

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

**Soutenue publiquement le 4 mai 2022
Par Mme Alice SILVIN**

**ÉLABORATION D'OUTILS D'AIDE À LA DISPENSATION DES
BIOMÉDICAMENTS IMMUNOLOGIQUES POUR LE PHARMACIEN D'OFFICINE**

Membres du jury :

Président : Mr HERMANN Emmanuel, Maître de conférences en immunologie,
Université de Lille

Directeur, conseiller de thèse : Pr CARNOY Christophe, Professeur Universitaire
en immunologie, Université de Lille

Membre(s) extérieur(s) : Dr CREMERS Laurence, Pharmacien titulaire d'officine
Dr ROBILLARD Clémence, Pharmacien adjoint d'officine

Faculté de Pharmacie de Lille
3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille
03 20 96 40 40
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens
Vice-président Ressources humaines
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Etienne PEYRAT
Christel BEAUCOURT
Olivier COLOT
Kathleen O'CONNOR
Jérôme FONCEL
Marie-Dominique SAVINA

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen
Vice-Doyen Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoires-Partenariats
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen International et Communication
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Guillaume PENEL
Éric BOULANGER
Damien CUNY
Sébastien D'HARANCY
Hervé HUBERT
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Claire PINÇON
Vincent SOBANSKI
Dorian QUINZAIN

Faculté de Pharmacie

Doyen
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études
Assesseur aux Ressources et Personnels
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté
Responsable des Services
Représentant étudiant

Delphine ALLORGE
Benjamin BERTIN
Stéphanie DELBAERE
Anne GARAT
Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86

M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80

Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82
-----	------	-----------------	---------------------------	----

Maitres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87

M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85

M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière

Faculté de Pharmacie de Lille

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

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

REMERCIEMENTS

« Ces pages sont le résultat de quelques mois de recherches et nous sommes redevables d'aides et d'encouragements multiples et variés à de nombreuses personnes, proches par des liens familiaux ou amicaux. Qu'elles trouvent ici l'expression de notre profonde gratitude »

À Monsieur Emmanuel Hermann,
Qui me fait l'honneur de présider ce jury, merci de nous faire partager à travers vos enseignements votre passion pour l'immunologie ;

Au Professeur Christophe Carnoy,
Qui m'a accompagnée tout au long de la rédaction de cette thèse, merci pour vos conseils, votre pédagogie et nos échanges qui furent toujours très enrichissants ;

À Madame et Monsieur Cremers,
Qui, en plus de faire partie de mon jury, m'ont réservé un formidable accueil au sein de leur officine durant mon stage. Merci de me transmettre votre métier au quotidien avec tant de bienveillance ;

À Clémence Robillard,
Dont la thèse fut le point de départ de mon travail, merci de faire partie de ce jury ;

Aux équipes des deux pharmacies ayant participé à l'élaboration des fiches,
Merci d'avoir pris le temps de me faire vos retours et votre implication dans mon projet ;

À ma famille et mes amis,
Merci infiniment pour votre soutien et tout ce que vous m'apportez chaque jour ;

À toutes les personnes avec qui j'ai eu la chance de travailler,
Vous avez contribué à ma formation et au pharmacien que je deviens aujourd'hui.

TABLES DES MATIÈRES

LISTE DES ABRÉVIATIONS	15
INTRODUCTION	16
I. BASES IMMUNOLOGIQUES DES BIOMÉDICAMENTS	17
A. QU'EST-CE QU'UN BIOMÉDICAMENT IMMUNOLOGIQUE ?	17
1. Définition	17
2. Notions d'anticorps monoclonal et de protéine de fusion.....	19
3. Structure générale des anticorps	20
B. ASPECTS PRATIQUES DES BIOMÉDICAMENTS IMMUNOLOGIQUES	21
1. Cibles et indications des AcM thérapeutiques disponibles à l'officine	21
2. Modes de production.....	25
3. Notion de biosimilaire.....	28
II. LA DISPENSATION, UN ACTE PHARMACEUTIQUE GLOBAL.....	30
A. DEFINITION ET ASPECTS REGLEMENTAIRES	30
B. REMUNERATION ASSOCIEE	32
III. CONSTATS ET ENJEUX	33
A. CONSTATS.....	33
1. À l'échelle mondiale	33
2. Étude de cas en métropole lilloise	35
3. État des lieux des connaissances en officine.....	37
4. Outils actuellement à disposition.....	40
B. ENJEUX	46
1. Autonomisation des patients	46
2. Coûts.....	48
3. Renforcer le rôle du pharmacien comme professionnel de santé.....	51
4. Contraintes.....	51
IV. SOLUTIONS APPORTÉES	53
A. CONSTRUCTION DU PROJET	53
1. Contexte.....	53
2. Choix des spécialités	53
3. Cahier des charges	55
4. Conception des fiches.....	57
B. RESULTATS	59
C. DIFFUSION.....	68
1. Problématique.....	68
2. Plateforme Acthera	69
3. Limites.....	69
CONCLUSION.....	71
BIBLIOGRAPHIE	72
LISTE DES ANNEXES	76
ANNEXES.....	77

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AA : Acide Aminé
Ac : Anticorps
AcM : Anticorps monoclonal
Ag : Antigène
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ARS : Agence Régionale de Santé
CDR : Complementarity Determining Region
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CNOP : Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens
CRAT : Centre de Référence sur les Agents Tératogènes
CRI : Club Rhumatismes et Inflammations
CSP : Code de la Santé Publique
EMA : European Medicines Agency
Fab : Fragment antigen binding
Fc : Fragment cristallisable (ou fragment constant)
FDA : Food and Drug Administration
GETAID : Groupe d'Étude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du tube Digestif
Ig : Immunoglobuline
IL : Interleukine
IM : Intra-musculaire
IV : Intra-veineuse
LcB : Lymphocyte B
MICI : Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin
OMEDIT : Observatoire des Médicaments, Dispositifs médicaux et Innovations Thérapeutiques
PAR : Polyarthrite Rhumatoïde
QALY : Quality-Adjusted Life Years
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
RIC : Rhumatismes Inflammatoires Chroniques
SFR : Société Française de Rhumatologie
SC : Sous-cutanée
TROD : Test Rapide d'Orientation Diagnostique

INTRODUCTION

Les biomédicaments immunologiques sont, avec les anticancéreux, les médicaments qui connaissent l'essor le plus important ces dernières années. Ils sont indiqués dans le traitement de pathologies à forte prévalence : principalement en oncologie et contre les maladies inflammatoires.

Autrefois exclusivement réservés à l'usage hospitalier, les anticorps monoclonaux se sont, à partir du milieu des années 2000, progressivement retrouvés dans les pharmacies d'officine. Aujourd'hui, leur présence au comptoir est de plus en plus fréquente.

La dispensation de ces nouveaux médicaments complexes auprès des patients requiert des connaissances particulières afin de pouvoir leur prodiguer les conseils nécessaires au bon usage de leur traitement.

Ce travail s'inscrit dans la continuité des thèses de Margaux Fontaine (1) et Clémence Robillard (2), qui ont évalué les connaissances des actuels et futurs pharmaciens officinaux en matière de biothérapies anti-inflammatoires. Elles ont toutes deux fait part d'un réel manque d'information des professionnels de santé à ce sujet.

La présente thèse constitue un élément de réponse aux constats qu'elles ont établi. En s'appuyant sur le travail préliminaire effectué par Sorène Wintenberger au cours de sa thèse (3), elle a pour but d'apporter des outils ergonomiques et adaptés à la pratique officinale actuelle, afin d'accompagner au mieux les pharmaciens dans la dispensation de ces nouveaux médicaments.

I. BASES IMMUNOLOGIQUES DES BIOMÉDICAMENTS

A. Qu'est-ce qu'un biomédicament immunologique ?

1. Définition

Un biomédicament, du grec ancien *bíos*, qui signifie « vie », est un médicament dont la substance active est une macromolécule produite par le vivant.

Ainsi, au niveau légal, le Code de la Santé Publique (CSP) définit le biomédicament dans son article L5121-1 de la manière suivante : « On entend par [...] médicament biologique, tout médicament dont la substance active est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite et dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison d'essais physiques, chimiques et biologiques ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle » (4).

Un biomédicament diffère donc d'un médicament classique par son mode de production.

Toutefois, les produits biologiques représentent une vaste quantité de produits pharmaceutiques. Au sein de cette grande famille coexistent différentes catégories (figure 1).

Celle qui va nous intéresser particulièrement est constituée des anticorps monoclonaux (AcM), ainsi que certaines protéines de fusion.

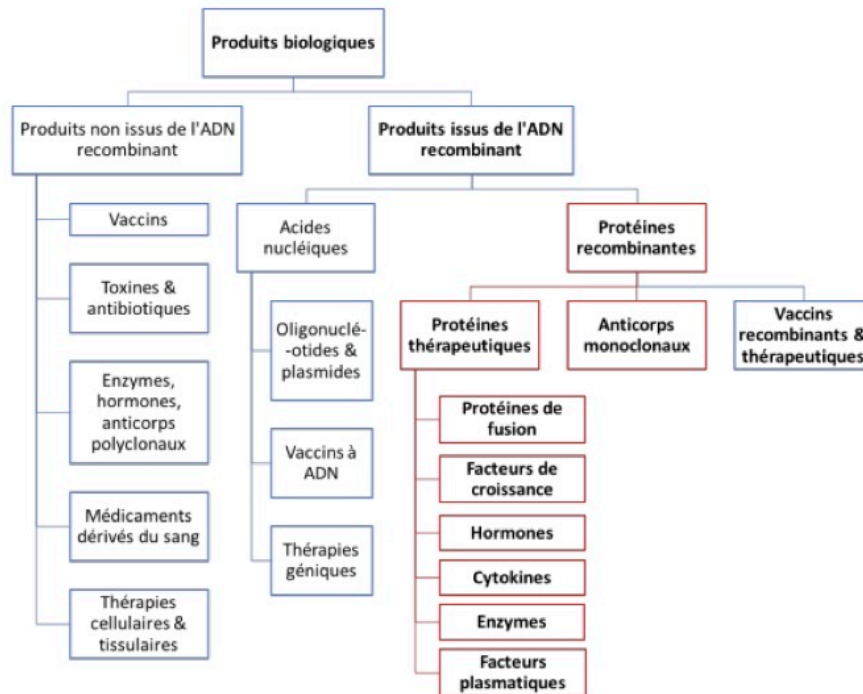


Figure 1 : Les différentes catégories de produits biologiques

Parfois, suite à des mécanismes physiopathologiques encore partiellement inconnus à ce jour, le système de reconnaissance du corps humain peut confondre les éléments du soi et du non-soi. Ces dysfonctionnements sont à l'origine de maladies à composante immunitaire : maladies auto-immunes et pathologies inflammatoires chroniques.

