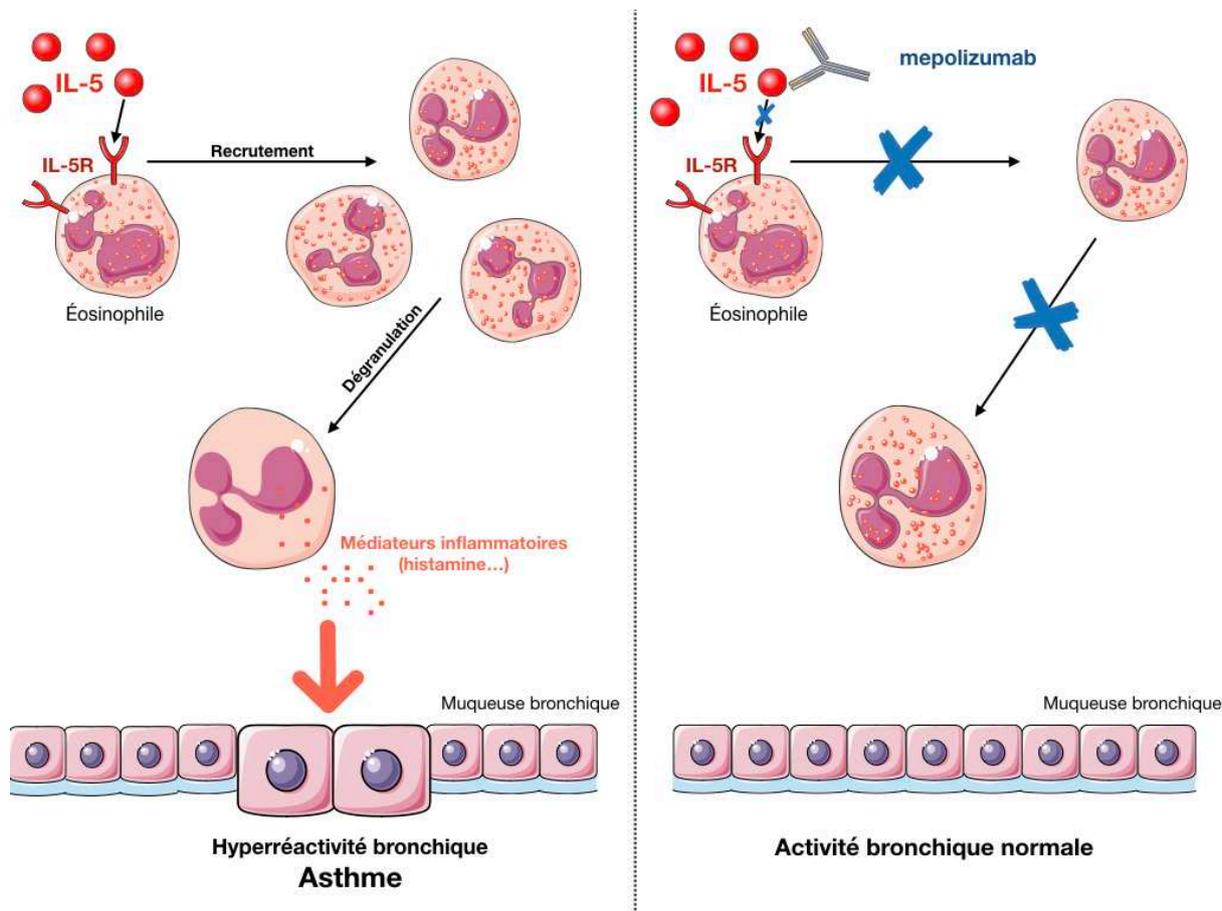


Figure 7 : Mécanisme d'action du mepolizumab.

IL-5= Interleukine 5, IL-5R= Récepteur de l'IL-5

Le **dupilumab (Dupixent®)** est un AcM entièrement humain dirigé contre le récepteur IL-4R α (Figure 8), inhibant de ce fait la signalisation de l'IL-4 et l'IL-13²⁴.

L'IL-4 permet la différenciation et l'activation des lymphocytes de type Th2, la production des IgE et l'augmentation de l'expression du Fc ϵ RI sur les mastocytes et basophiles. L'IL-13 permet la différenciation des cellules caliciformes, l'activation des fibroblastes, l'augmentation de la réactivité bronchique et l'augmentation de la production des IgE totales²⁵. Toutes deux se fixent sur des récepteurs ayant une chaîne α commune (cible du dupilumab). La fixation de l'IL-4 et de l'IL-13 sur leur récepteur permet d'augmenter l'expression des molécules d'adhésion exprimées par les cellules endothéliales et ainsi faciliter le recrutement et la migration tissulaire des éosinophiles, des lymphocytes T des monocytes et des basophiles.

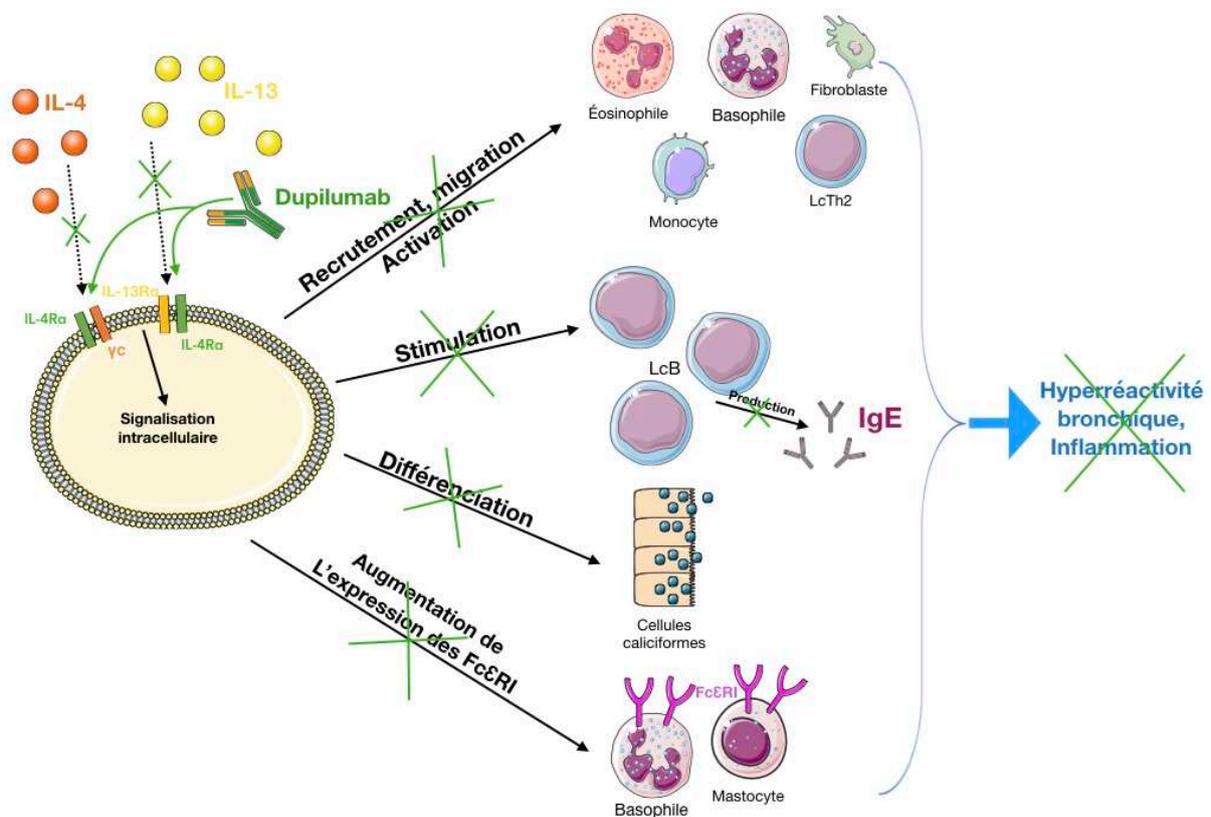


Figure 8 : Mécanisme d'action du dupilumab.

IL= Interleukine, IL-4R= Récepteur de l'IL-4, IL-13R= récepteur de l'IL-13, LcB= lymphocyte B, LcTh2= lymphocyte de type Th2, IgE= Immunoglobuline de type E

D. Cibles impliquées dans l'immunorégulation : Anti-IL-12/23

Dans des pathologies telles que le psoriasis ou le rhumatisme psoriasique, les cytokines IL-12 et IL-23 sont très impliquées et sont donc devenues des cibles pour la thérapeutique.

Dans le psoriasis, l'IL-12 et l'IL-23 sont produites notamment par les cellules dendritiques. L'IL-12 entrainera la différenciation des LcT en Th1 qui produiront alors le TNF et l'Interféron (IFN) γ . Elle entraîne également la stimulation de la cytotoxicité des cellules Natural Killer (NK) et des LcTCD8+.

L'IL-23 entraîne la différenciation des LcT en Th17 qui produiront l'IL-17, l'IL-6 et le TNF (Figure 9).

Tableau 3 : AcM anti-IL-12 et IL-23

Pso= Psoriasis, RPso= Rhumatisme psoriasique

DCI	Spécialité	Type	Cible	Indications	Forme
Ustekinumab	Stelara®	IgG1	IL-12p40/IL-23p40	Pso RPso	Seringue
Guselkumab	Tremfya®	IgG1	IL-23p19	Pso	Seringue Stylo
Tildrakizumab	Ilumetri®	IgG1	IL-23p19	Pso	Seringue

L'**Ustekinumab (Stelara®)** est une IgG1 entièrement humaine ciblant la sous-unité p40 des IL-12 et IL-23 indiquée dans le psoriasis en plaques et le rhumatisme psoriasique. Il est disponible sous forme de seringue pré-remplie.

Le **Guselkumab (Tremfya®)** est une IgG1 entièrement humaine ciblant la sous unité p19 de l'IL-23. Il est indiqué dans le psoriasis et est disponible sous forme de seringue pré-remplie et de stylo injectable.

Le **Tildrakizumab (Ilumetri®)** est une IgG1 humanisée ciblant la sous-unité p19 de l'IL-23. Il est indiqué dans le psoriasis et est disponible sous forme de seringue pré-remplie.

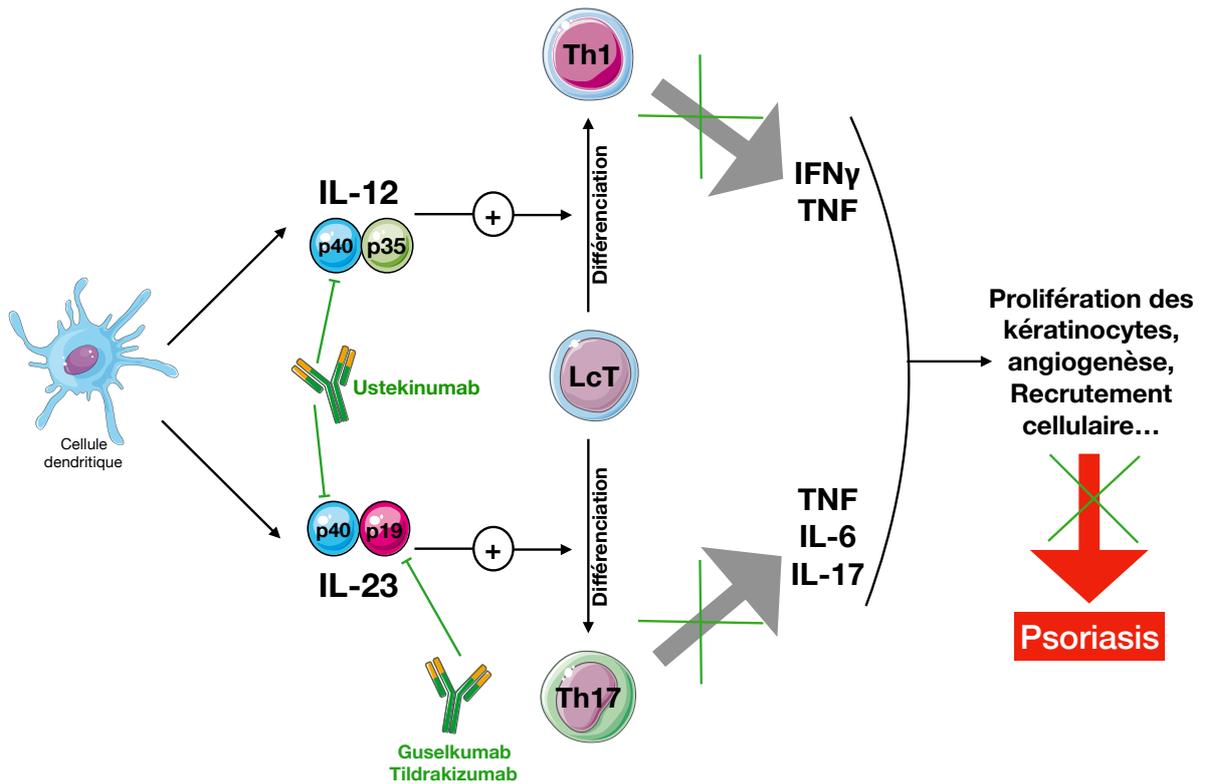


Figure 9 : Mécanisme d'action des anti-IL-12 et IL-23.

p40 p35 et p19 = différentes sous-unités des IL, Th1= Lymphocyte de type Th1, LcT= Lymphocyte T, Th17= Lymphocyte de type Th17, IFN γ = Interferon γ .

E. Anti-IL-6R

L'IL-6 est une cytokine pro-inflammatoire. Son rôle physiologique est de stimuler la prolifération et la différenciation cellulaire, notamment des LcB en plasmocytes producteurs d'anticorps ou encore des LcT naifs en Th17 producteurs de molécules inflammatoires ainsi que de stimuler les hépatocytes pour augmenter la production de protéine C réactive (CRP) marqueur de l'inflammation (Figure 10).

Dans des pathologies inflammatoires telles que la polyarthrite rhumatoïde et l'arthrite idiopathique juvénile, sa production excessive a été mise en évidence et des molécules ont donc été développées afin de cibler ce phénomène en thérapeutique.

Tableau 4 : AcM anti-IL-6R

IgG1= Immunoglobuline de type G et de sous-type 1, IL-6R= récepteur de l'interleukine-6 ,
 PAR= Polyarthrite rhumatoïde, AJI= Arthrite juvénile idiopathique,

DCI	Spécialité	Type	Cible	Indications	Forme
Sarilumab	Kevzara®	IgG1	IL-6R	PAR	Seringue Stylo
Tocilizumab	Roactemra®	IgG1	IL-6R	PAR AJI	Seringue Stylo

Le **sarilumab (Kevzara®)** est un AcM humain ayant pour cible la chaîne α des récepteurs solubles et membranaires de l'IL-6 (IL-6R α). Il est indiqué chez les patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde en association au methotrexate. Il est disponible sous forme de seringue pré-remplie ou de stylo injectable.

Le **tocilizumab (Roactemra®)** est un AcM humanisé ciblant les récepteurs solubles et membranaires de l'IL-6. Il est indiqué chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ou d'arthrite juvénile idiopathique. Il est disponible sous forme de seringue pré-remplie ou de stylo injectable.

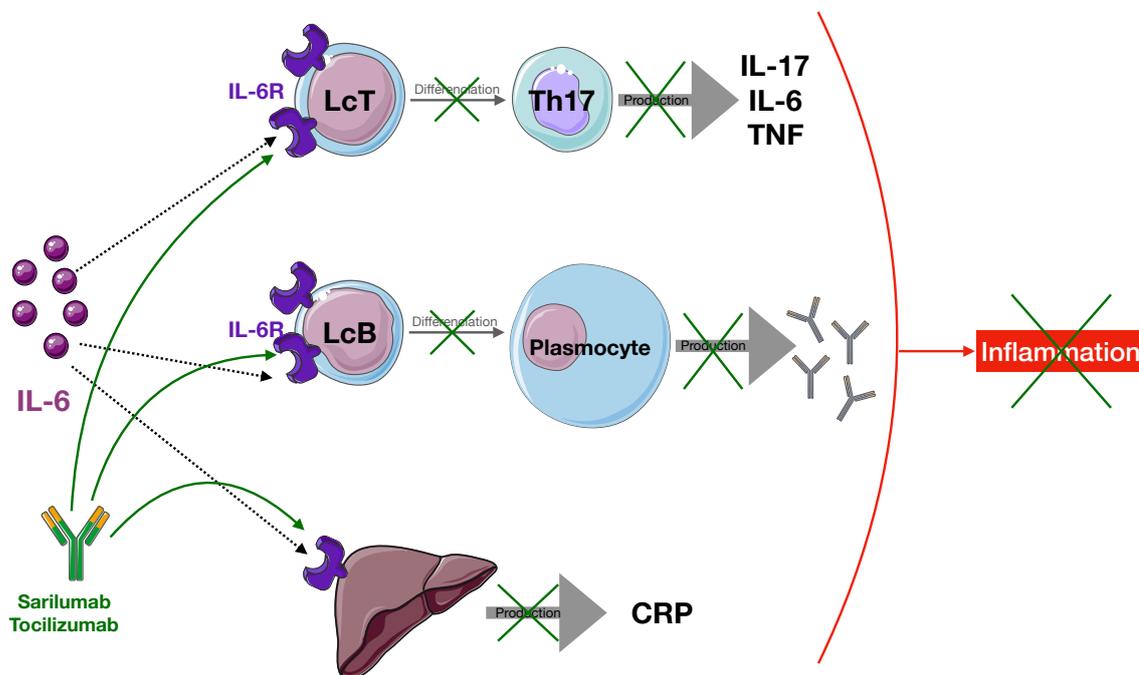


Figure 10 : Mécanisme d'action des anti-IL-6R.

CRP= Protéine C réactive

F. Anti-IL-17

L'IL-17 est une cytokine pro-inflammatoire produite essentiellement par les lymphocytes Th17 au niveau du derme après différenciation. Celle-ci va agir directement sur les kératinocytes via son récepteur IL-17R composé de deux sous unités IL-17RA et IL-17RC afin de stimuler la production de cytokines pro-inflammatoires, de chémokines et de médiateurs de lésions tissulaires²⁶ (Figure 11). Ceux-ci entraînent la prolifération des kératinocytes, l'angiogenèse, le recrutement cellulaire et la production de peptides antimicrobiens.

Dans le cadre du psoriasis, ce mécanisme est amplifié ce qui a pour conséquence de rendre plus épaisse et fragile la couche cornée de la peau.

Il existe à l'heure actuelle 3 molécules sur le marché qui ciblent ce mécanisme (Figure 10).

Tableau 5 : AcM ciblant l'IL-17

IgG= Immunoglobuline, IL= Interleukine, Pso= Psoriasis, RPso= Rhumatisme psoriasique, SA= Spondylarthrite ankylosante.

DCI	Spécialité	Type	Cible	Indications	Forme
Secukinumab	Cosentyx®	IgG1	IL-17A	Pso RPso SA	Seringue Stylo
Ixekizumab	Taltz®	IgG4	IL-17A	Pso RPso	Seringue Stylo
Brodalumab	Kyntheum®	IgG2	IL-17RA	Pso	Seringue

Le **secukinumab (Cosentyx®)** est une IgG1 entièrement humaine qui se lie de façon sélective à l'IL-17A afin de la neutraliser. Il est indiqué dans le psoriasis en plaques, le rhumatisme psoriasique et la spondylarthrite ankylosante. Il est disponible sur le marché sous forme de seringue pré-remplie ou de stylo-injectable.

L'**ixekizumab (Taltz®)** est une IgG4 humanisée qui se lie de façon spécifique et avec une affinité importante à l'IL-17A. Il est indiqué dans les cas de psoriasis en plaques

et de rhumatisme psoriasique. Il est disponible sous forme de seringue pré-remplie ou de stylo injectable.

Le **brodalumab (Kyntheum®)** est une IgG2 entièrement humaine qui se fixe avec une forte affinité à la sous-unité A du récepteur de l'IL-17 empêchant l'IL-17A de s'y fixer. Il est indiqué dans le psoriasis en plaques et est disponible sous forme de seringue pré-remplie.

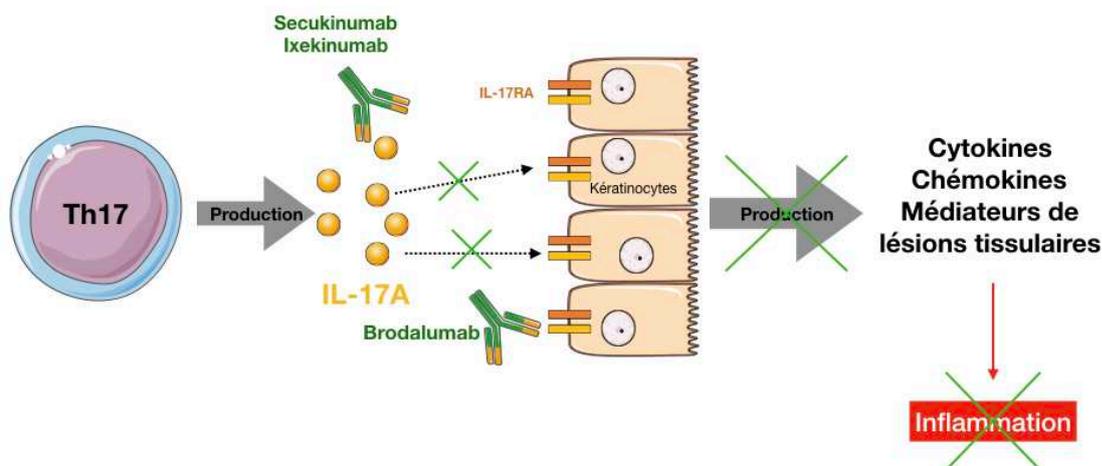


Figure 11 : Mécanisme d'action des Anti-IL-17

IL= Interleukine

G. Autres cibles

Il existe 2 autres molécules ciblées par des AcM disponibles à l'officine :

La sous-unité α du récepteur de l'IL-2 est ciblée par le **daclizumab (Zinbryta®)**. L'IL-2 est une cytokine pro-inflammatoire qui entraîne la prolifération et la différenciation des LcT. Le **daclizumab (Zinbryta®)** est un AcM utilisé dans les cas de sclérose en plaques.

La protéine BLYS est une protéine activant les LcB. Elle est ciblée par un AcM anti-BLYS, le **belimumab (Benlysta®)** indiqué dans le lupus érythémateux disséminé (LED) et disponible sous forme de stylo injectable ou de seringue pré-remplie.

IV. MISE EN PLACE D'UNE ETUDE

Avec l'arrivée en masse des thérapies ciblées par AcM à l'officine, il est apparu important de faire un point sur les connaissances des étudiants de 6^{ème} année de pharmacie, prêts à devenir des pharmaciens d'officine.

Pour ce faire, un questionnaire a été élaboré et diffusé afin d'en faire une analyse nous permettant d'évaluer le niveau de formation des étudiants concernant les biothérapies anti-inflammatoires disponibles à l'officine. Il a également pour but de définir des voies d'amélioration de la formation des étudiants au sortir de la faculté.

Ce questionnaire fait suite à un premier questionnaire qui s'intéressait aux connaissances des pharmaciens en activité sur le même domaine et qui a fait l'objet de la thèse de Margaux Fontaine intitulée : « Les biothérapies anti-inflammatoires à l'officine : Niveau de formation et d'information des pharmaciens des Hauts-De-France » et lauréate d'un prix de thèse en 2019.

A. Méthode

Le questionnaire (Annexe 2) comporte 22 questions réparties en 3 parties. Une première partie déterminant le profil de l'étudiant répondant, une seconde partie sur le bon usage et la pratique et une dernière partie faisant l'état des lieux précis des connaissances sur les biothérapies anti-inflammatoires.

1. Élaboration et diffusion du questionnaire

Le questionnaire (Annexe 2) a été pensé et réalisé par Margaux Fontaine avec l'aide de Monsieur Christophe Carnoy et Monsieur Benjamin Bertin du service d'immunologie et Madame Claire Pinçon du service des biomathématiques de la faculté de pharmacie de Lille. Il a été réalisé par « Google Forms » qui permet de créer des questionnaires en ligne pour les diffuser via un lien. Les promotions d'étudiants en 6^{ème} année de pharmacie 2016-2017 et 2017-2018 et de cette même faculté ont été soumises au questionnaire sans obligation de réponse par le biais des groupes Facebook de ces promotions. Les réponses ont été recueillies entre le 13 mars 2017 et le 24 novembre 2017 sur Excel.

68 réponses au questionnaire ont été récoltées parmi les étudiants des deux promotions concernées pour être analysées par des méthodes statistiques classiques sur le logiciel Excel.

2. Matériel 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 présentes sous forme de moyenne \pm écart-type estimé pour les variables continues en raison du caractère gaussien de leur distribution, et sous forme d'effectifs (proportions) pour les variables catégorielles.

La recherche de leurs facteurs prédictifs du sentiment d'aisance et du sentiment que la formation est adaptée à la pratique officinale a été effectuée avec des régressions linéaires. L'hypothèse de linéarité pour les covariables continues 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%.

B. Traitement des résultats

1. Population concernée par l'étude

L'étude a réuni 68 répondants, tous étudiants en sixième année de pharmacie à la faculté de Lille. 75% étaient des femmes et 25% des hommes.

87% des participants avaient déjà travaillé en contrat étudiant pendant leurs études hors stages tandis que 13% n'avaient pratiqué en officine que lors des stages officinaux obligatoires pendant leurs études.

2. Résultats concernant le bon usage et la pratique

a) En tant qu'étudiant de fin de parcours (...) vous sentez-vous à l'aise avec les biothérapies ?

On a demandé aux étudiants de noter de 0 à 10 leur sentiment d'être à l'aise avec les biothérapies. Les réponses ont été réunies en 3 sous-groupes : « A l'aise » pour les étudiants ayant répondu entre 7 et 10, « Moyennement » pour les réponses entre 4 et 6 et « Pas du tout » pour les réponses inférieures ou égales à 3.

En croisant ces réponses avec le fait que ces étudiants aient travaillé en dehors des stages pendant les études ou non, on constate que les étudiants ayant travaillé pendant leurs études en dehors des stages se sentent légèrement plus à l'aise avec les biothérapies. Tous les étudiants n'ayant pas travaillé ne se sentent pas à l'aise tandis que 10% des étudiants ayant travaillé le sont. Une majorité (56%) d'étudiants n'ayant pas travaillé en dehors des stages ne se sent pas du tout à l'aise avec les biothérapies et chez les étudiants ayant travaillé hors stage pendant leurs études, une majorité (53%) se sent moyennement à l'aise.

On relève qu'aucun étudiant n'a donné la note de 9 ou 10 à cette question.

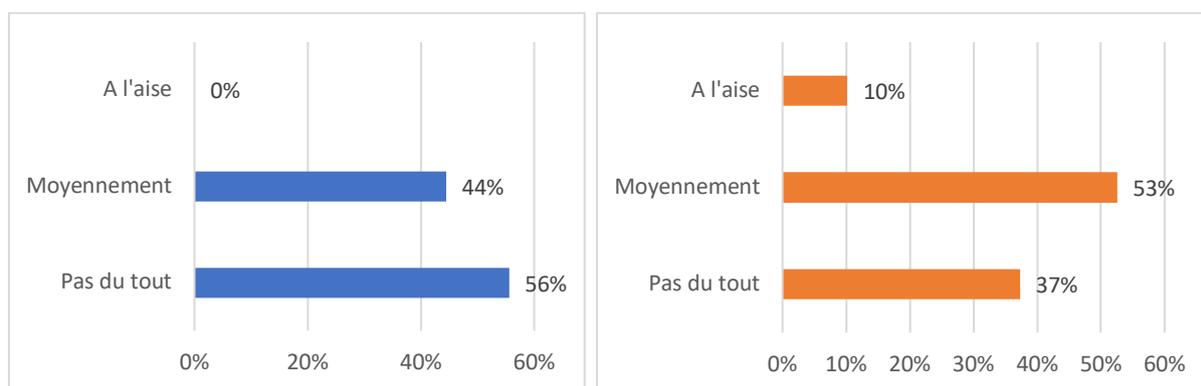


Figure 12 : Comparaison du sentiment d'être à l'aise avec les biothérapies entre les étudiants qui ont travaillé pendant leurs études en orange à droite et ceux qui n'ont pratiqué que lors des stages officinaux en bleu à gauche.

b) Quelles biothérapies anti-inflammatoires sont disponibles à l'officine ?

Le questionnaire propose 8 biothérapies anti-inflammatoires (Cimzia®, Cosentyx®, Enbrel®, Humira®, Inflectra®, Remicade®, Simponi® et Stelara®) et il a été demandé aux participants lesquelles sont, d'après eux, disponibles à l'officine.

Seuls 2 étudiants ont eu la réponse correcte de manière complète tandis que 40 étudiants ont donné des réponses partiellement correctes. 26 étudiants soit 38% des participants ont choisi comme disponible selon eux l'une, l'autre ou les deux biothérapies proposées dans le questionnaire qui ne sont pas disponibles à l'officine (Remicade® et Inflectra®).

On peut également constater que parmi les participants ayant répondu se sentir à l'aise avec les biothérapies, seule une personne avait effectivement la réponse correcte concernant la disponibilité à l'officine des différentes molécules.