C'est notamment dans ce type de pathologies que l'on va recourir à des traitements mettant en jeu des biomédicaments immunologiques. Parmi ces maladies nous pouvons citer : les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), le psoriasis, la spondylarthrite ankylosante et la polyarthrite rhumatoïde.

Cependant, les pathologies à composante inflammatoire ne constituent pas l'unique champ d'application des biomédicaments immunologiques. En effet, ceux-ci sont également employés dans d'autres disciplines médicales : oncologie, hématologie, ophtalmologie, allergologie, etc...

2. Notions d'anticorps monoclonal et de protéine de fusion

Les anticorps (Ac) appartiennent à la famille des glycoprotéines. Ils forment plus précisément, avec leurs récepteurs correspondants, la famille des immunoglobulines (Ig). Ces protéines plasmatiques ont en commun une structure tertiaire caractéristique, on parle alors de domaine Ig. Les immunoglobulines sont impliquées dans les phénomènes d'interaction entre les cellules, ainsi qu'entre les cellules et la matrice extracellulaire. Les anticorps constituent l'immunoglobuline principale contenue dans le sang.

Les anticorps sont donc des protéines spécifiques utilisées par le système immunitaire afin de détecter et neutraliser les agents extérieurs qui pénètrent dans l'organisme. Ils sont produits et sécrétés par les plasmocytes, des cellules spécialisées dérivant des lymphocytes B (LcB).

On parle d'anticorps monoclonaux lorsque ceux-ci sont issus d'une même lignée de plasmocytes. Ce sont ainsi des clones reconnaissant le même épitope d'un antigène (Ag), produits de façon artificielle et sélectionnés par des processus chimiques.

Les anticorps monoclonaux ne peuvent donc reconnaître qu'un seul type d'épitope sur un antigène. Ils s'opposent de cette manière aux anticorps polyclonaux, sécrétés par des clones de plasmocytes différents qui sont un mélange d'anticorps reconnaissant différents épitopes sur un antigène donné. Ces derniers sont le résultat du processus naturel d'immunisation d'un animal ou d'un sujet humain.

Les anticorps polyclonaux possèdent cependant l'inconvénient d'engendrer des réactions croisées avec d'autres antigènes proches. C'est pourquoi les AcM ont été préférés en thérapeutique. En revanche, on a toujours recours aux Ac polyclonaux en laboratoire, dans les techniques d'agglutination ou d'immunoprécipitation (5).

Les protéines de fusion sont quant à elles des protéines recombinantes dérivées de la structure des anticorps. Elles sont obtenues par génie génétique, avec pour objectif de mimer un mécanisme de régulation physiologique.

Elles associent, d'une part, une portion moléculaire ayant des capacités de liaison à une cible, mais n'ayant pas de structure immunoglobulinique (par exemple le domaine extracellulaire d'un récepteur de cytokine (TNFR2 pour étanercept)) ; et d'autre part, la partie Fc (Fragment cristallisable) d'Ig (6).

3. Structure générale des anticorps

Les anticorps possèdent une structure dite en forme de « Y ». Cette structure hétérodimérique est constituée de deux chaînes lourdes (H pour *Heavy*) et deux chaînes légères (L pour *Light*) identiques deux à deux. Ces deux parties sont reliées entre-elles par des ponts disulfures (figure 2).

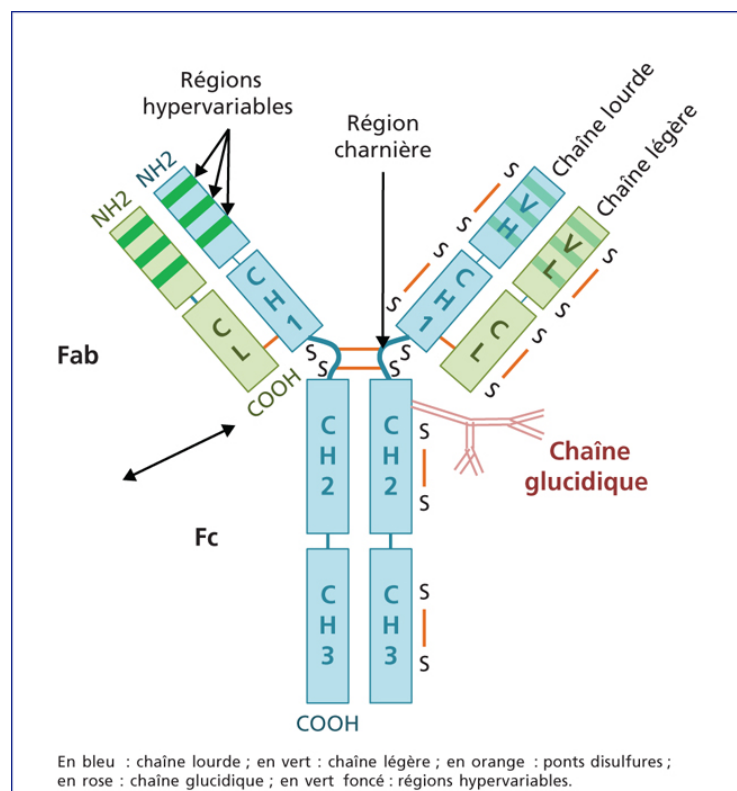


Figure 2 : Structure d'un anticorps monoclonal (7)

Il existe 5 types de chaînes lourdes différentes : μ , γ , α , δ et ϵ , qui définissent chacun un isotype d'Ig : IgM, IgG, IgA, IgD et IgE. Les types de chaînes légères, sont quant à eux au nombre de 2 : κ et λ .

Les chaînes constituant l'anticorps sont divisées en deux régions : une région constante et une région variable, chacune subdivisée en domaines comportant une centaine d'acides aminés (AA).

La région variable, située dans la partie N-terminale de l'anticorps, est celle qui est impliquée dans la reconnaissance de l'antigène par l'anticorps. Elle est constituée à la fois d'un domaine appartenant à la chaîne lourde (domaine V_H) et d'un autre appartenant à la chaîne légère (domaine V_L).

Au sein même de cette partie variable, existent plusieurs régions dites hypervariables, appelées CDR (*Complementarity Determining Region*). Les CDR s'organisent dans l'espace sous la forme de boucles tridimensionnelles qui vont venir former un motif spécifique appelé paratope. Le paratope est donc la partie qui reconnaît et se lie à l'épitope de l'antigène donné. Selon la spécificité de cette liaison, un anticorps peut se lier à un antigène unique ou à plusieurs antigènes si leurs épitopes ont une structure proche (8,9).

L'anticorps est composé de deux parties : le fragment Fab (*Fragment antigen binding*) et Fc. Le fragment Fc possède un rôle majeur car il est à l'origine des différentes fonctions effectrices de l'anticorps.

En raison de leur structure et de leur nature protéique, les AcM ne peuvent être administrés par voie orale à l'instar des médicaments de synthèse chimique. C'est pourquoi les biomédicaments immunologiques se présentent sous forme injectable. Ils sont administrés le plus couramment par voie intra-veineuse (IV). Mais d'autres molécules ont reçu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour la voie sous-cutanée (SC) ou intra-musculaire (IM) (10).

B. Aspects pratiques des biomédicaments immunologiques

1. Cibles et indications des AcM thérapeutiques disponibles à l'officine

Les cibles des AcM thérapeutiques ainsi que de leurs dérivés disponibles à l'officine sont variées et de natures différentes (tableau 1).

Tableau 1 : Les biomédicaments immunologiques disponibles à l'officine en 2022, cibles et indications associées

Molécule	Spécialité	Indications
Anti TNFα		
Adalimumab	Humira®	PR, SpA, RP, Pso, HS, MC, RCH, uvéite, AJI
	Amgevita®	
	Amsparity®	
	Hulio®	
	Hyrimoz®	
	Idacio®	
	Imraldi®	
Étanercept	Yuflyma®	PR, AJI, RP, SA, Pso
	Enbrel®	
	Benepali®	
	Erelzi®	
Certolizumab pegol	Nepexto®	PR, AJI, RP, SA, Pso
Infliximab	Cimzia®	PR, MC, RCH, SA, RP, Pso
Golimumab	Remsima®	PR, SA, RP
	Simponi®	
Anti IL-1		
Anakinra	Kineret®	PR, Sd fièvre périodique auto-inflammatoire, FMF, AJI, MSA
Canakinumab	Ilaris®	Sd fièvre périodique auto-inflammatoire, CAPS, TRAPS, HIDS, MKD, FMF, MSA, AJI, arthrite goutteuse
IL-12/IL-23		
Ustékinumab	Stelara®	Pso, RP, MC, RCH
IL-23		
Guselkumab	Tremfya®	Pso, RP
Risankizumab	Skyrizi®	Pso
Tildrakizumab	Ilumetri®	Pso
CD20		
Ofatumumab	Kesimpta®	LLC
CD80/CD86		
Abatacept	Orencia®	PR, ACJP, RP
BLYS		
Belimumab	Benlysta®	LS
CGRP		
Galcanezumab	Emgality®	Prophylaxie migraine (>4j/mois)
Fremanezumab	Ajovy®	
RANK-L		
Denosumab	Prolia®	Ostéoporose post-ménopausique, perte osseuse après ablation prostate ou ttt par corticoïdes
	Xgeva®	Prévention des complications chez patients ayant des métastases osseuses