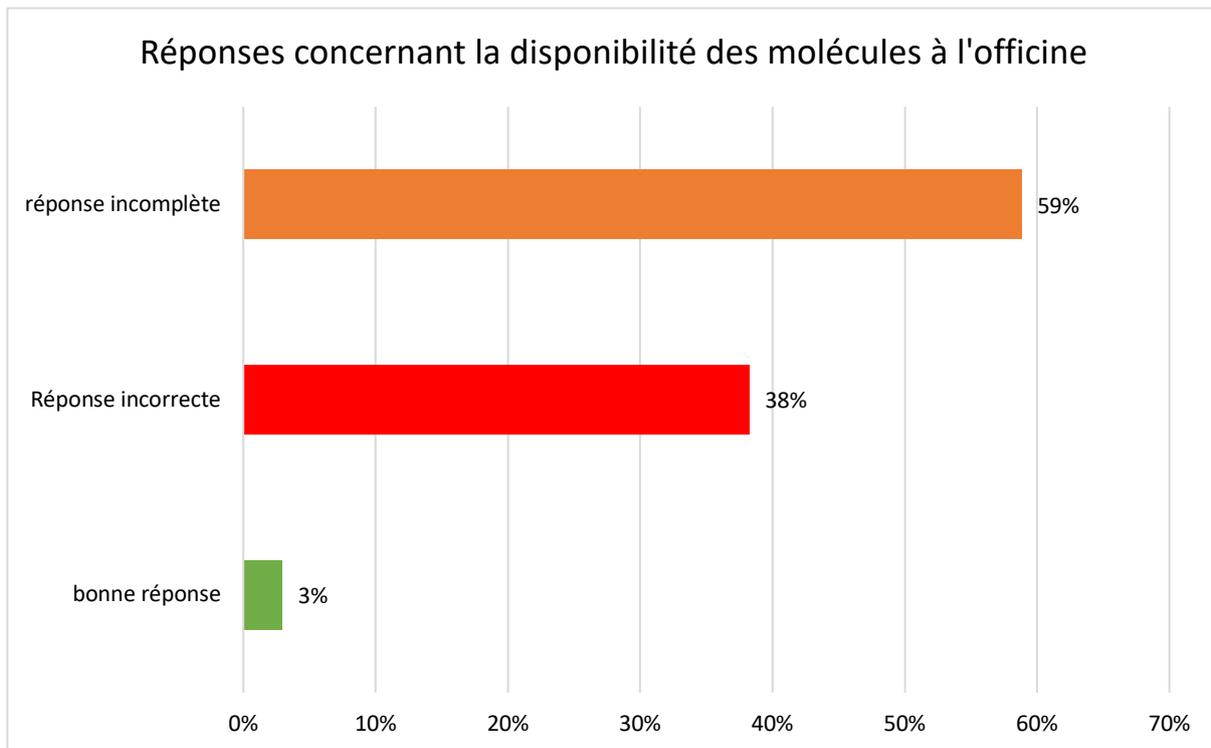


Figure 13 : Pourcentages d'étudiants ayant répondu correctement, incorrectement ou de manière incomplète concernant la disponibilité à l'officine de certaines biothérapies anti-inflammatoires.

c) Pouvez-vous répondre aux questions sur les biothérapies en rapport avec les situations suivantes ?

Nous avons ensuite demandé aux participants d'évaluer sur une échelle comprenant les paliers : « Totalément », « suffisamment », « insuffisamment » ou « pas du tout » leur capacité à répondre aux questions des patients sur différents thèmes liés aux biothérapies.

On peut constater que très peu de participants s'estiment tout à fait aptes à répondre à des questions concernant les différents thèmes en lien avec les biothérapies avec un pourcentage moyen de réponses « totalement » de 5,3%.

En cumulant les pourcentages de réponse « totalement » et « suffisamment » comme un taux de réponses positives, un seul thème a récolté plus de 50% de réponses positives et il s'agit des modalités de conservation des biothérapies avec 63%.

Arrivent ensuite les thèmes « infections », « modalités d'injection » et « vaccination » avec respectivement 50%, 47% et 44% de réponses positives. Ces thèmes semblent donc plutôt maîtrisés par environ une moitié des participants.

Les thèmes « effets indésirables », « tolérance » et « voyages » récoltent respectivement 38%, 31% et 24% de réponses positives et apparaissent donc comme mal maîtrisés.

Pour finir, les thèmes « soleil », « grossesse » et « cancer » sont les thèmes les moins bien connus puisqu'ils ont récolté tous les 3 des taux de réponses positives inférieurs à 15%.

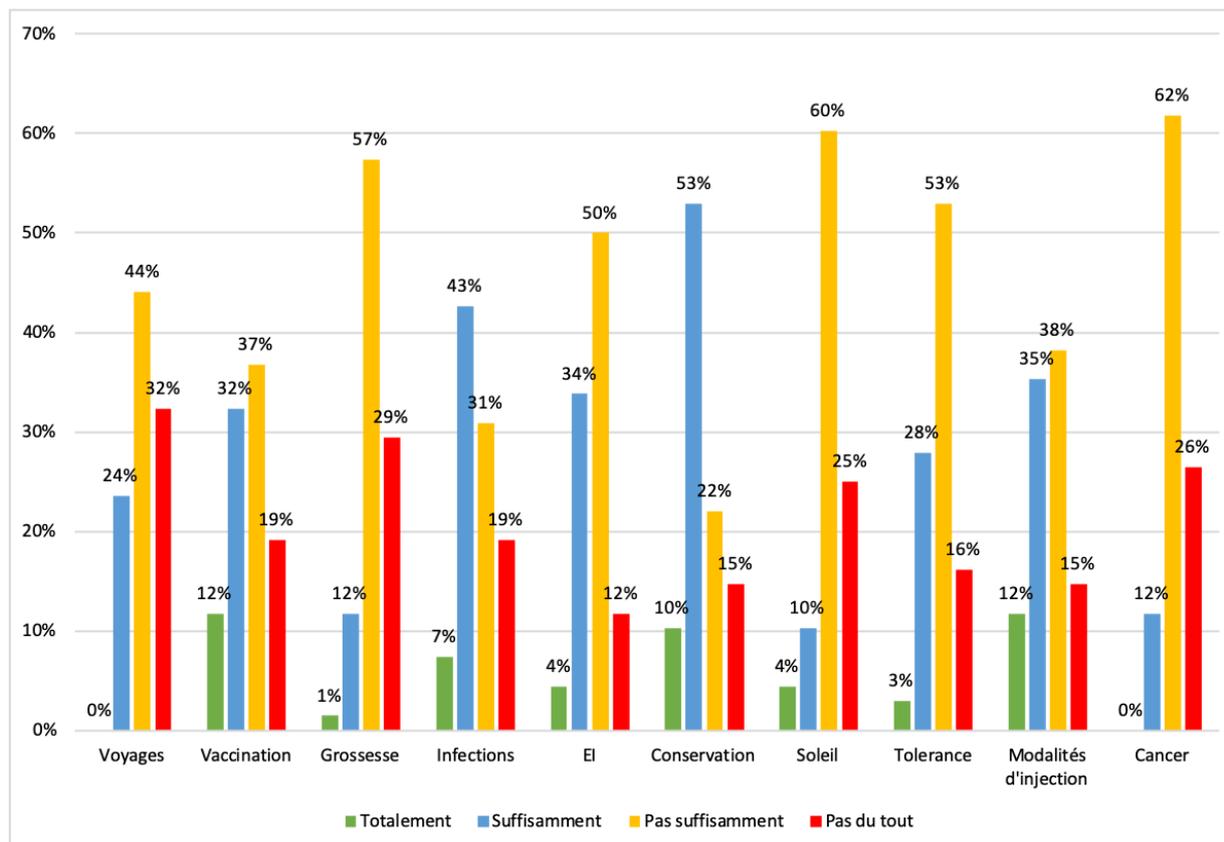


Figure 14 : Capacité à répondre aux questions sur les thèmes concernant les biothérapies.

d) Avez-vous déjà délivré une biothérapie ?

Parmi les 68 participants, 61 affirment avoir déjà délivré une biothérapie. Parmi ces 61 étudiants, 19 affirment avoir été questionnés par les patients à ce sujet. Nous leur avons demandé comment pensent-ils y avoir répondu sur une échelle de 0 (pas du tout apte à répondre aux questions) à 10 (totalement apte à répondre aux questions) (Figure 15). Seule une minorité (11%) d'étudiants ont su totalement répondre aux questions que des patients leur ont posé lors de la délivrance de biothérapies.

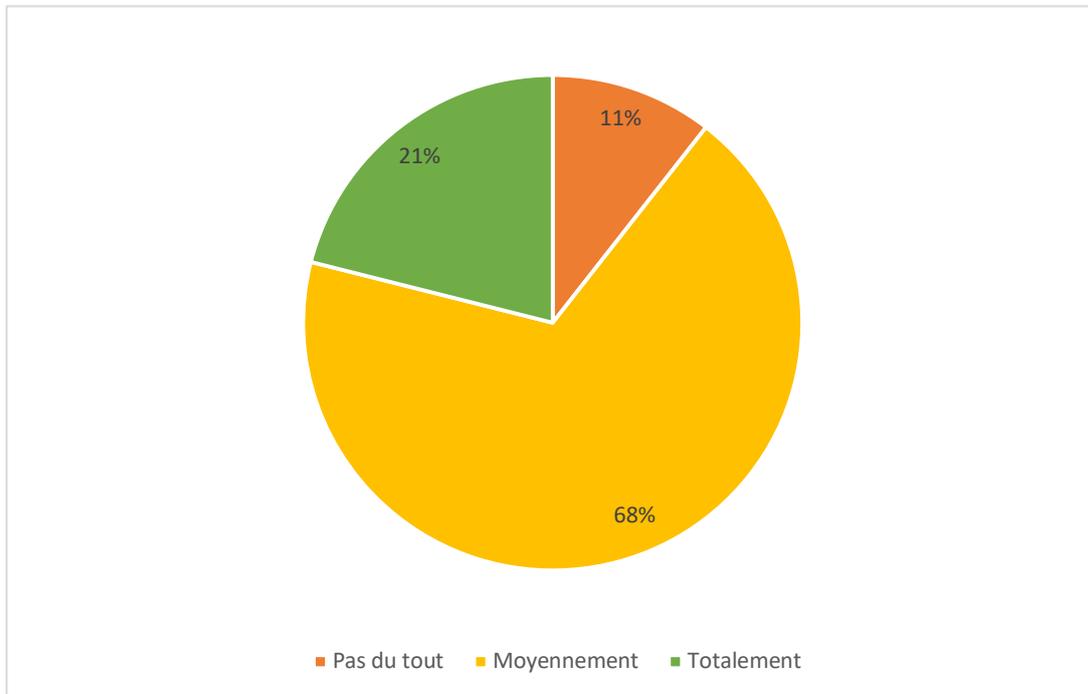


Figure 15 : Pourcentages d'étudiants selon leur capacité à répondre aux questions qui leurs ont été posées au comptoir lors de la délivrance de biothérapies.

Il a ensuite été demandé aux étudiants s'ils rappelaient le bon usage des biothérapies lors de la délivrance et en isolant ceux qui y ont déjà été confrontés, seuls 34% disent les rappeler.

e) Selon vous, quelles vaccinations peuvent être proposées à un patient sous biothérapie anti-inflammatoire ?

Les étudiants ont ensuite été interrogés sur les vaccinations qu'il est possible de réaliser lors d'un traitement par biothérapies anti-inflammatoires (Figure 16).

82% des participants ont répondu correctement concernant la vaccination contre la grippe et 66% ont également affirmé à juste titre qu'il est possible de réaliser un rappel de vaccination contre la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite.

Les vaccins contre la fièvre jaune ainsi que celui contre la rubéole, la rougeole et les oreillons (ROR) ne sont pas réalisables sous biothérapies car ce sont des vaccins vivants atténués. 10% des participants pensent que le ROR est réalisable et 3% pensent qu'il est possible d'être vacciné contre la fièvre jaune sous biothérapie.

Une bonne moitié des participants (56%) pensaient ne pas être suffisamment capables de répondre aux questions des patients concernant la vaccination (Figure 14) mais il

apparaît qu'il est clair pour une majorité d'étudiants que les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués sous biothérapie.

En croisant ces données, on remarque même que sur les 13 étudiants estimant qu'ils ne sont pas du tout aptes à répondre aux éventuelles questions des patients concernant la vaccination, 5 avaient pourtant la bonne réponse concernant les vaccins qu'il est possible de réaliser sous biothérapie. Peut-être existe-t-il un manque de confiance des étudiants quant à leurs connaissances ?

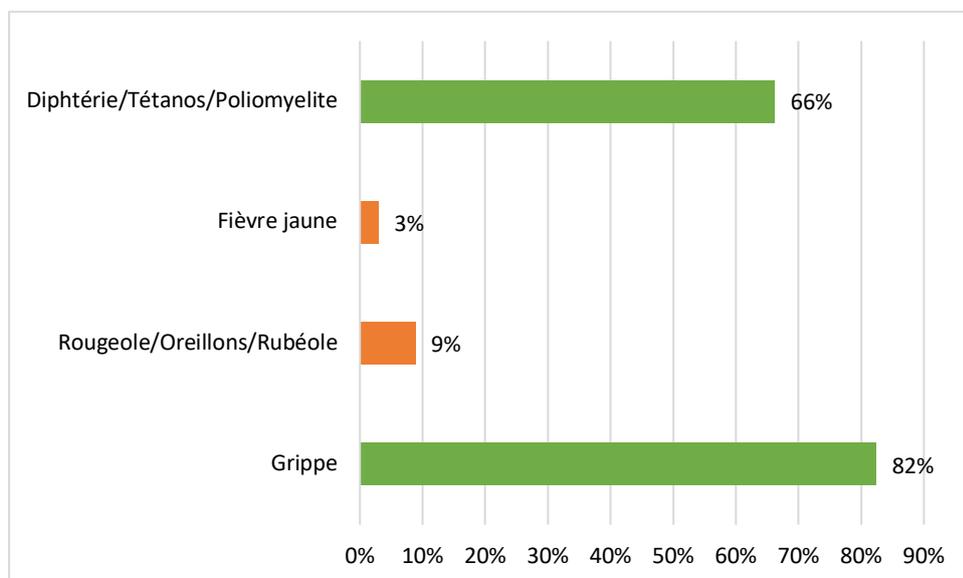


Figure 16 : Pourcentages de participants pensant qu'il est possible de réaliser ces vaccins sous traitement par biothérapie anti-inflammatoire.

f) Questions concernant la formation à la faculté

Les deux questions suivantes servent à connaître l'avis des étudiants concernant la formation à la faculté. 85% des participants pensent qu'il est indispensable de connaître le mode d'action des biothérapies pour en délivrer. Il leur a donc été demandé si l'enseignement était selon eux adapté à la pratique officinale (Figure 17). Seuls 10% des étudiants évaluent leur formation sur les biothérapies comme suffisamment adaptée à la pratique officinale et on note qu'aucun étudiant n'a répondu 9 ou 10 à cette question. Il apparaît donc important de repenser certains aspects de la formation.