Molécule	Spécialité	Indications
FGF23		
Burosumab	Crysvita®	Hypophosphatémie liée à l'X
VEGF		
Ranibizumab	Lucentis®	DMLA, NVC, OMD, OBVR, OVCR
Aflibercept	Eylea®	DMLA, NVC, OMD, OBVR, OVCR
PCSK9		
Alirocumab	Praluent®	Hypercholestérolémie primaire, dyslipidémie mixte, hypercholestérolémie familiale
Evelocumab	Repatha®	
IL-6R		
Sarilumab	Kevzara®	PR
Tocilizumab	Roactemra®	PR, AJI
IL-17		
Secukinumab	Cosentyx®	Pso, RP, SpA
Ixékizumab	Taltz®	
IL-17R		
Brodalumab	Kyntheum®	Pso
IL-4Ra		
Dupilumab	Dupixent®	DA, asthme
IL-5		
Mepolizumab	Nucala®	Asthme sévère
IL-5R		
Benralizumab	Fasenra®	Asthme sévère
IgE		
Omalizumab	Xolair®	Asthme allergique, polypose naso-sinusienne, urticaire chronique spontanée
Intégrine $\alpha4\beta7$		
Vedolizumab	Entyvio®	RCH, MC
Facteur IXa et facteur X		
Emicizumab	Hemlibra®	Prévention des épisodes hémorragiques chez les patients hémophiles
Kallikréine plasmatique		
Lanadélumab	Takhzyro®	Prévention des crises d'angio-œdème héréditaire

ACJP = Arthrite Chronique Juvénile Polyarticulaire

AJI = Arthrite Juvénile Idiopathique

CAPS = Syndrome Périodique Associé à la Cryopyrine

DA = Dermatite Atopique

DMLA = Dégénérescence Maculaire Liée à l'Âge

FMF = Fièvre Méditerranéenne Familiale

HIDS = Syndrome de l'HyperImmunoglobulinémie D

HS = Hidrosadénite Suppurée (Maladie de Verneuil)
LLC = Leucémie Lymphoïde Chronique
LS = Lupus Systémique
MC = Maladie de Crohn
MKD = Déficit en Mévalonate Kinase
MSA = Maladie de Still de l'Adulte
NVC = Néovascularisation choroïdienne
OBCR = Œdème maculaire secondaire à une occlusion de la veine centrale de la rétine
OBVR = Œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne
OMD = Œdème Maculaire Diabétique
PR = Polyarthrite Rhumatoïde
Pso = Psoriasis
RCH = Rectocolite Hémorragique
RP = Rhumatisme Psoriasique
SA = Spondylarthrite Ankylosante
Sd = Syndrome
SpA = Spondylarthrite Axiale
TRAPS = Syndrome périodique associé au récepteur du facteur de nécrose tumorale
Ttt = Traitement

Les AcM neutralisent un antigène particulier, qui peut être soit soluble, soit membranaire.

Parmi les antigènes solubles, on retrouve :

- Les cytokines : $TNF\alpha$ (*Tumor Necrosis Factor α*), interleukines (IL), RANK-L ;
- Les IgE : impliquées dans les réactions allergiques (11) ;
- Les facteurs de croissance, comme le VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*).

L'anticorps neutralisant a pour effet, en se fixant à l'antigène soluble, de bloquer son activité biologique. L'antigène ne pourra donc plus se fixer sur son récepteur spécifique, ce qui aura pour conséquence de bloquer la voie de signalisation cellulaire associée (12).

D'autre part, on retrouve au sein des antigènes membranaires :

- Les récepteurs aux cytokines ;
- Les intégrines ;
- Les protéines transmembranaires de type marqueurs de surface, aussi appelés clusters de différenciation (CD).

D'autres cibles sont possibles, mais il s'agit de biomédicaments qui ne sont pas disponibles à l'officine. Ce sont principalement des anticorps monoclonaux utilisés en oncologie comme thérapies ciblées (13). Parmi elles, nous pouvons citer : les récepteurs aux facteurs de croissance (VEGF, HER-2, etc...), les molécules d'adhérence (Ep-CAM), les points de contrôle immunologiques (*immune check-points*). Il est également possible de cibler directement certains virus ou toxines, une fraction spécifique du complément, ou des médicaments (l'AcM aura alors un rôle d'antidote en cas d'intoxication par ce principe actif).

2. Modes de production

À l'inverse des médicaments de synthèse chimique, les biomédicaments immunologiques sont de très grosses molécules aux structures complexes et hétérogènes. En découle un procédé de fabrication difficile qui fait appel au génie génétique et à la culture cellulaire.

La technique de production des anticorps a été décrite pour la première fois dans la revue *Nature* en 1975 par Georges Köhler et César Milstein (14,15). Ils se sont vu décerner en 1984 le prix Nobel de physiologie ou médecine récompensant leurs travaux scientifiques. Cette technique historique est appelée technique des hybridomes.

La problématique qui touche les AcM obtenus grâce à cette technique est leur grande immunogénicité. En effet, suite à l'injection d'Ac d'origine murine, l'organisme humain va produire des Ac dirigés contre les Ac de souris, car ils sont considérés comme

étrangers. Ces Ac humains anti-Ac murins (AHAM) vont entraîner une diminution de l'efficacité des AcM ainsi que des effets indésirables (pouvant parfois être graves).

À la suite des travaux de G. Köhler et C. Milstein, l'objectif a donc été de diminuer l'immunogénicité des AcM, afin qu'ils soient davantage tolérés par l'organisme humain et qu'ils n'entraînent pas la production d'Ac anti-AcM. On a donc cherché à réduire la réponse immune anti-anticorps. Progressivement, les anticorps thérapeutiques ont ainsi évolué d'un format murin vers des formats recombinants, comprenant des portions de séquences humaines toujours plus importantes.

Pour ce faire, ont d'abord été développés les anticorps chimériques. Pour les obtenir, les régions constantes des chaînes lourdes et légères des Ig murines sont remplacées par des régions constantes humaines.

Dans un second temps, furent créés les anticorps dits « humanisés ». Ceux-ci sont produits à partir d'un anticorps humain, dont les régions hypervariables (CDR) sont remplacées par des régions CDR murines, constituant le site de liaison de l'antigène (16).

Enfin, arrivèrent sur le marché les anticorps totalement humains. Constitués exclusivement de séquences d'origine humaine, leur immunogénicité et le risque de synthèse d'Ac anti-AcM est donc considérablement limité.

Par la suite, furent développés les anticorps recombinants afin d'optimiser la réponse immunitaire. En effet, grâce à des modifications chimiques (glycosylation, couplage à des molécules cytotoxiques, PEGylation, etc...) les chercheurs sont parvenus à améliorer les propriétés effectrices des AcM, leur fixation à l'Ag ciblé ou encore leur demi-vie (17).

Les noms des AcM nous renseignent sur leur nature (figure 3) :

- Le suffixe « -omab » correspond aux anticorps murins ;
- Le suffixe « -ximab » aux anticorps chimériques ;
- Le suffixe « -zumab » aux anticorps humanisés ;
- Le suffixe « -umab » (ou -mumab) se réfère quant à lui aux anticorps humains.

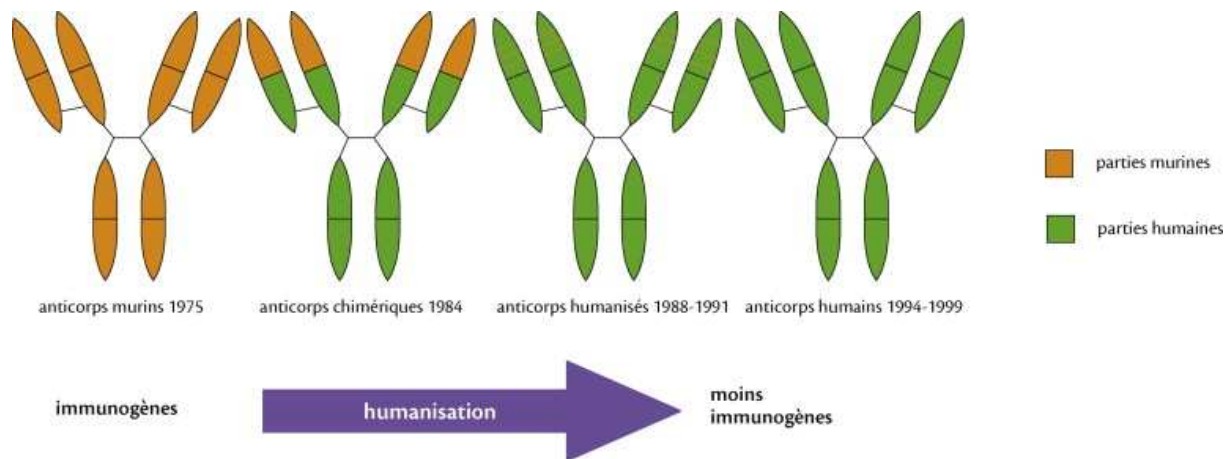


Figure 3 : Structures et natures respectives des différents types d'AcM (18)

Aujourd'hui, les modes de production des AcM utilisent des principes très semblables à la technique historique de Köhler et Milstein, à la différence que dorénavant elle est reproduite à une échelle beaucoup plus grande. La plupart des lignées cellulaires utilisées pour la production des AcM sont issues de mammifères, en particulier des cellules de souris ou de hamster chinois (19).

Par ailleurs, il existe des étapes intermédiaires à la production des AcM, notamment les étapes d'isolation des AcM d'intérêt thérapeutique.

Pour ce faire, les immunologistes ont recours à la technique du phage display. Découverte en 1985 par George P. Smith (20), elle s'appuie sur des techniques de génie génétique. Cette technique qui permet d'étudier l'expression des protéines à la surface des virus, peut également être appliquée à la production d'Ac.

Les laboratoires de l'industrie pharmaceutique utilisent couramment des bibliothèques contenant des millions d'anticorps exprimés sur des phages afin d'en isoler les anticorps thérapeutiques les plus spécifiques.

L'ensemble de ces techniques est très coûteux, on estime le coût d'investissement dans un site de production à 500 millions de dollars (21). En effet, elles requièrent un environnement de production complexe, des équipes spécialisées et matières premières onéreuses. Cela explique en partie le prix élevé des biomédicaments immunologiques lorsqu'ils sortent sur le marché.

3. Notion de biosimilaire

Contrairement aux médicaments de synthèse chimique, les biomédicaments ne possèdent pas de génériques. Cependant, il existe les médicaments biosimilaires.

Un médicament biosimilaire est semblable à un médicament biologique de référence, déjà autorisé en Europe et dont le brevet est tombé dans le domaine public. Les médicaments biosimilaires présentent la même efficacité, la même qualité et la même sécurité que les médicaments biologiques de référence (22). Toutefois, ils ne sont pas identiques en raison notamment des variations de procédés de fabrication ou des matières premières utilisées.

Les biosimilaires se distinguent des médicaments génériques sur plusieurs points (tableau 2).

Tableau 2 : Différences entre notions de médicament biosimilaire et de médicament générique (23)

	Médicament biosimilaire	Médicament générique
Molécule	Taille : importante Structure : complexe, poids moléculaire élevé	Taille : petite Structure : simple, poids moléculaire faible
Procédé de fabrication	Synthèse par biotechnologie (ADN recombinant)	Synthèse chimique simple
Potentiel immunogène	Élevé	Faible
Circuit réglementaire (par rapport au médicament de référence)	Dossier d'AMM complet démontrant : <ul style="list-style-type: none"> - Qualité, tolérance et sécurité identique - Plan de gestion des risques - Extrapolation d'indication possibles - Études demandées : précliniques, toxicité, efficacité, tolérance chez l'Homme 	Dossier d'AMM simplifié démontrant : <ul style="list-style-type: none"> - Même composition qualitative et quantitative en substance active - Même forme pharmaceutique - Bioéquivalence par études de biodisponibilité
Temps de développement	Long (7 à 10 ans)	Court (2 à 3 ans)

Alors que les médicaments de synthèse chimique sont substitués par défaut par leur générique, le remplacement d'un biomédicament de référence par son biosimilaire n'est pas systématique. En effet, contrairement à la substitution qui est un acte

pharmaceutique, le passage d'un biomédicament de référence à un médicament biosimilaire est une décision d'ordre médical. Il s'agit de la notion d'interchangeabilité (*switch* en anglais). Elle peut être proposée au patient à tout moment au cours de son traitement, après lui avoir apporté une information éclairée.

Le pharmacien doit donc appliquer scrupuleusement la prescription médicale et délivrer au patient le biomédicament prescrit, qu'il s'agisse de la spécialité ou du biosimilaire. De même, lorsqu'une prescription mentionne un biosimilaire, le pharmacien a le devoir de délivrer le biosimilaire prescrit. Il n'est pas possible non plus de délivrer un autre médicament appartenant au même groupe biosimilaire.

Bien que cette possibilité fût au départ envisagée par le Code de la Santé Publique, la substitution d'un biomédicament de référence par son biosimilaire par le pharmacien a longtemps demeuré interdite. Cependant, avec la parution de la Loi de financement de la sécurité sociale de 2022 au Journal officiel le 23 décembre 2021 (24), le Conseil constitutionnel a donné son accord aux pharmaciens pour exercer leur droit de substitution pour certains biomédicaments. Cette autorisation ne concerne pour l'instant que deux molécules : Somatropine (hormone de croissance) et Pegfilgrastim (facteur de croissance hématopoïétique). Pour les autres spécialités, dont font partie les AcM, la substitution reste interdite à ce jour. Peut-être que cette réglementation évoluera au cours des prochaines années.

II. LA DISPENSATION, UN ACTE PHARMACEUTIQUE GLOBAL

A. Définition et aspects réglementaires

La dispensation des médicaments doit être distinguée de la délivrance. En effet, le terme de dispensation fait référence à un acte pharmaceutique global au contraire de la délivrance qui correspond à la remise matérielle d'un médicament ou d'un produit de santé.

La dispensation est définie par l'article R4235-48 du CSP (25) :

« Le pharmacien doit assurer dans son intégralité l'acte de dispensation du médicament, associant à sa délivrance :

- 1° L'analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale si elle existe ;
- 2° La préparation éventuelle des doses à administrer ;
- 3° La mise à disposition des informations et les conseils nécessaires au bon usage du médicament. [...] ».

En somme, la dispensation est le cœur du métier du pharmacien, il s'agit de l'ensemble des actions qu'il entreprend au comptoir à partir de la remise de l'ordonnance par le patient, jusqu'à la délivrance des médicaments accompagnés de leurs conseils respectifs. Cet acte pharmaceutique comprend également l'analyse de l'ordonnance, acte implicitement réalisé lors de sa lecture par le pharmacien.

En plus d'être pharmaceutique, l'analyse de l'ordonnance est également juridique et administrative. En effet, avant même de s'intéresser au contenu de l'ordonnance médicale, le pharmacien doit s'assurer au préalable que l'ensemble des conditions suivantes sont remplies :

- L'identification du patient : nom, prénom, mention de l'âge et du sexe (ainsi que le poids lorsqu'il s'agit d'un enfant) ;
- L'identification du prescripteur : nom, prénom, spécialité, adresse, numéro FINESS et RPPS ;
- La date de l'ordonnance.

Une fois ces vérifications effectuées, le pharmacien va ensuite vérifier : les dosages et posologies des médicaments prescrits, les interactions médicamenteuses éventuelles et les contre-indications potentielles au regard de l'état physiopathologique du patient.

Le pharmacien officinal exerce ainsi, par son acte de dispensation, sa mission de santé publique. De ce fait, il engage la pleine et entière responsabilité de sa décision (responsabilité pénale, civile et disciplinaire).

Il est également prévu par l'article R.4235-61 du CSP (26), l'obligation de refus de délivrance par le pharmacien, lorsque celui-ci estime que le médicament va à l'encontre de l'intérêt du patient. Si cette prescription émanait d'une ordonnance médicale, le pharmacien doit en informer le médecin prescripteur et mentionner le refus de délivrance sur l'ordonnance.

Il convient de rappeler que les étapes du processus de dispensation s'appliquent aussi à toute demande spontanée de médicament à prescription médicale facultative de la part du patient.

L'acte de dispensation se poursuit également après la mise à disposition des produits de santé au patient. En effet, le pharmacien a un rôle majeur de contribution aux actions de vigilance et de traitement des alertes sanitaires. La remontée de toute donnée concernant un effet indésirable auprès des autorités de pharmacovigilance fait partie intégrante des missions du pharmacien. Il est par ailleurs chargé d'effectuer les rappels et retraits de lots lorsque la situation l'exige.

L'ensemble des règles relatives à la dispensation est retranscrit sous la forme des Bonnes Pratiques de Dispensation (BPD) définies au sein de l'Arrêté du 28 novembre 2016 relatif aux bonnes pratiques de dispensation (27).

Il s'agit d'un texte opposable aux pharmaciens, qu'ils exercent en officine, en pharmacie mutualiste ou en pharmacie de secours minière.

De même, ces bonnes pratiques s'appliquent tout aussi bien à la dispensation de médicaments et produits de santé par voie électronique. En effet, afin de garantir un niveau de qualité et de sécurité équivalent en ligne et au comptoir, le site internet éventuel d'une officine est considéré comme un prolongement virtuel de celle-ci.

B. Rémunération associée

Ainsi, ce travail du pharmacien est valorisé au quotidien via une rémunération supplémentaire : les honoraires de dispensation. En effet, lorsqu'un pharmacien ou un membre de l'équipe officinale dispense des médicaments sur ordonnance, une rémunération supplémentaire est prévue par la Sécurité Sociale.

Parmi les différents honoraires, on distingue depuis 2020 plusieurs catégories, définies par l'avenant 14 à la convention nationale des pharmaciens titulaires d'officine (28) :

- Honoraires par conditionnement : leur montant est fixé à la boîte, selon son format (mensuel ou trimestriel) ;
- Honoraires de dispensation d'ordonnance complexe : ils s'ajoutent à la facturation dès lors qu'une ordonnance comprend au moins 5 médicaments ou spécialités pharmaceutiques remboursables, facturées et délivrées en une seule fois ;
- Honoraires de dispensation : ils sont facturés pour l'exécution de toute ordonnance ;
- Honoraires de dispensation liés à l'âge : pour l'exécution d'une ordonnance destinée à un patient pédiatrique âgé de moins de 3 ans, ou gériatrique âgé de plus de 70 ans ;
- Honoraires de dispensation de médicaments spécifiques : pour l'exécution d'une ordonnance comportant un ou plusieurs médicaments spécifiques, définis par une liste au sein de la convention nationale pharmaceutique (annexe 1).

Il convient de préciser que ces différents honoraires sont cumulables entre eux.

On peut voir sur la liste des médicaments soumis aux honoraires de dispensation spécifiques qu'il n'y a pas de catégorie dédiée aux biomédicaments immunologiques. Cependant, l'ensemble de ceux-ci sont soit classés comme médicaments d'exception ou nécessitent une prescription initiale, soit hospitalière soit émanant d'un spécialiste. De ce fait, ils sont bien associés à cet honoraire de dispensation supplémentaire.

III. CONSTATS ET ENJEUX

A. Constats

1. À l'échelle mondiale

Les biothérapies font partie des classes de médicaments qui enregistrent la plus forte croissance ces dernières années.

En effet, entre 2012 et 2017 les agences du médicament européenne (EMA : *European Medicines Agency*) et américaine (FDA : *Food and Drug Administration*) ont octroyé une autorisation de mise sur le marché à 46 nouvelles spécialités de biomédicaments immunologiques. Parmi elles, nous pouvons dénombrer 35 nouveaux AcM et 11 biosimilaires. À titre de comparaison, entre 2002 et 2012, ces deux agences n'avaient autorisé seulement 16 AcM et aucun biosimilaire (29,30). Ainsi, en 5 ans, nous avons pu voir arriver sur le marché des biomédicaments immunologiques près de 3 fois plus de nouvelles spécialités que lors de la décennie précédente.