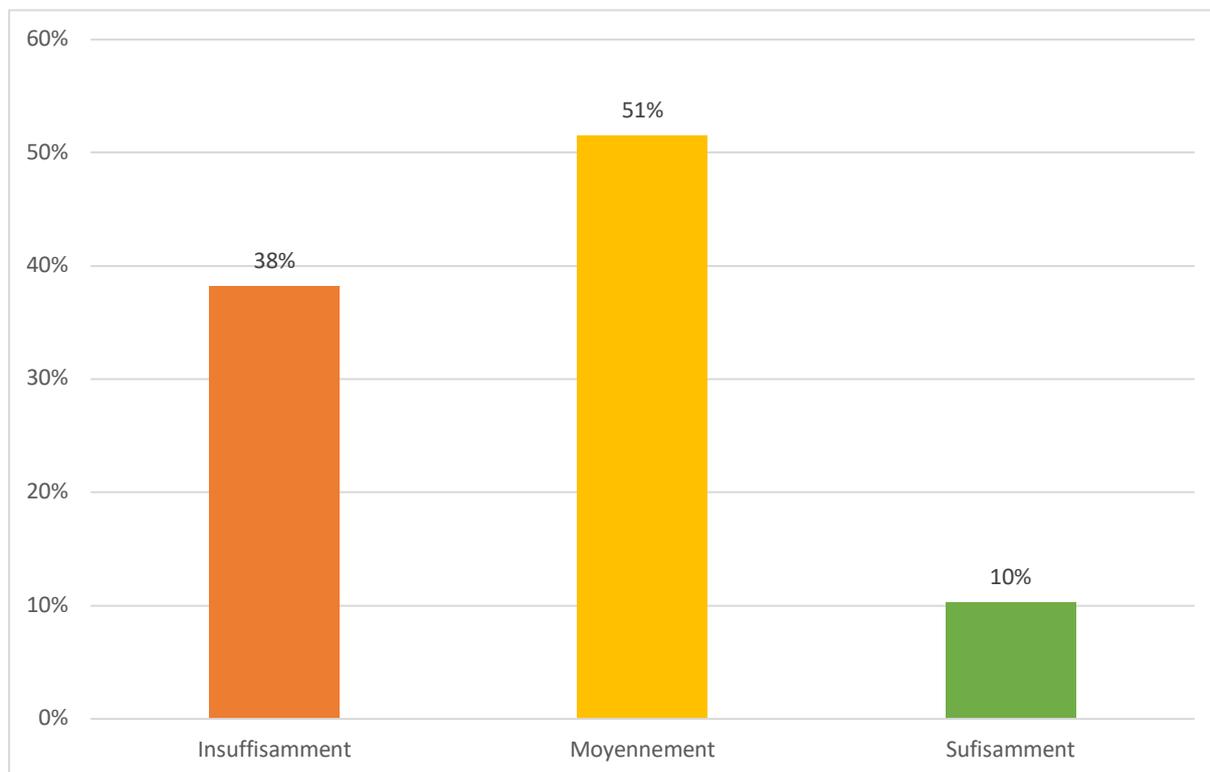


Figure 17 : Pourcentages de réponses à la question « Pensez-vous que l'enseignement est adapté à la pratique officinale ? »

Afin de nous aiguiller sur la façon dont les étudiants estiment qu'ils seraient mieux formés, leur a été posée une question ouverte : « Que proposeriez-vous pour améliorer la formation ? ».

49% des participants n'ont pas donné de réponse à cette question et après avoir classé les différentes réponses, 4 grands thèmes ressortent : 3 étudiants aimeraient pouvoir accéder en ligne à un document qui regrouperait toutes les informations nécessaires à la pratique officinale (conseils, effets indésirables, points à rappeler aux patients). 5 participants proposent de modifier l'axe des cours en les focalisant sur la pratique plutôt que sur les mécanismes immunologiques tandis que 5 autres estiment que le nombre d'heures de cours consacré aux biothérapies est insuffisant.

32% des participants proposent d'ajouter aux heures de cours des enseignements pratiques comme des cas de comptoir, des commentaires d'ordonnance, des travaux pratiques.

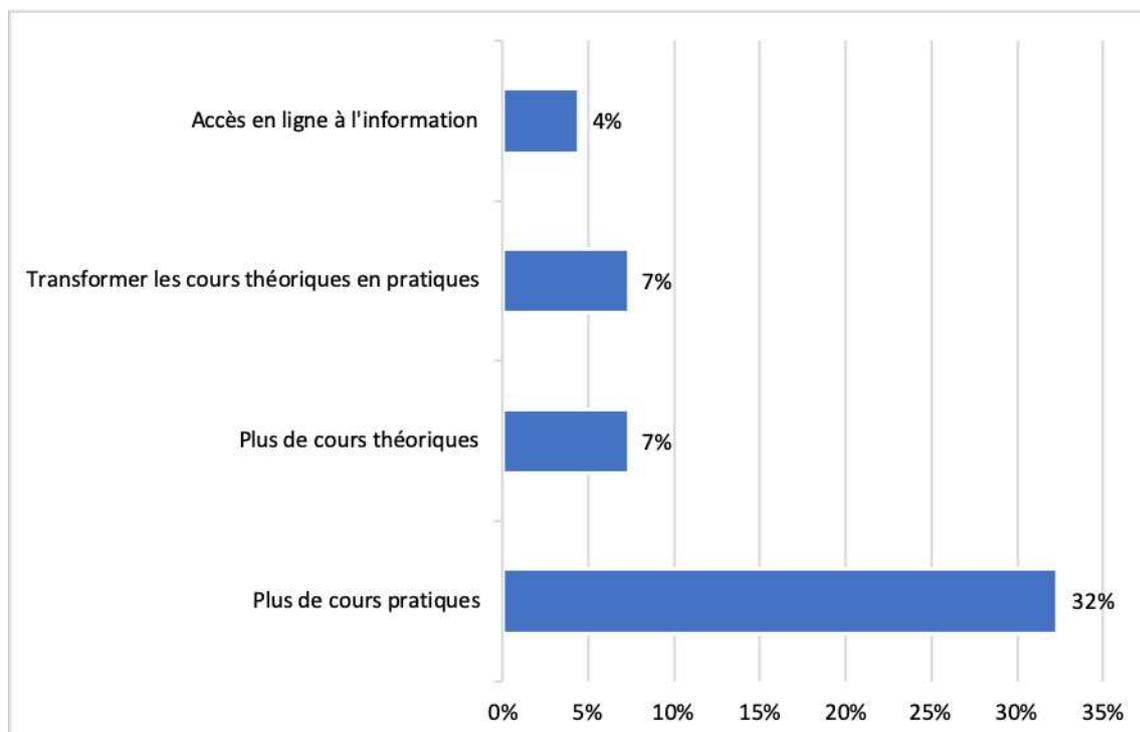


Figure 18 : Pistes proposées par les participants pour améliorer l'enseignement.

3. Résultats pour l'état des lieux des connaissances

Dans un second temps, le questionnaire a été axé sur les connaissances des étudiants. Plusieurs questions sur les indications et cibles de certaines biothérapies leur ont été posées.

a) Indications des biothérapies

Cosentyx® est indiqué dans le psoriasis en plaques ainsi que les rhumatismes psoriasiques et la spondylarthrite ankylosante et on constate que 24% des étudiants ayant participé ont la réponse correcte. 62% d'entre eux affirment ne pas connaître la réponse et 32% ont une réponse fausse.

Enbrel® est indiqué dans la polyarthrite rhumatoïde ainsi que dans différentes formes de psoriasis. 59% des étudiants connaissent l'indication de la polyarthrite rhumatoïde tandis que 41% d'entre eux connaissent l'indication pour le psoriasis.

Selon les réponses à cette étude, l'Enbrel® est la seconde biothérapie anti-inflammatoire la plus délivrée en officine. En effet, parmi les 61 étudiants affirmant avoir déjà délivré une biothérapie, 22 affirmaient qu'ils avaient délivré de l'Enbrel®. Parmi ces étudiants, 13 pensent que l'Enbrel® est indiqué dans les MICI et/ou la SEP.

On obtient donc 59% des étudiants délivrant l'Enbrel® qui lui attribuent une indication fausse.

Humira® est certainement la biothérapie anti-inflammatoire la plus délivrée. Elle est indiquée dans la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique qui sont les deux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) ainsi que dans la polyarthrite rhumatoïde et différentes formes de psoriasis. Les résultats sont meilleurs ici puisque 74% des étudiants connaissent l'indication pour les MICI, 65% pour la PR et 46% pour le psoriasis. Cependant, 28% des étudiants affirment que l'Humira® est indiqué pour la sclérose en plaques.

Parmi les 61 étudiants qui avaient affirmé avoir déjà délivré une biothérapie, 49 ont répondu qu'ils avaient déjà délivré de l'Humira®. L'Humira® est donc d'après cette étude la biothérapie la plus délivrée en officine. Parmi ces 49 étudiants, 15 pensent qu'il est indiqué dans la sclérose en plaques. Autrement dit, 31% des étudiants qui ont déjà délivré de l'Humira® ne connaissent pas ses indications.

Simponi® est une biothérapie indiquée dans les MICI ainsi que la polyarthrite rhumatoïde. 34% des étudiants ont la bonne réponse concernant les MICI et 41% concernant la PR.

15 étudiants avaient affirmé avoir déjà délivré le Simponi® et on constate que 8 d'entre eux (soit 53%) ont donné une indication fausse (Psoriasis ou SEP) et 1 d'entre eux affirme ne pas connaître son indication.

Stelara® semble être la biothérapie la moins connue des étudiants parmi la liste puisque 63% d'entre eux affirment ne pas connaître son indication.

Quant aux 37% pensant la connaître, 16% affirment qu'il est indiqué dans la PR et/ou la SEP alors qu'il ne l'est que pour les MICI et le psoriasis.

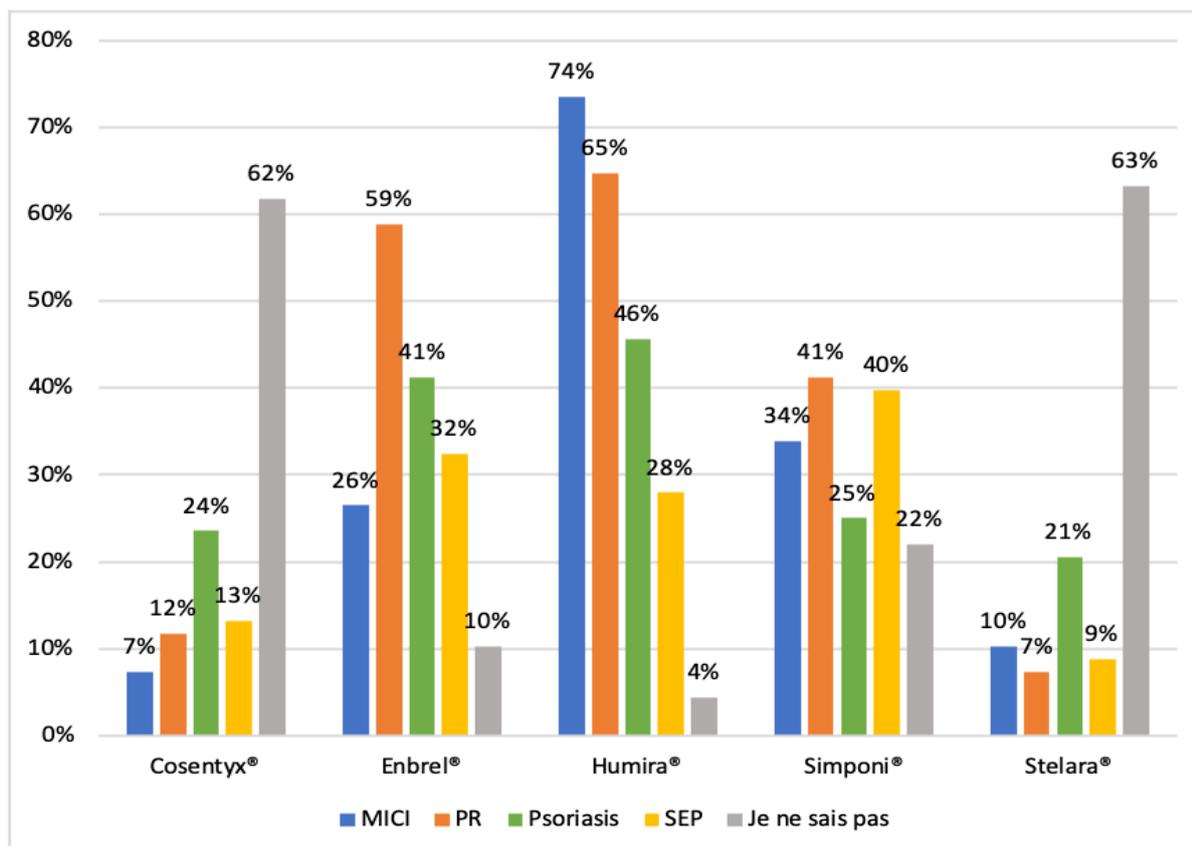


Figure 19 : Réponses concernant les indications des biothérapies anti-inflammatoires proposées.

b) Cible des biothérapies

Les profils de réponse pour Cosentyx® et Stelara® sont sensiblement similaires, respectivement 21% et 22% ont la réponse correcte et environ 60% affirment ne pas le savoir tandis qu'environ 20% ont donné une fausse réponse.

La cible d'Enbrel® semble bien connue puisque 68% des étudiants ont la bonne réponse. Cependant, on constate également que parmi les étudiants affirmant avoir déjà délivré de l'Enbrel®, 18% ne connaissent pas la cible ou ont une mauvaise réponse.

Pour Humira® également on a 60% de bonnes réponses concernant la cible mais on retrouve là encore parmi les étudiants ayant déjà délivré ce médicament 31% qui ne connaissent pas la cible ou ont donné une mauvaise réponse.

Concernant le Simponi®, 35% ont la bonne réponse, 40% disent ne pas la connaître et 25% ont donné une réponse incorrecte. Ici, parmi les participants ayant déjà délivré du Simponi®, on retrouve 47% qui ne connaissaient pas sa cible ou qui ont une mauvaise réponse.

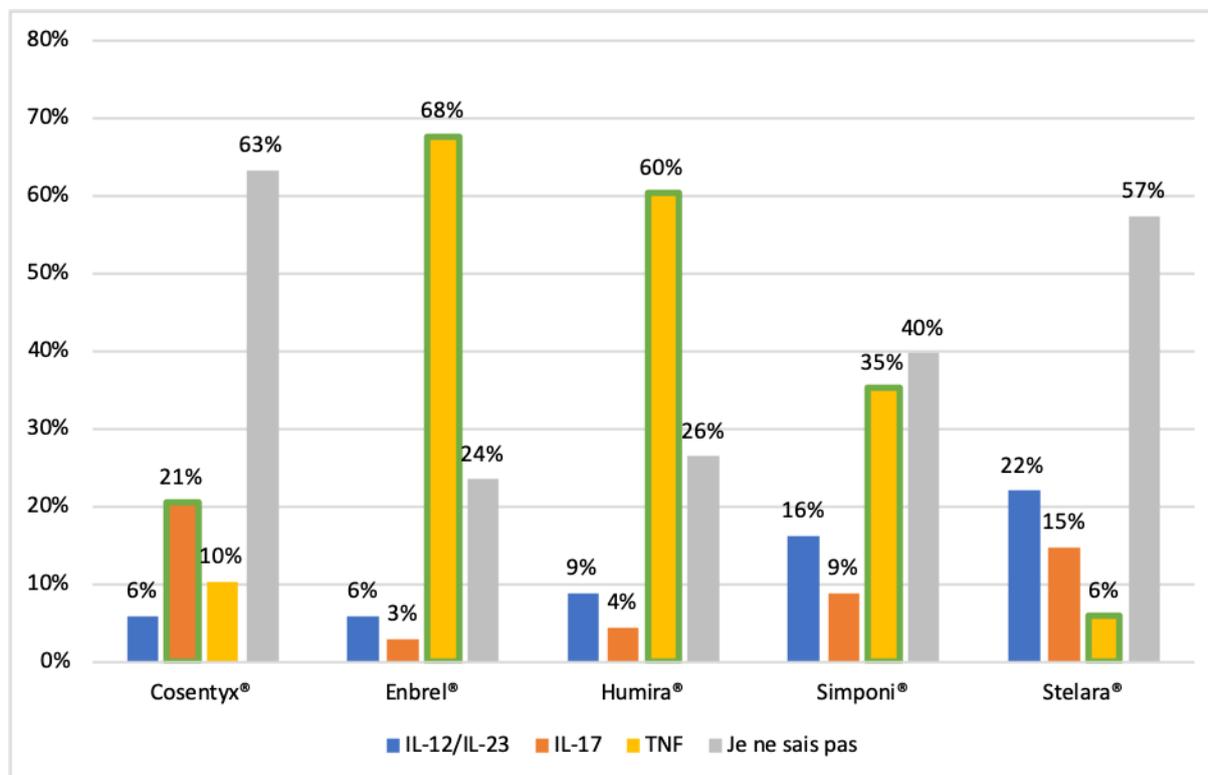


Figure 19 : Réponses concernant la cible des biothérapies proposées. La bonne réponse est encadrée de vert.