Cette arrivée incessante de nouvelles spécialités sur le marché va de pair avec la croissance exponentielle du marché en question.

En 2018, le marché des anticorps monoclonaux représentait 115,2 milliards de dollars (USD) selon une étude taïwanaise (31).

La croissance de ce marché serait telle qu'elle lui permettrait d'atteindre 300 milliards de dollars à l'horizon 2025. Soit un taux de croissance annuel (CAGR : *Compound Annual Growth Rate*) estimé à + 14%.

En parallèle, on estimait en 2015, que le chiffre d'affaires lié aux AcM atteindrait 125 milliards de dollars en 2020 (29).

Si l'on s'intéresse de plus près au marché mondial global des médicaments par le biais des spécialités les plus vendues, on constate que celui-ci est dominé par les biothérapies.

En effet, en 2020, parmi les 10 médicaments représentant la plus grande part du marché mondial en termes de sommes monétaires (figure 6), cinq d'entre eux étaient des anticorps monoclonaux ou protéines de fusion :

- Humira® (adalimumab)
- Keytruda® (pembrolizumab)
- Stelara® (ustékinumab)
- Enbrel® (étanercept)
- Opdivo® (nivolumab)

LES 10 PRODUITS LES PLUS VENDUS DANS LE MONDE EN 2020

Source : IQVIA

Produit	Laboratoire	Classe thérapeutique	Part de marché mondiale en 2020
HUMIRA	AbbVie	Antirhumatismes	2,4 %
ELIQUIS	BMS	Anticoagulant	1,4 %
KEYTRUDA	MSD	Anticancéreux	1,2 %
XARELTO	Bayer	Antithrombotique	1,0 %
STELARA	Janssen-Cilag	Immunosuppresseur	0,9 %
LANTUS	Sanofi	Antidiabétique	0,8 %
TRULICITY	Lilly	Antidiabétique	0,8 %
ENBREL	Pfizer	Antirhumatismes	0,7 %
BIKTARVY	Gilead	VIH	0,7 %
OPDIVO	BMS	Anticancéreux	0,7 %
Total			10,8 %

Figure 6 : Les 10 produits pharmaceutiques ayant la plus grande part de marché dans le monde en 2020 (<https://www.leem.org/marche-mondial>)

Ce marché étant largement dominé par Humira® (adalimumab), un anticorps monoclonal commercialisé par le laboratoire Abbvie (États-Unis) prescrit dans certaines maladies à composante auto-immune, qui représente à lui seul 2,4% de la part de marché des médicaments (32).

Le marché mondial du médicament s'élevant à 1 203 milliards de dollars de chiffre d'affaires (soit environ 987 milliards d'euros) en 2020, cela signifie que le chiffre d'affaires rapporté par Humira® à son fabricant atteint près de 28,9 milliards de dollars.

Il convient cependant de noter que bien que les biomédicaments soient utilisés au sein de l'ensemble des pays du globe, leur fabrication demeure presque exclusivement

localisée en Europe et aux États-Unis. En effet, en 2017, 93% des AcM étaient produits dans ces pays, le reste de la fabrication étant réalisé en Asie. Les profits engendrés par les entreprises qui commercialisent ces spécialités pharmaceutiques sont donc concentrés dans ces pays (29).

2. Étude de cas en métropole lilloise

Ces constats à l'échelle mondiale ont pu être vérifiés à l'échelle locale. En effet, dans le cadre de ma pratique officinale, j'ai pu récolter les données concernant le volume de biothérapies délivrées au sein de deux officines différentes.

La première officine est une pharmacie de quartier de taille moyenne, située dans une commune résidentielle en périphérie immédiate de Lille. La seconde officine est une pharmacie de grande taille, localisée en centre-ville de Lille. Leur nombre moyen de clients est respectivement de 150 et 300 clients par jour.

Ces données ont été recueillies via le logiciel de gestion officinale (LGO) de chaque pharmacie, avec l'accord de leurs pharmaciens titulaires respectifs. Elles couvrent la période 2021 (de janvier à décembre 2021 inclus) et expriment, pour chaque présentation de médicament, la quantité annuelle délivrée, exprimée en nombre de boîtes (tableau 3). Pour des raisons de lisibilité les lignes dont le nombre de délivrances était nul pour les deux pharmacies n'ont pas été retranscrites. De plus, les lignes des différents dosages d'une même spécialité ayant le même dispositif d'administration ont été fusionnées. Le tableau détaillé est disponible en annexe (annexe 2).

Tableau 3 : Délivrances annuelles des différentes biothérapies au sein de deux officines de la métropole lilloise en 2021 (tableau simplifié)

Molécule	Spécialité	Présentation	Délivrances annuelles	
			Pharmacie 1	Pharmacie 2
Adalimumab	Humira®	Stylo	24	55
		Seringue	14	41
	Amgevita®	Stylo	0	12
	Hulio®	Seringue	0	1
	Idacio®	Stylo	2	0
	Imraldi®	Stylo	0	11
		Seringue	12	2
Etanercept	Benepali®	Stylo	13	10
	Erelzi®	Stylo	8	8
		Seringue	11	0
Certolizumab pegol	Cimzia®	Stylo	0	13
		Seringue	0	12
Infliximab	Remsima®	Stylo	2	0
Golimumab	Simponi®	Stylo	9	27
Ustékinumab	Stelara®	Seringue	15	8
Guselkumab	Tremfya®	Stylo	0	2
Abatacept	Orencia®	Stylo	18	0
Denosumab	Prolia®	Seringue	5	7
	Xgeva®	Seringue	0	22
Ranibizumab	Lucentis®	Seringue	26	64
Aflibercept	Eylea®	Flacon	0	6
		Seringue	6	54
Tocilizumab	Roactemra®	Stylo	5	0
Ixékizumab	Taltz®	Seringue	0	17
Dupilumab	Dupixent®	Stylo	5	0
		Seringue	7	21
Omalizumab	Xolair®	Seringue	59	81
Védolizumab	Entyvio®	Stylo	0	1
DÉLIVRANCES TOTALES		Annuelles	243	475
		Moyenne mensuelle	21	40

On constate que la spécialité de biomédicament la plus délivrée est Xolair® (omalizumab) 150 mg en seringue. Afin d'expliquer ce chiffre, il est important de rappeler que pour les patients traités par Xolair®, le dosage et la posologie requis sont fonction du poids corporel du patient et de son taux initial d'IgE. Il s'étalonne de 75 mg toutes les quatre semaines à 600 mg toutes les deux semaines, qui est la posologie maximale (33). De ce fait, les patients traités par Xolair® vont bien souvent se voir

délivrer plusieurs boîtes de seringues dosées à 150mg lorsqu'ils se rendent à la pharmacie.

En seconde position de ce classement nous retrouvons Humira® (adalimumab) et ce, loin devant ses nombreux biosimilaires. Ces chiffres peuvent s'expliquer par le fait qu'il s'agisse de l'un des AcM thérapeutiques les plus anciens. Commercialisé depuis 2003, il est prescrit dans de nombreuses indications (cf tableau 1) qui sont des maladies à forte prévalence. Cette position au sein de ce classement local est en adéquation avec son rang de médicament ayant la plus grande part de marché à l'échelle mondiale.

Enfin, sur la dernière marche de ce podium se hisse Lucentis® (ranibizumab), utilisé pour le traitement de la DMLA. Cette maladie provoquant une baisse d'acuité visuelle est la première cause de handicap visuel chez les personnes âgées. En France, la prévalence de la DMLA est de 1% chez les 50-55 ans, mais elle augmente substantiellement avec l'âge : 10% pour les 65-75 ans, puis atteint jusqu'à 30% chez les plus de 75 ans. Avec cette prévalence exponentielle et le vieillissement de la population française, il semble alors logique que les traitements contre la DMLA tels que Lucentis® soient parmi les plus délivrés en officine.

3. État des lieux des connaissances en officine

Nous venons de voir que les biomédicaments immunologiques occupaient une place grandissante sur le marché des médicaments et étaient de plus en plus délivrés en officine. Il est donc nécessaire de nous demander : les équipes officinales connaissent-elles ces nouveaux médicaments ?

La réponse à cette question a fait l'objet de deux thèses en vue de l'obtention du diplôme d'État de Docteur en pharmacie au sein de l'Université de Lille. La première, rédigée par Margaux Fontaine (1), a évalué les connaissances à ce sujet des professionnels travaillant en pharmacie d'officine (à la fois pharmaciens et préparateurs) dans la région Hauts-de-France. La seconde, écrite par Clémence Robillard (2), s'est quant à elle intéressée aux connaissances des étudiants en sixième année de pharmacie de l'Université de Lille. Pour ce faire, les auteurs ont analysé les réponses apportées à un questionnaire, préalablement diffusé au cours de l'année 2017 auprès des publics concernés par leurs études respectives.

Notons que ces deux thèses ciblaient uniquement les biothérapies anti-inflammatoires. Cependant, étant donné qu'il s'agit des principales indications des biomédicaments immunologiques disponibles à l'officine, nous pouvons extrapoler les conclusions de leurs études à l'ensemble des biothérapies.

- Équipes officinales

Tout d'abord, intéressons-nous au premier public concerné : les professionnels travaillant en pharmacie d'officine. Il s'agit des pharmaciens titulaires, ainsi que leurs collaborateurs, constitués de pharmaciens assistants et préparateurs en pharmacie.

L'une des parties du questionnaire diffusé lors de l'étude porte sur le ressenti du répondant, à propos du niveau d'information, qui se distingue du niveau de formation. Parmi ces professionnels du médicament, seuls 10,4% affirment se sentir suffisamment informés au sujet des biothérapies, alors que 57,9% se disent ne pas du tout l'être. Lorsqu'on leur pose la même question mais concernant leur sentiment d'être formé à la dispensation de ces produits pharmaceutiques particuliers, la part de professionnels se sentant suffisamment formés descend à 9,2%.

Par ailleurs, afin d'évaluer leurs connaissances sur les principales biothérapies anti-inflammatoires, certaines questions interrogent les officinaux à propos des indications et cibles de ces dernières. Le résultat est sans appel : mis à part Humira® qui est la spécialité la plus rencontrée en officine, et ainsi visiblement la mieux maîtrisée au comptoir, les indications de chaque biothérapie ne sont pas connues par la majorité des répondants.

De même, lorsque nous leur demandons d'identifier la cible de chaque biothérapie, jusqu'à 76% des répondants admettent ne pas connaître la réponse.

Ces résultats sont moins marqués au sujet de l'accompagnement du patient et la capacité à répondre à ses questions.

En somme, il ressort de cette étude que les équipes officinales ne maîtrisent pas les biothérapies et, qui plus est, sont conscientes de ces lacunes.

- Étudiants en 6^{ème} année de pharmacie

Par ailleurs, concernant les futurs pharmaciens officinaux, c'est-à-dire les étudiants en 6^{ème} année de pharmacie en filière officine, les résultats obtenus à la suite de cette étude sont semblables à ceux obtenus auprès des pharmaciens actuellement en exercice.

En effet, parmi les interrogés ayant déjà travaillé en pharmacie au cours de leurs études, seuls 10% affirment se sentir à l'aise avec ce type de médicament. En parallèle, chez les étudiants dont l'expérience officinale n'est composée uniquement des stages obligatoires, aucun (0%) ne se sent à l'aise avec les biothérapies.

Aux questions qui portent sur les connaissances à propos des biothérapies, les résultats obtenus par les étudiants peuvent se superposer à ceux des pharmaciens diplômés. Toutefois, notons que les étudiants de 6^{ème} année ont davantage correctement identifié les cibles des différentes biothérapies. On pourrait expliquer cette meilleure performance par le fait qu'ils sont encore étudiants et donc plus proches des enseignements théoriques d'immunologie.

Enfin, la majeure partie d'entre eux (89%) trouvent que les enseignements dispensés au cours de leurs études au sujet des biomédicaments sont insuffisamment ou moyennement adaptés à la pratique officinale.

Il en résulte ainsi que les étudiants de 6^{ème} année, qui sont les pharmaciens de demain ne maîtrisent pas non plus les connaissances relatives aux biothérapies, bien que le contenu de leur formation aborde ce sujet et qu'ils les rencontrent de plus en plus fréquemment au comptoir. L'une des causes mise en avant par les étudiants serait que les enseignements ne sont pas assez adaptés à la réalité de la pratique en officine.

- Synthèse

Lorsque nous faisons la synthèse des conclusions érigées à l'issue de ces deux thèses, nous pouvons en tirer plusieurs constats.

Le premier, d'ordre factuel et objectif, est que les connaissances des étudiants et des équipes officinales au sujet des biomédicaments immunologiques sont insuffisantes. D'autre part, d'un point de vue plus subjectif, ces futurs et actuels professionnels de santé ne se sentent pas suffisamment formés et informés à ce sujet.

La principale piste d'amélioration pour remédier à cette situation porterait donc sur la formation. Qu'elle soit continue, auprès des pharmaciens, via une mise à jour des connaissances régulière par une documentation pharmaceutique. Ou qu'elle soit initiale, en repensant les enseignements universitaires de manière à ce qu'ils soient davantage orientés vers la pratique et plus adaptés à la réalité professionnelle.

Cependant, il s'agit là de solutions nécessitant une mise en œuvre difficile et multifactorielle (programmes d'enseignements, validation par l'Université, diffusion d'information auprès des professionnels, etc...) et aux résultats qui ne seront pas immédiats.

En parallèle de cela, un flux constant de nouveaux biomédicaments arrive sur le marché chaque année, et donc en officine. D'autant plus que la crise liée à la pandémie de Covid-19 a accéléré la sortie de réserve hospitalière de nombreux médicaments. Les pharmaciens et leurs collaborateurs, ont donc un besoin urgent d'outils pour les guider lors de la dispensation des biomédicaments, et ce, dès aujourd'hui.

4. Outils actuellement à disposition

Pour remédier au manque de connaissance et d'information des pharmaciens au sujet des biomédicaments et de leur dispensation, nous nous sommes intéressés aux différents outils mis à leur disposition.

Les outils et ressources présentés ici n'ont pas pour but de constituer une revue exhaustive mais plutôt une sélection des principaux documents accessibles à tous, facilement, via des recherches internet. Cette sélection ne tient pas compte des ressources diffusées uniquement dans des cadres internes (au sein de certains hôpitaux par exemple) ou bien de fiches créées au cours de thèses qui ne seraient pas rendues publiques (seulement visibles par les étudiants de cette université).

- Livret « Vous et votre thérapie ciblée dans les maladies inflammatoires et dysimmunitaires » - Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Lille (annexe 3)

Ce livret, rédigé par les équipes du CHU de Lille, est à destination des patients recevant un traitement pour une maladie inflammatoire ou dysimmunitaire, que ce soit par biothérapie injectable ou thérapie ciblée orale. Après avoir expliqué au patient de façon très simplifiée la physiopathologie de sa maladie, ce livret lui indique comment réaliser ses injections, les situations à risque pouvant survenir et la conduite à tenir face à celles-ci. Il apporte également de nombreuses informations sur la gestion du traitement au quotidien : que faire en cas d'oubli de prise, la gestion des déchets, la conservation du médicament, etc...

Il s'agit donc d'un livret aux explications simples, illustrées et surtout exhaustives. Cependant, bien que celui-ci soit adapté à une initiation de traitement ayant lieu en milieu hospitalier, il n'est pas adapté à l'exercice du pharmacien d'officine. En effet, les nombreuses informations délivrées au sein de ce document nécessitent d'être consultées au fur et à mesure et d'être disponibles pour être relues à tout moment. Elles ne pourraient donc pas être données par le pharmacien en une seule fois, au comptoir, qui plus est au cours d'un échange au temps limité.

De la même manière, le service de rhumatologie de l'hôpital Cochin (situé à Paris) a développé un court guide d'information au sujet des biothérapies anti-TNF, destiné ici aussi aux patients (34).

- Fiches pratiques éditées par le CRI

Le Club Rhumatismes et Inflammations (CRI) est une section de la Société Française de Rhumatologie (SFR). Il a développé différentes fiches pratiques ayant pour objectif d'informer les professionnels de santé au sujet de la prise en charge des maladies inflammatoires et rhumatismales de leurs patients. Ces fiches détaillées comprennent les recommandations officielles et indiquent au professionnel médical les adaptations de prise en charge thérapeutique selon la situation clinique du patient. Des sections sont également prévues pour informer de la conduite à tenir en cas de chirurgie et soins dentaires, grossesse, voyage, etc... (35).

Il semble que ces fiches ont davantage pour vocation de constituer un support d'information que de synthétiser les informations principales à délivrer au patient. De plus, elles ne sont pas conçues pour les pharmaciens officinaux mais plutôt pour des médecins ou des pharmaciens hospitaliers.

- Fiches pratiques éditées par le GETAID

Le Groupe d'Étude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du tube Digestif (GETAID) a lui aussi élaboré des fiches pratiques sur les médicaments employés pour le traitement des différentes MICI (36). Les auteurs destinent ces fiches aux patients en précisant qu'elles constituent un complément d'information aux fiches légales de chaque médicament. Elles les informent sur plusieurs points : indication, efficacité, modalités d'utilisation, précautions d'emploi, suivi médical et effets indésirables. Cependant les questions de l'administration et la gestion quotidienne du traitement n'y sont pas abordées.

Notons que les fiches sont segmentées par substances actives, et non pas par spécialité. Ce mode de classement constitue un inconvénient sachant que chaque spécialité pharmaceutique possède son propre système d'injection et un conditionnement variable.

- Fiches de l'OMEDIT Île-de-France

Les Observatoires des Médicaments, Dispositifs médicaux et Innovations Thérapeutiques (OMEDIT) sont des structures régionales indépendantes, travaillant en collaboration avec les Agences Régionales de Santé (ARS). Elles ont pour mission d'accompagner et mettre en œuvre les démarches de qualité, efficacité et sécurité liées aux médicaments et aux dispositifs médicaux, auprès des patients et des différents professionnels de santé (37).

L'OMEDIT de la région Île-de-France a lui aussi développé des fiches pratiques sur certains biomédicaments immunologiques. Les deux substances actives choisies pour faire l'objet d'une fiche sont adalimumab et étanercept, soit les deux principales molécules employées en thérapeutique. Ces fiches comportent de façon synthétique les principales informations nécessaires à l'organisation et au suivi du traitement par

le patient. Une copie pourrait parfaitement leur être distribuée au comptoir par les pharmaciens d'officine.

Cependant, il est question une nouvelle fois ici de supports destinés aux patients, et non pas aux pharmaciens. Si une fiche sur les biosimilaires a tout de même été réalisée pour eux, il s'agit d'un document informatif qui n'apporte pas d'aide quant à l'acte de dispensation des biothérapies.

- Guide Acthera

Acthera est un guide des anticorps monoclonaux thérapeutiques, élaboré par le service d'immunologie de la faculté de pharmacie de l'Université de Lille, sous la direction du Professeur Christophe Carnoy. Il constitue un document de référence sur les AcM dans lequel il explique de façon complète et détaillée leurs cibles, modes d'action et pathologies ciblées. Une fiche est disponible pour chaque spécialité (biosimilaires compris), et non pas seulement pour la thérapie de référence, qu'elle soit disponible en officine ou réservée à l'usage hospitalier. Pour chaque biomédicament, on trouve, entre autres, des informations concernant sa structure, sa forme galénique, son mode d'administration, ses indications, son prix, ses effets indésirables les plus fréquents, ses contre-indications, etc... (38).