C. Analyse statistique

1. Sentiment d'être à l'aise avec les biothérapies

La question « vous sentez-vous à l'aise avec les biothérapies ? » obtient un score moyen de 3.9 points sur 10 avec un écart-type de 2.1.

Tableau 6 : Tableau regroupant les analyses multivariées concernant le sentiment d'être à l'aise avec les biothérapies.

	Pente	IC95%	p
Travail en parallèle des études	1.8	[0.5 ; 3.1]	0.008
Sentiment que l'enseignement est adapté	0.5	[0.3 ; 0.7]	<0.0001

Par des analyses multivariées (Tableau 6), on met en évidence un lien entre le sentiment d'être à l'aise avec les biothérapies et le travail à l'officine en parallèle des études ($p=0,08$) : les étudiants travaillant à l'officine en parallèle de leurs études ont en moyenne répondu un score plus élevé de 1.8 points (IC95% [0.5 ; 3.1] point).

On met également en évidence un lien entre le sentiment d'être à l'aise avec les biothérapies et le sentiment que l'enseignement est adapté à la pratique officinale ($p<0.0001$) : une augmentation d'un point du score relatif au sentiment que l'enseignement est adapté à la pratique amène en moyenne à un score plus élevé de 0.5 point (IC95% [0.3 ; 0.7] point).

En regroupant les réponses des étudiants en 3 sous-groupes : « Pas du tout à l'aise » pour les étudiants ayant donné un score entre 0 et 3, « Moyennement à l'aise » pour les étudiants ayant répondu un score entre 4 et 6 inclus et « Suffisamment à l'aise » pour les étudiants ayant répondu un score supérieur ou égal à 7, ont été effectués les pourcentages de bonnes réponses, mauvaises réponses ou ceux qui ont affirmé ne pas connaître la réponse concernant les indications des molécules proposées (Tableau 7) et les cibles (Tableau 8).

Tableau 7 : Tableau représentant les statistiques descriptives concernant les réponses aux indications des biothérapies anti-inflammatoires en fonction du sentiment d'être à l'aise avec les biothérapies.

		Pas du tout	Moyennement	Suffisamment
		à l'aise (n=27)	à l'aise (n=35)	à l'aise (n=6)
Indications Cosentyx®	Bonne réponse	4 (15%)	4 (11%)	2 (33%)
	Mauvaise réponse	3 (11%)	9 (26%)	4 (67%)
	Ne sait pas	20 (74%)	22 (63%)	0 (0%)
Enbrel®	Bonne réponse	5 (19%)	5 (14%)	2 (33%)
	Mauvaise réponse	16 (59%)	29 (83%)	4 (67%)
	Ne sait pas	6 (22%)	1 (3%)	0 (0%)
Humira®	Bonne réponse	3 (11%)	12 (34%)	3 (50%)
	Mauvaise réponse	22 (82%)	22 (63%)	3 (50%)
	Ne sait pas	2 (7%)	1 (3%)	0 (0%)
Simponi®	Bonne réponse	4 (15%)	5 (14%)	0 (0%)
	Mauvaise réponse	17 (63%)	22 (63%)	6 (100%)
	Ne sait pas	6 (22%)	8 (23%)	0 (0%)
Stelara®	Bonne réponse	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	Mauvaise réponse	9 (33%)	12 (34%)	5 (83%)
	Ne sait pas	18 (67%)	23 (66%)	1 (17%)

On constate dans le tableau 7 que parmi les étudiants se sentant suffisamment à l'aise avec les biothérapies (ayant répondu entre 7 et 10 à la question), une majorité a donné une mauvaise réponse pour l'indication de chaque molécule. On peut en déduire que le groupe d'étudiants qui se sent à l'aise avec les biothérapies pense l'être mais n'a pas les connaissances suffisantes. On peut d'ailleurs relever qu'ils n'ont que très peu répondu « je ne sais pas » contrairement aux deux autres groupes.

Tableau 8 : Tableau représentant les statistiques descriptives des réponses concernant les cibles des biothérapies anti-inflammatoires en fonction du sentiment d'être à l'aise avec les biothérapies.

Cible		Pas du tout	Moyennement	Suffisamment
		à l'aise (n=27)	à l'aise (n=35)	à l'aise (n=6)
Cosentyx®	Bonne réponse	1 (4%)	10 (28,5%)	3 (50%)
	Mauvaise réponse	7 (26%)	4 (11,5%)	0 (0%)
	Ne sait pas	19 (70%)	21 (60%)	3 (50%)
Enbrel®	Bonne réponse	15 (56%)	27 (77%)	4 (67%)
	Mauvaise réponse	3 (11%)	3 (8,5%)	0 (0%)
	Ne sait pas	9 (33%)	5 (14,5%)	2 (33%)
Humira®	Bonne réponse	10 (37%)	26 (74%)	5 (83%)
	Mauvaise réponse	5 (18%)	4 (11,5%)	0 (0%)
	Ne sait pas	12 (45%)	5 (14,5%)	1 (17%)
Simponi®	Bonne réponse	7 (26%)	15 (43%)	2 (33%)
	Mauvaise réponse	6 (22%)	10 (28,5%)	1 (17%)
	Ne sait pas	14 (52%)	10 (28,5%)	3 (50%)
Stelara®	Bonne réponse	3 (11%)	10 (28,5%)	2 (33%)
	Mauvaise réponse	6 (22%)	8 (23%)	0 (0%)
	Ne sait pas	18 (67%)	17 (48,5%)	4 (67%)

Dans le tableau 8, on constate que dans le groupe d'étudiants se sentant suffisamment à l'aise avec les biothérapies, on a une meilleure proportion de bonnes réponses pour la cible que pour l'indication. De manière générale, les cibles semblent mieux connues par tous les étudiants que les indications.

2. Adaptation de l'enseignement à la pratique officinale

La question « Pensez-vous que l'enseignement est adapté à la pratique officinale ? » obtient un score moyen de 3.7 points sur 10 avec un écart-type de 2.3.

En regroupant les réponses des étudiants en 3 sous-groupes « Pas du tout adapté » pour les étudiants ayant donné un score entre 0 et 3, « Moyennement adapté » pour les étudiants ayant répondu un score entre 4 et 6 inclus et « Suffisamment adapté » pour les étudiants ayant répondu un score supérieur ou égal à 7, ont été effectués les pourcentages de bonnes réponses, mauvaises réponses ou ceux qui ont affirmé ne pas connaître la réponse concernant les indications des molécules proposées (Tableau 9) et les cibles (Tableau 10).

Tableau 9 : Tableau représentant les statistiques descriptives des réponses concernant les indications des biothérapies en fonction de l'adaptation de l'enseignement à la pratique officinale.

Indications		Pas du tout	Moyennement	Suffisamment
		adapté (n=26)	adapté (n=35)	adapté (n=7)
Cosentyx®	Bonne réponse	2 (8%)	5 (14%)	3 (43%)
	Mauvaise réponse	5 (19%)	8 (23%)	3 (43%)
	Ne sait pas	19 (73%)	22 (63%)	1 (14%)
Enbrel®	Bonne réponse	3 (12%)	8 (23%)	1 (14%)
	Mauvaise réponse	17 (65%)	26 (74%)	6 (86%)
	Ne sait pas	6 (23%)	1 (3%)	0 (0%)
Humira®	Bonne réponse	4 (15%)	10 (29%)	4 (57%)
	Mauvaise réponse	19 (73%)	25 (71%)	3 (43%)
	Ne sait pas	3 (12%)	0 (0%)	0 (0%)
Simponi®	Bonne réponse	5 (19%)	3 (9%)	1 (14%)
	Mauvaise réponse	15 (58%)	26 (74%)	4 (57%)
	Ne sait pas	6 (23%)	6 (17%)	2 (29%)
Stelara®	Bonne réponse	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	Mauvaise réponse	9 (35%)	12 (34%)	4 (57%)
	Ne sait pas	17 (65%)	23 (66%)	3 (43%)

On constate dans le tableau 9 que les étudiants qui pensent que l'enseignement est adapté à la pratique officinale ont majoritairement des mauvaises réponses pour les indications des biothérapies. On relève que les étudiants de manière globale considèrent ne pas connaître les indications de Cosentyx® et Stelara® tandis qu'ils pensent connaître celles de l'Humira®, l'Enbrel® et le Simponi® alors que les réponses sont incorrectes. Les étudiants estimant que l'enseignement n'est pas

adapté ou moyennement adapté à la pratique officinale ont eu une plus grande tendance à répondre « je ne sais pas » que le groupe qui l'estiment adapté.

Tableau 10 : Tableau représentant les statistiques descriptives des réponses concernant les cibles des biothérapies en fonction de l'adaptation de l'enseignement à la pratique officinale.

Cibles		Pas du tout	Moyennement	Suffisamment
		adapté (n=26)	adapté (n=35)	adapté (n=7)
Cosentyx®	Bonne réponse	1 (4%)	8 (23%)	5 (71%)
	Mauvaise réponse	5 (19%)	6 (17%)	0 (0%)
	Ne sait pas	20 (77%)	21 (60%)	2 (29%)
Enbrel®	Bonne réponse	16 (61%)	24 (69%)	6 (86%)
	Mauvaise réponse	2 (8%)	4 (11%)	0 (0%)
	Ne sait pas	8 (31%)	7 (20%)	1 (14%)
Humira®	Bonne réponse	11 (42%)	24 (69%)	6 (86%)
	Mauvaise réponse	4 (16%)	5 (15%)	0 (0%)
	Ne sait pas	11 (42%)	6 (16%)	1 (14%)
Simponi®	Bonne réponse	5 (19%)	15 (43%)	4 (57%)
	Mauvaise réponse	8 (31%)	8 (23%)	1 (14%)
	Ne sait pas	13 (50%)	12 (34%)	2 (29%)
Stelara®	Bonne réponse	4 (16%)	7 (20%)	4 (57%)
	Mauvaise réponse	4 (16%)	10 (29%)	0 (0%)
	Ne sait pas	18 (68%)	18 (51%)	3 (43%)

Les proportions de bonnes réponses sont globalement meilleures pour la cible que pour les indications des molécules, il n'y a que très peu de mauvaises réponses chez les étudiants qui considèrent l'enseignement adapté à la pratique officinale et les réponses sont meilleures dans le groupe des étudiants qui considèrent l'enseignement comme moyennement adapté à la pratique que chez ceux qui ne le pensent pas du

tout adapté. Là encore les étudiants du groupe qui pense que l'enseignement est adapté ont eu une tendance moins forte à répondre « je ne sais pas » que les deux autres groupes.

D. Discussion

Les biothérapies sont de plus en plus nombreuses sur le marché et notamment avec l'arrivée des biosimilaires. Elles représentent une nouvelle voie de traitement dans de nombreux domaines et doivent désormais entrer dans le champ de compétences du pharmacien d'officine.

Après l'étude menée par Margaux Fontaine évaluant les connaissances des pharmaciens concernant les biothérapies anti-inflammatoires disponibles à l'officine, il est apparu un manque de formation et d'information à ce sujet. Leurs connaissances n'étaient pas suffisamment mises à jour, mais qu'en est-il de la formation initiale ? Les étudiants en sixième année de pharmacie, prêts à être diplômés et à exercer sont-ils suffisamment compétents dans ce domaine ?

Globalement, les connaissances des étudiants paraissent insuffisantes face à la part de marché que les biothérapies sont en train de prendre. Or tout étudiant destiné à exercer en officine sera dans sa carrière amené à délivrer une de ces molécules.

On peut toutefois relever que parmi les biothérapies anti-inflammatoires disponibles à l'officine, certaines le sont depuis plusieurs années et les étudiants lors de leurs stages ou lors de l'exercice d'un emploi en dehors des études les ont déjà délivrées. Ces molécules devenant de plus en plus courantes, on constate dans les réponses au questionnaire qu'elles sont mieux connues par les étudiants. Chez les pharmaciens en poste, il est intéressant de constater que les résultats sont également meilleurs concernant les molécules les plus délivrées.

En comparant les pourcentages de réponses correctes des étudiants et des pharmaciens concernant les indications des différentes biothérapies, on note que les résultats sont quasi superposables avec notamment une meilleure réponse à propos des 2 biothérapies les plus délivrées. En ce qui concerne les cibles, on peut noter une légère supériorité des étudiants sur les pharmaciens. Les étudiants seraient donc par la formation initiale plus à même de connaître les mécanismes des biothérapies. Quant aux réponses aux questions posées par les patients lors de la délivrance de biothérapies, les réponses des étudiants et des pharmaciens sont là encore plutôt

superposables hormis sur le thème des modalités de conservation des biothérapies ou l'on remarque que les pharmaciens assurent en plus grand nombre être tout à fait à même de répondre aux patients.

Concernant les règles de vaccination lorsque l'on est sous biothérapie, les pharmaciens et étudiants ont été interrogés de la même façon et une fois encore, leurs réponses sont quasi-similaires. Les étudiants ont une bonne connaissance des vaccins réalisables et de ceux qui sont au contraire contre-indiqués sous biothérapie. Or lorsque nous leur avons demandé s'ils se sentaient capables de répondre aux patients concernant le thème de la vaccination, moins de la moitié pensait l'être de façon suffisante. Ce décalage entre l'auto-évaluation de leurs capacités et l'évaluation de leurs connaissances reflète un manque de confiance des étudiants en leurs connaissances. Les étudiants ont d'ailleurs plus souvent répondu qu'ils n'étaient pas du tout aptes à répondre aux patients de manière générale concernant tous les thèmes liés aux biothérapies que les pharmaciens. La pratique serait donc un moyen important pour les pharmaciens afin d'avoir confiance en leurs connaissances et d'être surs de leurs conseils aux patients.

Il apparaît clairement que l'arrivée des biothérapies et de leurs biosimilaires à l'officine nécessite une adaptation de la formation initiale à l'attente des étudiants. Face à l'enseignement, seuls 10% des étudiants le trouvent adapté à l'activité officinale. De plus en plus et dans tous les domaines, les enseignements évoluent vers une plus grande part de pratique face aux cours théoriques. Malgré la nécessité évidente de connaître les bases théoriques des mécanismes des médicaments, il serait intéressant d'augmenter la part d'enseignements pratiques concernant les biothérapies anti-inflammatoires comme cela est déjà mis en place dans différents domaines avec les mises en situation dans les officines virtuelles des facultés.

Le rôle des pharmaciens d'officine est aujourd'hui en évolution, il ne s'agit plus uniquement de délivrer des ordonnances mais d'apporter une valeur ajoutée à la délivrance. Les missions du pharmacien d'officine se multiplient pour renforcer l'implication de celui-ci dans le parcours de soins avec les entretiens pharmaceutiques par exemple. Il est indispensable que le grand public conserve la confiance qu'il place

en la personne du pharmacien et cela passe avant tout par les connaissances qu'il se doit d'avoir pour répondre au mieux aux interrogations et aux attentes du patient.

Dans le cas des biothérapies, il s'agit d'être le relais privilégié entre l'hôpital ou le médicament est prescrit et l'administration à domicile du médicament.

V. CONCLUSION, OUTILS ET VOIES D'AMÉLIORATION

Dans le souci d'améliorer les connaissances des étudiants en pharmacie à la sortie de la faculté, il est proposé d'augmenter la proportion de cours sous forme pratique (cas de comptoir, mises en situation) concernant les biothérapies anti-inflammatoires disponibles en ville et d'intégrer aux cours théoriques les conseils à délivrer au comptoir.

À la faculté de pharmacie de Lille, seront prochainement intégrés à la formation des travaux pratiques PROFFiteROLE²⁷ au cours de la 5^{ème} année de parcours officine. Il s'agit de mises en situation de délivrance au comptoir ainsi que de rappels sur les conseils à l'officine en parallèle avec un enseignement sous forme de jeu virtuel. Un enseignement à choix libre axé sur les biothérapies sera également créé pour les étudiants de 5^{ème} année.

De plus, afin de permettre un accès à l'information pratique à la demande en ligne, nous avons créé dans le site www.acthera.univ-lille.fr une section à destination spécifique des pharmaciens d'officine regroupant toutes les informations sur les biothérapies disponibles en ville. Le site internet Acthera est une base de données sur les biothérapies, leur mécanisme d'action, leurs indications. Seront également mises en ligne des fiches pratiques (Annexe 3) regroupant les conseils principaux à délivrer aux patients traités par biothérapie anti-inflammatoire en fonction de leurs interrogations.

Au-delà de la formation initiale, la formation continue doit également permettre aux pharmaciens d'actualiser leurs connaissances, on peut également proposer des MOOC (Massive Open Online Course) qui sont des modules d'enseignement à distance par des vidéos qui valident des compétences dans le cadre de la formation continue.

VI. Bibliographie :

1. Les biothérapies anti-inflammatoires à l'officine : niveau de formation et d'information des pharmaciens des Hauts-de-France. <http://pepite.univ-lille2.fr/notice/view/UDSL2-workflow-12215>.
2. Code de la santé publique - Article L5121-1. Code de la santé publique vols L5121-1.
3. Dalibon, P. Thérapeutique des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : l'ère des biothérapies. *Actual. Pharm.* **54**, 28–34 (2015).
4. Köhler, G. & Milstein, C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* **256**, 495 (1975).
5. Riechmann, L., Clark, M., Waldmann, H. & Winter, G. Reshaping human antibodies for therapy. *Nature* **332**, 323–327 (1988).
6. Hoogenboom, H. R. *et al.* Antibody phage display technology and its applications. *Immunotechnology* **4**, 1–20 (1998).
7. Kellermann, S.-A. & Green, L. L. Antibody discovery: the use of transgenic mice to generate human monoclonal antibodies for therapeutics. *Curr. Opin. Biotechnol.* **13**, 593–597 (2002).
8. Bouden, S., Saidane, O., Mahmoud, I., Tekaya, R. & Abdelmoula, L. Les infections virales : complications des biothérapies dans les rhumatismes inflammatoires chroniques. *Rev. Rhum.* **83**, A191 (2016).
9. Jullien, D. Effets paradoxaux des biothérapies — Une dénomination erronée ? *Ann. Dermatol. Vénérologie* **145**, 393–394 (2018).
10. Bardet, C., Buxeraud, J. & Cook-Moreau, J. Indications des principaux anticorps monoclonaux à l'officine. *Actual. Pharm.* **52**, 23–32 (2013).
11. Scherlinger, M. *et al.* Les biosimilaires en France, bien en comprendre les enjeux pour bien les utiliser. *Rev. Médecine Interne* **40**, 5–8 (2019).
12. Mrozovski, J. M. Les biosimilaires, des biomédicaments comme les autres ? *Actual. Pharm.* **58**, 44–47 (2019).
13. Lettre-CVAO-numéro-10-2018.pdf.
14. Mitoma, H., Horiuchi, T., Tsukamoto, H. & Ueda, N. Molecular mechanisms of action of anti-TNF- α agents – Comparison among therapeutic TNF- α antagonists. *Cytokine* **101**, 56–63 (2018).
15. HUMIRA 40 mg/0,4 ml sol inj en stylo prérempli - VIDAL eVIDAL. https://evidal.vidal.fr/medicament/humira_40_mg_0_4_ml_sol_inj_en_stylo_prerempli-169160.html.
16. CIMZIA 200 mg sol inj en stylo prérempli - VIDAL eVIDAL. https://evidal.vidal.fr/medicament/cimzia_200_mg_sol_inj_en_stylo_prerempli-178996.html.
17. ENBREL 25 mg sol inj en stylo prérempli - VIDAL eVIDAL. https://evidal.vidal.fr/medicament/enbrel_25_mg_sol_inj_en_stylo_prerempli-188151.html.
18. Monteleone, M., Stow, J. L. & Schroder, K. Mechanisms of unconventional secretion of IL-1 family cytokines. *Cytokine* **74**, 213–218 (2015).

19. Jamilloux, Y. *et al.* Interleukine-1, inflammasome et maladies auto-inflammatoires. *Rev. Médecine Interne* **39**, 233–239 (2018).
20. KINERET 100 mg/0,67 ml sol inj en seringue préremplie - VIDAL eVIDAL. https://evidal.vidal.fr/medicament/kineret_100_mg_0_67_ml_sol_inj_en_seringue_preremplie-136114.html.
21. Rindsjö, E. & Scheynius, A. Mechanisms of IgE-mediated allergy. *Exp. Cell Res.* **316**, 1384–1389 (2010).
22. Carrier, C., Demoly, P. & Caimmi, D. Omalizumab et immunothérapie allergénique : cas clinique et revue de la littérature. *Rev. Mal. Respir.* **36**, 191–196 (2019).
23. Kandikattu, H. K., Upparahalli Venkateshaiah, S. & Mishra, A. Synergy of Interleukin (IL)-5 and IL-18 in eosinophil mediated pathogenesis of allergic diseases. *Cytokine Growth Factor Rev.* **47**, 83–98 (2019).
24. Maspero, J. F. *et al.* Dupilumab Efficacy in Uncontrolled, Moderate-to-Severe Asthma With Self-reported Chronic Rhinosinusitis. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* S2213219819306336 (2019) doi:10.1016/j.jaip.2019.07.016.
25. Sattler, C., Malrin, R., Garcia, G. & Humbert, M. Les traitements du futur de l'asthme sévère. *Presse Médicale* **45**, 1043–1055 (2016).
26. Ariza, M.-E., Williams, M. V. & Wong, H. K. Targeting IL-17 in psoriasis: From cutaneous immunobiology to clinical application. *Clin. Immunol.* **146**, 131–139 (2013).
27. Pratique officinale. <http://pharmacie.univ-lille.fr/innovations-pedagogiques/enseignements-hybrides/pratique-officinale.html>.



NOM :

Prénom :

Ma maladie inflammatoire :

.....

Thérapie ciblée actuelle :

.....



SOMMAIRE

L'inflammation, qu'est-ce que c'est ?.....3

Comment agit ma thérapie ciblée ?.....5

Comment va se dérouler mon traitement ?.....6

Comment réaliser l'injection de ma biothérapie ?.....8

Suivi de mon traitement par thérapie ciblée..... 10

Les situations à risque 11

Est-ce que je risque d'avoir un cancer à cause de ma thérapie ciblée ?.... 13

Est-ce que je peux me faire vacciner ?..... 14

Oubli d'une prise, que dois-je faire ?..... 16

J'ai laissé ma biothérapie hors du réfrigérateur. Que dois-je faire ?..... 16

J'ai une chirurgie prévue, que dois je faire ?..... 17

Je vais chez le dentiste, que dois-je faire ?..... 17

Mes habitudes de vie vont-elles changer ?..... 18

Envie de voyager ? 19

Automédication (= médicaments sans ordonnance) 21

Que faire si je souhaite avoir un enfant ?..... 22

L'activité physique et ma biothérapie 23

Gestion des déchets..... 24

Qu'est ce qu'un biosimilaire ? 25

Contacts utiles au CHRU de LILLE 28

Associations de patients..... 28

2 Vous et votre thérapie ciblée dans les maladies inflammatoires et dysimmunitaires.

L'INFLAMMATION, QU'EST-CE QUE C'EST ?

C'est un **mécanisme normal de défense de l'organisme** indispensable et essentiel. L'inflammation se met en place en urgence suite à une agression de l'organisme (plaie, infection virale ou bactérienne, traumatisme...).

C'est une réaction de défense de l'organisme dont le but est de **neutraliser, de combattre ou d'éliminer cette agression et de préparer la réparation.**

Il existe de nombreuses voies d'activation en fonction de l'agression. Pour signifier que l'inflammation est active, **le corps nous transmet différents messages : douleur, chaleur, rougeur, œdème (gonflement)...**



CHU de Lille **3**

4 Vous et votre thérapie ciblée dans les maladies inflammatoires et dysimmunitaires.

Si ce mécanisme de défense s'emballe et reste actif de manière chronique, l'inflammation peut se retourner contre l'organisme. Le processus de défense est amplifié et ne s'arrête plus, et l'inflammation se retourne contre notre propre corps.

Cette inflammation chronique, anormale et persistante liée notamment au fait que nos défenses immunitaires se retournent contre nous, est à l'origine de **maladies inflammatoires, auto-immunes ou dysimmunitaires**. On retrouve notamment : les rhumatismes inflammatoires (polyarthrite rhumatoïde, spondyloarthrites...), la maladie de Crohn, la rectocolite hémorragique, la sclérose en plaques, le psoriasis, le lupus, l'asthme...

Ces maladies touchent environ 50 000 patients dans le Nord-Pas-de-Calais.

L'objectif des **traitements** prescrits dans ces maladies est de **diminuer ou moduler la réponse immunitaire** qui s'est emballée et de diminuer l'inflammation anormale.

Certains médicaments prescrits dans ces maladies sont appelés « thérapies ciblées ».

Parmi ces médicaments on retrouve **les injectables ou « biothérapies »**, « médicaments biologiques », ou « biomédicaments » car ils sont produits à partir de biologie cellulaire, et les médicaments **par voie orale** (ou per os) **ou « thérapies ciblées orales »**. ■

COMMENT AGIT MA THÉRAPIE CIBLÉE ?

En fonction de la voie d'activation qui s'emballé dans la maladie, une thérapie ciblée sera instaurée.

Il s'agit le plus souvent d'anticorps qui jouent alors le **rôle de régulateur** afin de diminuer cet emballement inflammatoire.

Selon la thérapie ciblée prescrite, son délai d'action peut varier de quelques semaines à quelques mois. C'est pourquoi, votre médecin spécialiste vous reverra régulièrement et pourra attendre **plusieurs mois avant de conclure à l'efficacité ou non du traitement.**

En complément de cette thérapie ciblée, dans certaines indications et en l'absence de contre-indications, d'autres traitements dits de « **fond** » (préventifs des symptômes et prescrits pour longtemps) et des traitements « **symptomatiques** » de la poussée (uniquement en cas d'apparition des symptômes) pourront vous être prescrits. ■



CHU de Lille **5**

21/12/2018 16:33

COMMENT VA SE DÉROULER MON TRAITEMENT ?

Les thérapies ciblées injectables :

Les biothérapies sont des médicaments qui s'administrent par injection (= piqûres), soit directement dans une veine (voie intraveineuse), soit sous la peau (voie sous-cutanée).

En effet, ce sont des protéines qui ne peuvent être prises par voie orale, sinon elles seraient détruites lors du passage dans l'estomac.

Certaines biothérapies ne sont disponibles qu'à l'hôpital (ex : infliximab). Les injections sont donc réalisées en hôpital de jour.

De nombreuses autres biothérapies sont disponibles en ville (etanercept, adalimumab, anakinra...). Ces biomédicaments prescrits par votre médecin spécialiste seront à récupérer dans votre pharmacie de ville habituelle.



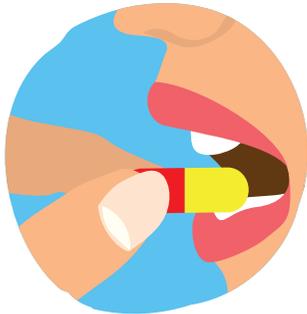
6 Vous et votre thérapie ciblée dans les maladies inflammatoires et dysimmunitaires.

Livret-Therapies-Ciblees-MEP.indd 6

21/12/2018 16:33

Les thérapies ciblées orales :

Comme leur nom l'indique les thérapies ciblées orales seront prises par la bouche 1 à 2 fois par jour et délivrées dans votre pharmacie de ville habituelle également.



Concernant l'ensemble des thérapies ciblées injectables et orales :

Selon la thérapie ciblée qui vous sera prescrite, la fréquence des administrations variera d'1 à 2 prises par jour, à 1 à 2 prise(s) par semaine jusqu'à 1 prise tous les 6 mois. ■



ATTENTION, il est possible que ce médicament ne soit pas en stock dans votre pharmacie habituelle. Il est donc préférable de **prévenir votre pharmacien** quelques jours avant pour qu'il puisse le commander, si nécessaire.

CHU de Lille 7

COMMENT RÉALISER L'INJECTION DE MA BIOTHÉRAPIE ?

Les injections sont réalisées soit en hôpital de jour pour les perfusions intraveineuse ; soit à votre domicile pour les injections sous cutanées ; par vous-même, ou par une infirmière.

Même si l'administration se fait par voie sous cutanée, la première injection est généralement réalisée à l'hôpital.

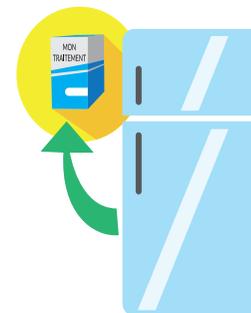
Vous aurez généralement le choix entre les seringues pré-remplies ou les stylos injecteurs. Les stylos présentent l'avantage d'être plus faciles d'utilisation.

L'élimination des stylos, seringues et aiguilles suit une procédure particulière. N'hésitez pas à consulter la rubrique « gestion des déchets » : page 24.

Pour réaliser soi-même son injection sous-cutanée, **il est nécessaire que vous ayez été formé(e)**.

5 gestes simples permettent d'éviter des sensations désagréables au point d'injection :

- 1 **Sortir le médicament du réfrigérateur au moins 30 minutes avant** de réaliser l'injection permet de réduire la sensation douloureuse éventuellement due à la température trop froide du produit.



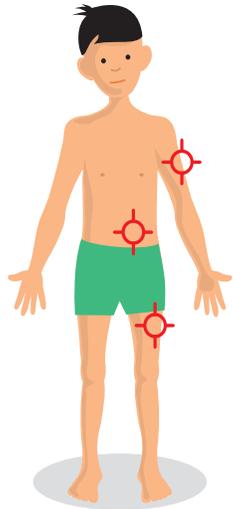
8 Vous et votre thérapie ciblée dans les maladies inflammatoires et dysimmunitaires.