Parmi les différents outils jusqu'ici à disposition des pharmaciens il s'agit du plus complet. Cependant, son exhaustivité rend alors son ergonomie non optimale pour la pratique officinale. De plus, le processus d'administration n'y est pas détaillé, point pourtant essentiel pour accompagner la dispensation d'un biomédicament au patient.

- Site Meddispar

Meddispar (www.meddispar.fr) a été créé en 2005 par le Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens (CNOF) à l'occasion de la sortie de médicaments de réserve hospitalière. Il s'agit d'une base de données réglementaires sur les médicaments à dispensation particulière. Ce site propose, pour chaque médicament spécifique disponible à l'officine, une fiche apportant de nombreuses informations sur les conditions de prescription et de délivrance. Les sujets du conditionnement et de la conservation de la substance active sont aussi abordés. Notons que Meddispar est

uniquement axé sur les spécialités disponibles en pharmacie d'officine, les médicaments réservés à l'usage hospitaliers n'y figurent donc pas.

Les informations données par les fiches proposées par ce site sont essentielles à la bonne dispensation de ces médicaments. Toutefois, elles n'englobent pas la totalité de cet acte pharmaceutique, mais seulement la première partie qui consiste en l'analyse réglementaire de la prescription.

- Fiches élaborées dans le cadre de thèses

Par ailleurs, dans le cadre de thèses portant sur les biomédicaments immunologiques employés dans le traitement des maladies inflammatoires, certains étudiants ont eux aussi proposé des fiches pratiques destinées aux pharmaciens d'officine.

C'est le cas de Clémence Robillard, dont nous avons évoqué le travail précédemment (2). Elle propose à l'issue de sa thèse une fiche synthétique (annexe 4) qui regroupe l'ensemble des conseils à donner au patient lors de la dispensation d'un biomédicament injectable. Néanmoins, cette fiche est générale et n'est pas individualisée à chaque biomédicament qui, rappelons-le, comportent parfois des spécificités.

De même, Marion Goubé (39), appartenant à la faculté de pharmacie de l'Université d'Aix-Marseille, propose dans son travail de thèse, une fiche conseil (annexe 5) sur les traitements anti-TNF α dans le cadre de la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde (PAR). Cette fiche a été conçue après avoir réalisé une étude sur les connaissances actuelles des pharmaciens officinaux. De cette manière, elle tient compte des acquis des pharmaciens et insiste sur les points à consolider. Cette fiche est adaptée à la pratique officinale, mais elle ne traite que d'une seule classe de biomédicaments : les anti-TNF α .

- Vidéos en ligne

Enfin, nous pouvons également trouver des supports de conseil au sujet des biothérapies sous forme de vidéos en ligne. Celles-ci, destinées aux patients, détaillent le geste d'injection ainsi que les processus qui l'accompagnent (en amont, avec la

sortie du réfrigérateur, et en aval, avec le traitement des déchets spécifiques). Chaque vidéo est propre à un dispositif d'injection, pour une spécialité de biomédicament donnée. Elles peuvent être éditées par les laboratoires directement (Abbvie et Amgen qui commercialisent respectivement Humira® (40), et Enbrel® (41)) ou par les services de rhumatologie de grands hôpitaux (tel que le *Johns Hopkins Hospital* aux États-Unis (42,43)).

Bien qu'elles soient très accessibles et facile à reproduire, ces vidéos possèdent l'inconvénient de n'être disponibles qu'en anglais, sans sous-titres français validés disponibles. Leur diffusion aux patients par les pharmaciens d'officine français reste donc très limitée.

- Fiches du groupement Totum

Totum pharmaciens est un groupement français de pharmacies d'officine. En 2022, en partenariat avec l'Université de Lille, l'OMEDIT et l'ARS des Hauts-de-France, ce réseau de pharmaciens a développé un guide des biomédicaments : Biomedinfo (44). En plus de proposer des fiches pratiques sur l'ensemble des biomédicaments immunologiques, cette plateforme couvre l'ensemble des biomédicaments. Elle contient donc également les facteurs de croissance, les insulines, les héparines, et médicaments de nature peptidique. Pour chaque spécialité, de référence ou biosimilaire, on peut y trouver une fiche pratique constituée de plusieurs onglets abordant à la fois les indications, le mode d'administration, les effets indésirables, les contre-indications et les informations administratives. Il s'agit ici de la mise en forme des informations contenues dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP). De plus, ces informations sont agrémentées d'un onglet abordant la problématique de la grossesse et de l'allaitement, basé sur les informations du Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT) (45).

Ce guide a l'avantage d'être très complet et facilement accessible. Il serait intéressant néanmoins d'y ajouter quelques illustrations, notamment en ce qui concerne les différentes étapes du mode d'administration. Nous regrettons toutefois que le téléchargement des fiches soit réservé aux utilisateurs inscrits. L'inscription nécessitant d'avoir un numéro RPPS (Répertoire Partagé des Professionnels de Santé), elle n'est donc possible que pour les pharmaciens inscrits à l'Ordre, excluant alors les étudiants et les préparateurs en pharmacie.

- Synthèse

En résumé, les ressources pouvant aider le pharmacien d'officine dans la dispensation des biomédicaments restent limitées. Celles-ci sont davantage destinées aux patients. Lorsqu'un document s'adresse aux professionnels de santé, il s'agit avant tout d'un support d'information, et non d'un outil pratique. Même si cette problématique a déjà fait l'objet de thèses, seules des fiches généralistes ont été produites. Or, il est nécessaire d'individualiser l'approche de chaque spécialité biomédicamenteuse afin de tenir compte des spécificités qui lui sont propres.

Toutefois, ces ressources nous serviront de support afin d'élaborer et proposer à notre tour nos fiches pratiques.

B. Enjeux

À la suite de ces différents constats, en découlent les enjeux portés par les biomédicaments immunologiques.

1. Autonomisation des patients

La plupart des biothérapies requièrent pour leur administration des compétences particulières qui mettent en jeu l'autonomisation du patient.

La notion d'adhésion (*adherence* en anglais) fait référence à l'approbation réfléchie de l'individu à prendre en charge sa maladie. Ainsi, il s'agit de l'acceptation du traitement par le patient qui se traduit par sa participation active et volontaire à sa prise en charge, afin d'obtenir un résultat thérapeutique. L'adhésion au traitement par le patient est donc l'un des facteurs intrinsèques au patient à l'origine de son efficacité.

Une revue de la littérature a été faite par des chercheurs espagnols dans le cadre du traitement des rhumatismes inflammatoires (46). Elle s'intéresse aux facteurs permettant une meilleure adhésion médicamenteuse chez les patients traités par biothérapies. La plage de données analysée par cette étude s'étend de 1961 à 2012.

Elle démontre ainsi qu'être autonome et acteur de son traitement améliore l'adhérence, ainsi que l'observance et par la suite la qualité de vie.

Pour avoir de meilleurs résultats thérapeutiques il faut donc rendre le patient acteur de son traitement. Cela passe alors inexorablement par la formation à l'auto-injection. Elle peut se faire via deux types de dispositifs : des stylos auto-injecteurs ou seringues pré-remplies.

Une étude (47) a interrogé des patients atteints de rhumatismes inflammatoires chroniques au sujet des stylos. Il en ressort que ceux-ci sont plutôt appréciés des patients, notamment grâce à la possibilité de vérifier visuellement la jauge ou de façon auditive avec le double clic (afin de savoir si la dose a bien été administrée entièrement).

Le pharmacien semble donc être le professionnel de santé idéal pour renforcer l'adhésion médicamenteuse et rappeler aux patients les modalités d'injection de leur biothérapie.

Une étude menée par Bottois et al. a analysé l'impact de la participation d'un pharmacien lors de consultations pluridisciplinaires auprès de patients traités pour des rhumatismes inflammatoires chroniques (RIC) sur les connaissances des patients au sujet de leur maladie et de leur traitement (48).

Pour mesurer leurs savoirs, les auteurs ont eu recours au questionnaire BIOSECURE (49). Mis au point par la SFR, il s'agit d'un test composé de 9 questions et des cas de mise en situation, à réaliser par le patient en autonomie. Le score s'établit de 0 à 100. Dans l'étude, sur 68 patients, le score moyen obtenu 3 mois après la consultation est de $83 \pm 14,5$, contre $70,5 \pm 18,5$ avant la consultation ($p < 0,001$), soit une augmentation moyenne de 12,5 points. La conclusion est sans appel, la participation du pharmacien permet donc une amélioration significative des connaissances du patient.

Bien que ces interventions aient eu lieu en milieu spécifique et dans le cadre de consultations spécialisées, on peut aisément supposer que des résultats semblables seraient obtenus après une intervention du pharmacien au comptoir de son officine.

En effet, la réceptivité des patients aux conseils de leur pharmacien s'explique, d'une part, par la richesse des connaissances du professionnel du médicament et d'autre part, par sa posture de proximité.

Rendre les patients autonomes avec leur biothérapie est d'autant plus important que, dans certaines pathologies à composante auto-immune, le diagnostic se fait chez l'adulte jeune. C'est le cas par exemple de la maladie de Crohn, donc le diagnostic se fait dans la majorité des cas entre 20 et 30 ans.

Ainsi, l'initiation du traitement concerne des patients davantage susceptibles de maîtriser les différentes formes de dispositifs d'injection proposés par les laboratoires pharmaceutiques. Nous pouvons donc supposer que les patients jeunes sont de ce fait les plus enclins à comprendre comment prendre leur médicament, et par la suite s'approprier leur traitement et ainsi démontrer une observance exemplaire.

Cependant la réalité est toute autre. En effet, d'après une étude menée sur 53 477 patients nouvellement traités par biothérapies anti-TNF α nécessitant une auto-injection, la classe d'âge chez laquelle l'adhérence mesurée est la plus faible est celle des jeunes adultes (18-34 ans) (50).

Cela signifie donc qu'il y a un réel effort d'information et de formation à prodiguer auprès de cette classe d'âge. Notamment par le biais du pharmacien officinal lorsqu'il dispense ce type de traitement à de jeunes patients.