2 Placer une poche réfrigérée sur la zone de l'injection avant de réaliser la désinfection et l'injection, ce qui permet de désensibiliser la peau.



3 Désinfecter puis laisser sécher la peau après l'avoir désinfectée, avant de réaliser l'injection.

4 Varier les sites d'injection : cuisses, ventre, bras. Les sites doivent être espacés de 3 cm et un changement de site d'injection est recommandé à chaque nouvelle injection.



5 Choisir une zone de peau saine sans plaie, ni veine apparente. Ne pas injecter à un endroit où la peau est rouge, contusionnée, indurée ou desquamante (= peau qui pèle)... ■



Attention : il ne faut pas masser la zone après l'injection, ni mettre la poche réfrigérée sur la peau après l'injection.

CHU de Lille 9

21/12/2018 16:33

SUIVI DE MON TRAITEMENT PAR THÉRAPIE CIBLÉE :

Un bilan est réalisé avant le début du traitement par thérapie ciblée afin de vérifier qu'il n'y a pas de contre-indication à vous traiter.

Puis, un suivi régulier de l'évolution de votre maladie et de la tolérance de votre traitement sera mis en place dès le diagnostic. Vous serez donc amené à rencontrer régulièrement votre médecin spécialiste, à réaliser des examens en fonction de votre maladie et à réaliser des prises de sang.

Les **thérapies ciblées** ne peuvent aujourd'hui **être initiées que par un médecin spécialiste hospitalier** avec un renouvellement annuel. Vous serez donc amené à revoir au minimum chaque année votre spécialiste hospitalier. ■



10 Vous et votre thérapie ciblée dans les maladies inflammatoires et dysimmunitaires.

Livret-Therapies-Ciblees-MEP.indd 10

21/12/2018 16:33

LES SITUATIONS À RISQUE :



Le risque le plus important, dans le cas des thérapies ciblées est qu'elles peuvent augmenter le risque d'infection. Il est donc très important de savoir reconnaître les signes évocateurs d'infection, les premiers symptômes et d'avoir les bons réflexes. En cas de doute, il est préférable de consulter systématiquement votre médecin traitant.

Devant une fièvre supérieure ou égale à 38°C, une toux, des crachats, un syndrome pseudo-grippal (frissons, courbatures), un rhume, une infection urinaire (sensation de brûlure lorsque vous urinez, envie incessante d'uriner), une plaie infectée, un bouton sous la peau type furoncle ou bouton infecté ou devant tout signe inhabituel qui vous ferait penser à une infection.

../..

QUE FAIRE ?

- **Ne pas s'administrer sa thérapie ciblée**, car elle risque d'atténuer le mécanisme de défense que votre corps met en route pour lutter contre l'infection
- **Contactez au plus vite votre médecin traitant et/ou spécialiste** afin de signaler l'épisode infectieux, initier le traitement de cet épisode infectieux et voir avec lui quand reprendre votre thérapie ciblée.



Les thérapies ciblées injectables ou biothérapies sont des médicaments généralement bien tolérés mais comme pour tous les médicaments, elles peuvent être à l'origine d'effets indésirables tels que :

- Des **douleurs au point d'injection**. Lire la rubrique « comment réaliser l'injection de ma biothérapie ? » : page 8.
- Une **réaction allergique** dite d'hypersensibilité. C'est-à-dire que vous développez une allergie à au moins l'une des molécules présente dans votre biothérapie. **Contactez votre médecin** afin de faire un bilan allergique. Ne pas se réinjecter le traitement, sans en avoir discuté avec votre médecin.

Pour les thérapies ciblées orales, les informations apportées par les études de développement et de suivi de ces médicaments montrent un risque infectieux semblable aux thérapies ciblées injectables, avec une attention particulière sur le risque de zona toutefois, et une possible augmentation du cholestérol qui sera donc suivi.

Enfin, comme tout médicament, chaque thérapie ciblée peut avoir ses propres effets indésirables qui seront abordés par votre médecin spécialiste et qui conditionneront le bilan pré-thérapeutique, les modalités du traitement et de son suivi. ■

EST-CE QUE JE RISQUE D'AVOIR UN CANCER À CAUSE DE MA THÉRAPIE CIBLÉE ?

Pour les thérapies ciblées injectables :

À la commercialisation des premières biothérapies, il a été craint qu'elles puissent augmenter le risque de développer un cancer.

Cependant avec le recul, il est constaté à ce jour, que **ce risque n'est pas augmenté pour vous** (c'est à dire si vous n'aviez pas été traité par une biothérapie), à l'exception de **certains cancers de la peau**, c'est pourquoi un suivi dermatologique annuel est recommandé ; et un léger sur-risque de lymphome, mais qui reste débattu à ce jour dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin uniquement.

De plus, avant l'instauration d'une biothérapie, des questions vous seront posées pour connaître vos antécédents, notamment de cancer, et éventuellement les antécédents de votre famille.

Pour les thérapies ciblées orales :

On dispose de peu de recul. Comme les biothérapies, elles vont être surveillées pour dépister tout risque jusqu'alors non connu. ■

EST-CE QUE JE PEUX ME FAIRE VACCINER ?

Il est **important de se faire vacciner mais pas n'importe quand**. Avant le démarrage de votre thérapie ciblée, vous avez été, ou vous allez faire un point sur vos vaccinations avec votre médecin spécialiste.

La vaccination stimule votre système immunitaire afin de créer une protection contre une infection donnée.

La thérapie ciblée modifie l'immunité et diminue vos défenses immunitaires ; c'est pourquoi certains vaccins vous sont **FORTEMENT recommandés** car ils permettent à votre organisme de savoir se défendre en cas de contact avec le virus ou la bactérie pouvant être à l'origine d'une infection sévère.

Ces vaccins recommandés sont les vaccins inactivés, c'est-à-dire que le microbe est complètement inactivé, il est donc inoffensif.



Vaccins du calendrier vaccinal pouvant être administrés pendant le traitement :

Ceux du calendrier vaccinal (il est très important que votre calendrier soit à jour) : **Diphtérie, Tétanos, Polio** par voie intramusculaire, **Coqueluche, Haemophilus B, Méningocoque C** (jusqu'à 24 ans), **Papillomavirus** (jusqu'à 19 ans), **Hépatite B et Pneumocoque**.

Vaccination annuelle recommandée : **Grippe**.



Certains vaccins vous sont formellement contre-indiqués une fois le traitement commencé :

C'est-à-dire qu'ils ne doivent pas vous être administrés, car ce sont des vaccins dits « **vivants-atténués** ». Cela signifie que dans ces vaccins,

le microbe est très affaibli, mais en cas d'injection chez une personne ayant des défenses immunitaires diminuées, ce microbe pourrait être à l'origine de la maladie contre laquelle on souhaiterait vous protéger.

Comme votre traitement par thérapie ciblée diminue votre système immunitaire, votre corps ne sera peut-être pas en mesure de répondre à cette agression.

Par mesure de précaution, et s'ils sont nécessaires, ces vaccins vous seront **prescrits et injectés avant le début de la thérapie ciblée** afin que vous puissiez être protégés à l'avenir contre cette maladie. Dans tous les cas, l'accord du médecin prescrivant la thérapie ciblée devra être obtenu pour injecter ces vaccins (si nécessaire) avant le début de la thérapie ciblée, car cela peut retarder voire contre indiquer le début de cette thérapie ciblée.



Vaccins contre-indiqués pendant le traitement :

- ROR (rougeole, oreillons, rubéole),
- Varicelle,
- Fièvre jaune (si destination dans pays à risque),
- BCG,
- Poliomyélite (orale) : pas d'indication chez l'adulte en France,
- Zona (un vaccin inactivé devrait être disponible prochainement).

Pour les femmes traitées par thérapie ciblée pendant la fin de leur grossesse :

Les vaccins vivants-atténués seront contre indiqués chez votre enfant pendant les premiers mois de sa vie. Ce délai sera fonction de la biothérapie administrée et de la date de la dernière injection avant la naissance. Les vaccinations ROR, et éventuellement le rotavirus ou le BCG, devront donc être décalées en fonction de l'avis de votre médecin spécialiste. ■

CHU de Lille 15

21/12/2018 16:33

OUBLI D'UNE PRISE, QUE DOIS-JE FAIRE ?

Pour les thérapies ciblées injectables :

Faites votre injection au moment où vous vous rendez compte de l'oubli et contactez votre médecin spécialiste pour qu'il vous indique quand faire l'injection suivante.

Pour les thérapies ciblées orales :

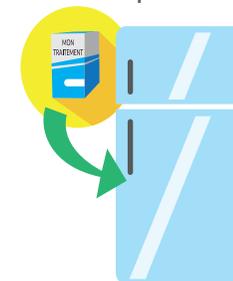
Cela dépend des médicaments. Il vous faudra donc regarder la conduite à tenir mentionnée dans la notice du médicament ou contacter votre médecin ou votre pharmacien. Mais en aucun cas il n'est recommandé de doubler la prise d'un médicament. ■

J'AI LAISSÉ MA BIOTHÉRAPIE HORS DU RÉFRIGÉRATEUR. QUE DOIS-JE FAIRE ?

Il est recommandé de remettre votre biothérapie au réfrigérateur, dans sa boîte d'origine, lorsque vous vous en rendez compte.

Ensuite consultez la notice. Des informations sur la conservation peuvent s'y trouver.

Enfin, vous devez vous renseigner auprès de votre pharmacien, votre infirmière ou votre médecin pour connaître la démarche à suivre et savoir si vous pouvez faire votre injection. ■



16 Vous et votre thérapie ciblée dans les maladies inflammatoires et dysimmunitaires.

Livret-Therapies-Cibles-MEP.indd 16

21/12/2018 16:33

J'AI UNE CHIRURGIE PRÉVUE, QUE DOIS JE FAIRE ?

Comme dit précédemment, votre thérapie ciblée peut augmenter le risque d'infection, ce que l'on veut éviter en cas d'intervention chirurgicale. Les chirurgies sont généralement programmées, dans ce cas, vous aurez le temps d'en discuter avec votre médecin spécialiste pour connaître la démarche à suivre en fonction de votre traitement.

Si c'est une **chirurgie d'urgence**, il est important de signaler votre traitement et d'en **parler à l'anesthésiste** afin qu'il puisse mettre en place les mesures adaptées.

Il est **indispensable d'avoir avec vous un document stipulant votre traitement par thérapie ciblée** (dans votre sac à main, dans votre portefeuille...). ■

JE VAIS CHEZ LE DENTISTE, QUE DOIS-JE FAIRE ?

Une bonne hygiène bucco-dentaire est importante pour éviter tout risque d'infection et un bilan annuel est fortement recommandé.

S'il y a la nécessité d'une **extraction dentaire**, d'un **détartrage** ou d'une **pose d'implants**, il est **important de dire à votre dentiste que vous êtes traité par thérapie ciblée**. ■



CHU de Lille 17

MES HABITUDES DE VIE VONT-ELLES CHANGER ?

Le but de ces traitements est de mener une vie normale. Cependant, certaines précautions s'imposent :

Votre entourage est malade ?

Si quelqu'un de votre entourage est malade (par exemple : rhume, grippe, gastro-entérite...), comme pour n'importe qui, **évités les contacts rapprochés, lavez-vous les mains régulièrement** ou utilisez une **solution hydro-alcoolique** pour éviter la transmission de l'infection.

Cas particulier :

Si vous êtes en contact avec quelqu'un présentant une **varicelle**, vous devrez contacter votre médecin spécialiste **au plus vite (dans les 24 heures)** pour en discuter et prendre les mesures adaptées, c'est-à-dire faire une prise de sang pour évaluer vos défenses immunitaires vis-à-vis de la varicelle et peut être vous faire administrer un traitement en urgence si besoin.

Habitude alimentaire :

Aucun régime alimentaire spécifique n'est recommandé avec ce traitement, juste une alimentation saine et équilibrée. ■



18 Vous et votre thérapie ciblée dans les maladies inflammatoires et dysimmunitaires.

ENVIE DE VOYAGER ?



Tout voyage se prépare :

Prévoyez assez tôt vos voyages afin de connaître les possibilités de traitements préventifs, notamment pour certaines infections tropicales, vaccination, une antibiothérapie de secours...

Contactez votre médecin afin de discuter des modalités de ce voyage concernant votre pathologie et son traitement.

Pendant combien de temps ?

Il est important que vous **prévoyiez assez de traitement** pour la durée totale de votre séjour. Il est même plus prudent d'emporter un peu plus de médicaments au cas où votre retour serait retardé.

Et assurez-vous que vous puissiez conserver votre traitement sur place, entre +2 et 8°C pour votre biothérapie.

..../



Vous prenez l'avion ?

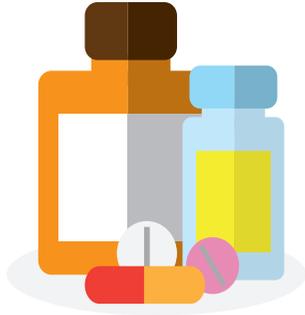
ATTENTION : vos médicaments doivent être conservés dans votre bagage à main ou dans un sac isotherme (si injection). Il vous sera demandé un certificat médical (en anglais, si vous partez à l'étranger).



AUTOMÉDICATION (= MÉDICAMENTS SANS ORDONNANCE)

Il est important de faire le point avec les professionnels de santé (médecin, pharmacien) sur les différents médicaments autorisés pour vous.

Si vous avez des doutes, n'hésitez pas à prendre contact avec eux.



Attention : lorsque vous allez chercher un médicament sans ordonnance dans une pharmacie de ville, pensez à parler de votre traitement habituel pour que le traitement conseillé par la pharmacie, vous convienne au mieux. L'ouverture d'un dossier pharmaceutique auprès de votre pharmacien d'officine contribue à sécuriser les dispensations de médicaments, parlez-en à votre pharmacien. ■

QUE FAIRE SI JE SOUHAITE AVOIR UN ENFANT ?

Il est recommandé d'utiliser un moyen de contraception lorsque l'on est traité par thérapie ciblée.

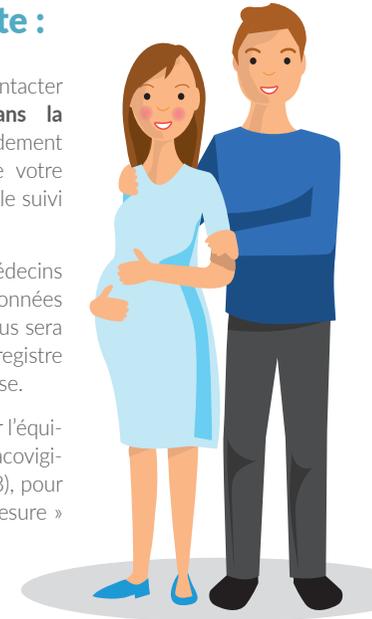
Que vous soyez un homme ou une femme, **il est indispensable de parler avec votre médecin spécialiste de votre désir d'enfant** afin que tout se passe au mieux car une adaptation de votre traitement peut se discuter.

Si vous êtes enceinte :

Vous devez obligatoirement contacter votre médecin spécialiste **dans la semaine**, afin d'être vue rapidement pour éventuelle réévaluation de votre traitement et de mettre en place le suivi régulier de votre grossesse.

Pour votre prise en charge, les médecins s'appuieront notamment sur les données du « CRAT » et pour le suivi, il vous sera peut être proposé d'intégrer un registre national de suivi de votre grossesse.

Vous pouvez également contacter l'équipe du centre régional de pharmacovigilance de Lille (au 03 20 96 18 18), pour obtenir des informations « sur mesure » en rapport avec votre situation. ■



L'ACTIVITÉ PHYSIQUE ET MA BIOTHÉRAPIE

Il n'y a pas de contre indication à pratiquer une activité physique adaptée à vos besoins.

IL EST MÊME RECOMMANDÉ DE PRATIQUER UNE ACTIVITÉ PHYSIQUE RÉGULIÈRE TELLE QUE LA MARCHÉ, LA NATATION, LE VÉLO...

N'hésitez pas à demander conseil à votre médecin ou votre kinésithérapeute pour qu'ils vous conseillent sur les activités adaptées. ■



CHU de Lille 23

21/12/2018 16:33

GESTION DES DÉCHETS

Que votre biothérapie soit en stylo injecteur ou en seringue, vous devrez jeter les stylos, aiguilles et seringues **dans une poubelle adaptée** et non pas dans votre poubelle de déchets ménagers.

Ces poubelles sont des collecteurs spécifiques appelés poubelles « **DASTRI** ». Ce sont des poubelles jaunes avec des couvercles verts qui suivent un processus de destruction particulier afin d'éviter les contaminations.

Vous pouvez vous les procurer **gratuitement** auprès de **votre pharmacien**, sur présentation de votre ordonnance.

Une fois pleine, il existe plusieurs filières d'élimination comme des bornes de collecte dans les déchetteries ou certains établissements de santé.



Vous retrouverez les points de collecte sur : <https://www.dastri.fr>

Un délai d'approvisionnement étant nécessaire, n'hésitez pas à prévenir votre pharmacie que votre poubelle est bientôt pleine. ■

24 Vous et votre thérapie ciblée dans les maladies inflammatoires et dysimmunitaires.

Livret-Therapies-Ciblees-MEP.indd 24

21/12/2018 16:34

QU'EST CE QU'UN BIOSIMILAIRE ?

Comme son nom l'indique, un biosimilaire est un **médicament biologiquement similaire** d'un biomédicament (qu'on nomme alors biomédicament princeps parce qu'il a été le premier commercialisé).

Il s'agit de la **même molécule**, produite par un laboratoire différent du laboratoire initial.

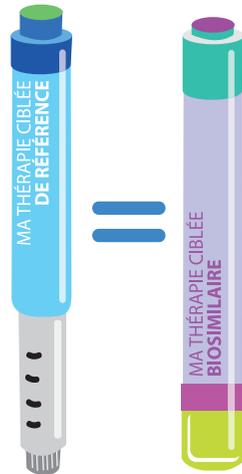
En quelque sorte c'est « **un frère jumeau** » ou « **double** » du médicament princeps, qui peut être commercialisé après au moins 10 ans de commercialisation du princeps.

Des biosimilaires ne sont donc pas disponibles pour toute les biothérapies prescrites.

Pour la commercialisation d'un biosimilaire, le laboratoire pharmaceutique doit réaliser des études chez l'humain démontrant **la même efficacité, la même tolérance et la même sécurité que le biomédicament princeps**.

Pour le patient, la prescription ne change pas, il recevra bien la molécule habituelle.

Pour la sécurité sociale, l'avantage des biosimilaires est qu'ils sont vendus moins cher par les laboratoires pour **une efficacité identique**. Les biothérapies étant des médicaments coûteux, les économies réalisées par l'utilisation des biosimilaires sont importantes.



../..

À l'initiation du traitement :

- Votre médecin spécialiste va vous prescrire un biosimilaire.
- Dans le cas contraire, votre pharmacien peut être amené à vous proposer un biosimilaire si le médecin n'a pas noté sur l'ordonnance la mention « non substituable » et en informera votre médecin.

Si vous êtes déjà traité par biothérapie, en cours de traitement :

Votre médecin spécialiste va vous prescrire votre biothérapie habituelle et peut être amené à vous proposer la prescription d'un biosimilaire.

Cela s'appelle **l'interchangeabilité**. N'hésitez pas à en parler avec votre médecin spécialiste ou avec votre pharmacien.

Et sachez que de nombreuses **études internationales** ont démontré que l'administration d'un **biosimilaire ne modifie pas l'efficacité du traitement**. ■



CONTACTS UTILES AU CHU DE LILLE

- **Votre service de soins habituel**

- **Le FHU IMMINEnt** : c'est un groupe constitué de professionnels de santé (médecins, pharmaciens, infirmiers...) qui travaillent sur les maladies inflammatoires et dysimmunitaires.



Il a pour objectif d'améliorer la recherche, le soin, l'enseignement et l'éducation thérapeutique des patients dans le domaine des maladies inflammatoires et dysimmunitaires. Vous trouverez des informations sur le lien Web : <http://www.fhu-imminent.org/>

- **Le centre régional de pharmacovigilance de Lille** qui a pour missions de répondre à vos éventuelles questions concernant vos médicaments, leur utilisation dans des situations particulières (grossesse notamment), leurs effets indésirables, ... et d'enregistrer les déclarations d'événements indésirables faites par les médecins ou par vous même : <http://pharmacovigilance-npdc.fr/>

ASSOCIATIONS DE PATIENTS

De nombreuses associations ont été créées afin de faciliter les échanges et d'apporter des réponses à vos questions.

Voici un lien internet qui recense un grand nombre d'associations :

http://www.fhu-imminent.org/?page_id=37

Les biothérapies et vous

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.

***Obligatoire**

1. Je suis : *

Une seule réponse possible.

- Un homme
 Une femme

2. En parallèle de vos études de pharmacie, avez-vous travaillé en officine (hors stage) ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non

J) Le bon usage et votre pratique

3. 1) En tant qu'étudiant de fin de parcours des études pharmaceutiques officielles, vous sentez-vous à l'aise avec les biothérapies ? *

Une seule réponse possible.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Pas du tout	<input type="radio"/>	Totalement								

4. 2) Quelles biothérapies anti-inflammatoires sont disponibles à l'officine ? *

Plusieurs réponses possibles.

- Cimzia
 Cosentyx
 Enbrel
 Humira
 Inflectra
 Remicade
 Simponi
 Stelara

5. 3) Pouvez-vous répondre aux questions sur les biothérapies en rapport avec les situations suivantes ?

Une seule réponse possible par ligne.

	Pas du tout	Pas suffisamment	Suffisamment	Totalement
Les voyages	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
La vaccination	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
La grossesse	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Les infections	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
La conservation	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Le soleil	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
La tolérance	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Les modalités d'injection	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Les effets indésirables	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Le cancer	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

6. 4) Avez-vous déjà délivré une biothérapie ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non
 Je ne sais pas

7. Si oui, la(les)quelle(s) ? *

8. 5) Vos patients vous ont-ils posé des questions en rapport avec ces médicaments ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non

9. Pensez-vous avoir su y répondre ? *

Une seule réponse possible.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Pas du tout	<input type="radio"/>	Totalement								

10. 6) Rappelez-vous à vos patients le bon usage des biothérapies ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non

11. 7) Pensez-vous maîtriser les conditions de conservation des biothérapies ? *

Une seule réponse possible.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Pas du tout	<input type="radio"/>	Totalement								

12. 8) Selon vous, quelles vaccinations peuvent être proposées chez un patient sous biothérapie anti-inflammatoire ?

Plusieurs réponses possibles.

- Vaccination anti-grippale
 Vaccination contre la rougeole/orillons/rubéole
 Vaccination contre la fièvre jaune
 Rappel avec le vaccin diphtérie/tétanos/polioomyélite

13. 9) Pensez-vous qu'il est nécessaire de connaître le mode d'action des biothérapies pour les délivrer ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non

14. 10) Dirigez-vous que les enseignements sur les biothérapies au cours de votre cursus sont adaptés à la pratique officinale ?

Une seule réponse possible.

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Pas du tout	<input type="radio"/>										
Totalement											

15. Que proposeriez-vous pour améliorer votre formation ?

II) Etat des lieux de vos connaissances

MICI : Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin / MIC : maladie de Crohn / RCH : rectocolite hémorragique / PR : polyarthrite rhumatoïde / SEP : sclérose en plaques

1) Selon vous, pour quelle(s) indication(s) ces molécules peuvent-elles être prescrites ?

16. Casemylx (Secukinumab) *

Plusieurs réponses possibles.

- MICI (MIC + RCH)
 PR
 Psoriasis
 SEP
 Je ne sais pas

17. Entrel (Etanercept) *

Plusieurs réponses possibles.

- MICI (MIC + RCH)
 PR
 Psoriasis
 SEP
 Je ne sais pas

18. Humira (Adalimumab) *

Plusieurs réponses possibles.

- MICI (MIC + RCH)
 PR
 Psoriasis
 SEP
 Je ne sais pas

19. Inflectra (Infliximab) *

Plusieurs réponses possibles.

- MICI (MIC + RCH)
 PR
 Psoriasis
 SEP
 Je ne sais pas

20. Simponi (Golimumab) *

Plusieurs réponses possibles.

- MICI (MIC + RCH)
 PR
 Psoriasis
 SEP
 Je ne sais pas

21. Stelara (Ustekinumab) *

Plusieurs réponses possibles.

- MICI (MIC + RCH)
 PR
 Psoriasis
 SEP
 Je ne sais pas

22. 2) Selon vous, quelle est la cible des biotérapies suivantes ? *
Une seule réponse possible par ligne.

	TNF	IL-17	IL-12/IL-23	Je ne sais pas
Ceserlyx (Secukinumab)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Enbrel (Etanercept)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Humira (Adalimumab)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Inflectra (Infliximab)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Simpsoni (Golimumab)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Stelara (Ustekinumab)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Formé par
 Google Forms

Annexe 3 :



Conseils Biothérapies injectables À l'officine

Mode d'action

Régulateur du système immunitaire
pour diminuer l'inflammation

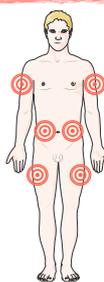
Conservation

Au milieu du
réfrigérateur
(Entre +2 et +8°C)



Conseils pour l'injection

- ✓ Sortir du frigo 30mn avant injection
- ✓ Appliquer une poche de glace avant injection
- ✓ Varier les zones d'injection
- ✓ Choisir une zone saine et la désinfecter
- ✓ Ne pas masser après injection



Suivi 1x/an

- Spécialiste
- Dermato
- Dentiste

Vaccins CI

ROR (Priorix®)
Varicelle (Varilrix®, Varivax®)
Fièvre jaune
BCG
Zona (Zostavax®)



Risque infectieux

Se tenir à l'écart des personnes malades (varicelle +++)
Consulter si:

- ✗ Fièvre >38°C
- ✗ Toux, crachats, rhume
- ✗ Syndrome pseudo-grippal
- ✗ Infection urinaire
- ✗ Plaie/bouton infecté



En cas d'oubli

Réaliser l'injection de suite et contacter le prescripteur pour savoir quand faire la suivante.
Penser à mettre un rappel dans son téléphone ou sur le calendrier pour ne plus l'oublier.

A emporter en voyage

Un sac isotherme
L'ordonnance
Un certificat médical en anglais
Les coordonnées du spécialiste
Le nécessaire d'injection
Le ttt pour toute la durée du voyage



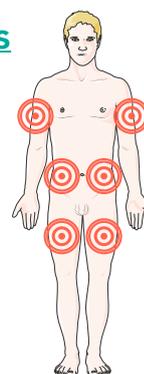
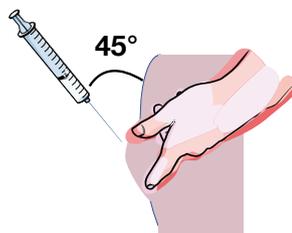
Grossesse

Contraception recommandée
Parler au spécialiste d'un désir d'enfant.
Si grossesse au cours du ttt, prévenir le spécialiste et appeler CRPV si nécessaire



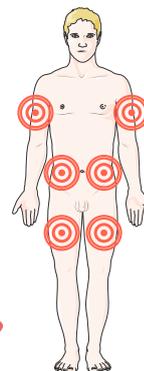
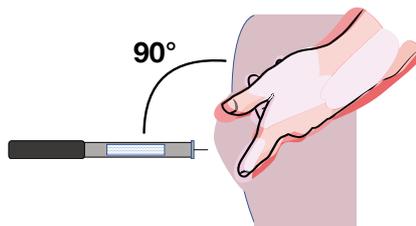
Méthode d'injection biothérapies seringues

- ✓ Choisir une zone saine éloignée de 5cm de l'injection précédente
- ✓ Désinfecter à l'aide d'un antiseptique local et laisser sécher
- ✓ Déboucher la seringue
- ✓ Pincer la peau de la zone sélectionnée
- ✓ Incliner la seringue à 45° de la peau
- ✓ Insérer l'aiguille d'un geste rapide
- ✓ Vider la seringue **DOUCEMENT** jusqu'au bout
- ✓ Compter 10 secondes avant de retirer l'aiguille d'un geste rapide
- ✓ Appliquer un pansement ou maintenir une compresse quelques minutes
- ✓ Ne pas masser la zone
- ✓ Utiliser un container DASRI jaune pour jeter l'aiguille usagée



Méthode d'injection biothérapies stylos

- ✓ Choisir une zone saine éloignée de 5cm de l'injection précédente
- ✓ Désinfecter à l'aide d'un antiseptique local et laisser sécher
- ✓ Déboucher le stylo
- ✓ Pincer la peau de la zone sélectionnée
- ✓ Incliner le stylo à 90° de la peau
- ✓ Insérer l'aiguille d'un geste rapide
- ✓ Appuyer sur le bouton poussoir à fond
- ✓ Compter 10 secondes avant de retirer l'aiguille d'un geste rapide
- ✓ Appliquer un pansement ou maintenir une compresse quelques minutes
- ✓ Ne pas masser la zone
- ✓ Utiliser un container DASRI jaune pour jeter l'aiguille usagée



Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2019/2020

Nom : ROBILLARD
Prénom : Clémence

Titre de la thèse : Les biothérapies anti-inflammatoires disponibles à l'officine : niveau de connaissances des étudiants de 6^{ème} année de pharmacie.

Mots-clés : Biothérapies anti-inflammatoires, officine, connaissances des étudiants, anti-TNF

Résumé :

Les biothérapies sont en plein essor et arrivent de plus en plus dans le quotidien du pharmacien d'officine.

Les enjeux sont donc multiples pour les pharmaciens et il apparaît nécessaire que leurs connaissances soient suffisantes pour remplir leur rôle d'intermédiaire avec l'hôpital.

A l'aide d'une étude par un questionnaire rempli par des étudiants en 6^{ème} année de pharmacie d'officine, un état des lieux de leurs connaissances a été réalisé afin de proposer l'évolution de l'enseignement à la faculté ainsi que des outils pour la pratique officinale.

Membres du jury :

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

Conseiller de thèse : M. Christophe Carnoy,
Maître de conférences en immunologie, Université de Lille

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

Membre(s) extérieur(s) : Mme Chloé Rousselière,
Pharmacien hospitalier, CHU Lille