2. Coûts

- Coûts pour l'Assurance maladie

Les biomédicaments immunologiques sont de plus en plus prescrits par les médecins, leur délivrance est donc en constante augmentation. Étant donné leur coût important, ces médicaments représentent une part grandissante du budget de l'Assurance maladie alloué aux médicaments.

Par exemple, en Allemagne, on constate un usage croissant des anti-TNF α dans le traitement de la PAR. Le pourcentage de patients traités par ce type de médicament est passé de 2% en 2000 à 20% en 2008. Le chef de file de cette classe thérapeutique,

adalimumab, est ainsi le médicament dont le remboursement a représenté la plus grande part du budget du système d'assurance maladie allemand en 2012 : 581 millions d'euros (51). Le budget alloué par le pays au remboursement des médicaments s'élevant à 30,2 milliards d'euros (en 2010), adalimumab en accapare à lui seul près de 2% (52).

De même, en France, la prise en charge du traitement par ranibizumab (Lucentis®) a coûté à l'Assurance maladie 182 millions en 2009 et 429 millions en 2013 selon le rapport de l'Académie de médecine sur le coût des nouveaux traitements (53).

- Études *cost-effectiveness*

Face à ces coûts très importants et la généralisation de ce type de traitements, il est légitime de se poser la question de leur efficacité. De nombreuses études de coût-efficacité (*cost-effectiveness*) ont donc été menées.

Au sujet de l'adalimumab, son utilisation dans le cadre de la PAR a démontré une amélioration de la qualité de vie des patients : 9,92 années en bonne santé en moyenne, contre 7,07 pour un traitement issu de synthèse chimique (51). Ces chiffres ont été obtenus grâce à l'indice QALY (*Quality-Adjusted Life Years*). Il s'agit d'un indicateur qui mesure le nombre d'années en bonne santé obtenu suite à une intervention thérapeutique ou un traitement. Il est ensuite mis en parallèle du coût du traitement en question afin de déterminer la valeur monétaire d'un QALY.

Les auteurs de cette étude sont arrivés à la conclusion que bien qu'étant un traitement très coûteux, adalimumab entraîne une diminution indirecte des coûts de traitement, notamment chez les patients âgés d'une trentaine d'année. Cela signifie que l'utilisation thérapeutique de cet AcM est, en plus d'être un traitement plus efficace de la PAR, un traitement moins coûteux sur le long terme.

- Impact des biosimilaires

Les AcM représentent donc un arsenal thérapeutique redoutable face à des maladies chroniques qui touchent de nombreux patients. Le coût élevé qu'ils font peser sur le budget de l'Assurance maladie peut toutefois être revu à la baisse à travers l'usage des biosimilaires.

En effet, ces médicaments biologiques équivalents sont en moyenne en France 30% moins coûteux que leur biomédicament de référence (54), pour une efficacité égale. Parfois même, cette diminution de prix peut être colossale. En Norvège par exemple, lorsque Remsima®, biosimilaire de Remicade® (infliximab) a été introduit sur le marché en 2015, son fabricant l'a proposé à un prix 72% inférieur à celui de Remicade® (55).

D'autre part, lors de leur arrivée sur le marché, ils entraînent également une baisse des prix du médicament de référence. On estime que les biosimilaires ont permis à l'Assurance maladie française de faire une économie de l'ordre de 300 millions d'euros en 2019 (56).

Les biosimilaires représentent donc une piste pour réduire les coûts liés aux traitements par anticorps monoclonaux tout en conservant une efficacité remarquable.

- Rôle du pharmacien officinal

En conclusion de ces différentes observations, nous pouvons affirmer que les biothérapies sont des médicaments efficaces mais très coûteux. Afin que le rapport coût-efficacité des biomédicaments reste favorable, le pharmacien a donc un rôle important à jouer : il doit garantir le bon usage de ces médicaments et favoriser leur observance par les patients.

L'un des obstacles qui demeure toutefois est de combattre les réticences des patients face aux biosimilaires. Des études menées aux États-Unis dans le domaine de l'oncologie où l'usage des biothérapies et leurs biosimilaires est très répandu, ont montré que l'acceptabilité des biosimilaires par les patients reposait principalement sur la confiance du patient en son praticien. De plus, l'éducation faite par les professionnels de santé auprès des patients joue un rôle prépondérant (54). Mais celle-ci dépend de leurs connaissances, souvent hétérogènes d'un praticien à l'autre. Le pharmacien occupe donc une posture cruciale dans l'adhésion des patients aux biosimilaires. En effet, même si le *switch* thérapeutique est une décision médicale, et non pharmaceutique, le pharmacien a un rôle pédagogique auprès du patient. Il doit être en mesure de lui apporter les informations nécessaires pour répondre à ses questions, le rassurer et le faire adhérer à ce nouveau traitement.

3. Renforcer le rôle du pharmacien comme professionnel de santé

Ce tournant des technologies médicamenteuses représente une occasion en or pour le pharmacien d'officine. En effet, nous nous trouvons dans un contexte socio-économique où la profession est très souvent mise à mal. Notamment par les médias, ou sur les réseaux sociaux.

Depuis l'Antiquité, celui qu'on appelait autrefois apothicaire, occupe une fonction phare dans la société. Ce rôle à la fois de commerçant et professionnel de santé, se voit aujourd'hui menacé par la remise en cause du monopole pharmaceutique par les géants de la grande distribution.

À travers la dispensation des biomédicaments immunologiques, le pharmacien a l'opportunité de confirmer son statut de professionnel de santé. Il s'agit pour lui d'un moyen de montrer aux patients la qualité de sa formation et son solide socle de connaissances scientifiques. Pour développer ce statut, il peut s'appuyer sur la confiance que lui accordent ses patients, notamment les malades chroniques.

Les biothérapies étant souvent prescrites par des médecins spécialistes, exerçant en milieu hospitalier, le pharmacien doit alors assurer la continuité du parcours de soins ville-hôpital. En étant complémentaire du médecin spécialiste, il assure le suivi des patients chroniques, notamment en ce qui concerne la gestion des effets indésirables.

Enfin, le pharmacien est bien souvent le dernier maillon de la chaîne de santé. Il est le dernier à être en contact avec le patient dans le processus de soins. Dans l'autre sens, c'est l'acteur de santé le plus disponible, et souvent le premier auquel on fait appel lorsqu'un problème survient.

4. Contraintes

Nous nous trouvons face à une contrainte majeure : les pharmaciens bénéficient de moins en moins de temps au comptoir. En effet, avec l'arrivée des nouvelles missions du pharmacien d'officine (entretiens pharmaceutiques, bilans partagés de médication, Tests Rapides d'Orientation Diagnostique (TROD), vaccination, etc...) les

pharmacies ont diversifié leurs activités et sont devenues de véritables relais de santé. De plus, dans le cadre de la lutte contre le Covid-19, le pharmacien s'est vu confier un rôle majeur dans les actions de dépistage et de vaccination. Tout cela bien souvent, sans augmentation du nombre d'employés au sein de la pharmacie. Le temps consacré à la dispensation des ordonnances s'est donc mathématiquement réduit.

En plus du manque de temps, s'ajoutent des contraintes matérielles. En effet, les comptoirs des pharmacies peuvent parfois être bruyants. Leur proximité avec les autres comptoirs et les autres patients en font également un lieu à la confidentialité restreinte. Il n'est pas rare d'être contraint d'interrompre ses explications auprès d'un patient pour devoir répondre au téléphone ou à une question d'un membre de l'équipe officinale.

L'une des solutions possibles pour remédier à ce problème serait de proposer au patient que la dispensation de son traitement par biothérapie se déroule dans un espace de confidentialité au sein de la pharmacie. Cependant, toutes les officines n'en bénéficient pas forcément. De plus, cette mise à l'écart pourrait être perçue comme un acte stigmatisant par le patient.

Enfin, il existe aussi des contraintes liées au patient lui-même. D'une personne à l'autre celui-ci sera plus enclin ou non à recevoir des informations au sujet de son traitement par son pharmacien. Les capacités d'attention sont également variables d'un patient à un autre.

En résumé, lorsqu'il dispense un biomédicament immunologique, le pharmacien a pour devoir de délivrer une information claire, et facilement assimilée par le patient. Bien que le comptoir de l'officine soit pas le lieu idéal, le pharmacien est forcé de composer avec, et ce avec un temps imparti réduit. Face à ces contraintes, il nous paraît alors nécessaire que les outils d'aide à la dispensation destinés au pharmacien que nous souhaitons proposer lui soient accessibles directement depuis son comptoir.

IV. SOLUTIONS APPORTÉES

A. Construction du projet

1. Contexte

L'idée de produire des fiches d'aide à la dispensation des biothérapies est née à la suite des thèses de Margaux Fontaine et Clémence Robillard (1,2). Ayant mis en évidence le manque de connaissances des pharmaciens au sujet des biomédicaments immunologiques, nous nous sommes alors intéressés aux différents outils actuellement disponibles. Après avoir constaté que ceux-ci étaient peu nombreux et selon nous inadaptés à la pratique professionnelle, il nous a paru nécessaire de proposer à notre tour un outil qui soit davantage en adéquation avec la réalité du comptoir. Le format des fiches nous a de ce fait semblé être le plus approprié, par son aspect synthétique et sa facilité d'utilisation.

On attend donc de ces fiches qu'elles constituent des outils ergonomiques, simples d'utilisation, qui s'inscrivent dans l'ère du temps et la réalité du terrain.

Ces fiches d'aide à la dispensation ont été réalisées au cours du mois de février 2022, période durant laquelle se déroule le stage de pratique professionnelle des étudiants en 6^{ème} année de pharmacie. Elles ont donc pu, tout au long de leur processus de conception, être testées en conditions réelles, par une équipe de pharmaciens et préparateurs en pharmacie. Nous avons pris en compte leurs remarques et suggestions afin de les améliorer au fur et à mesure et d'obtenir un outil qui soit optimisé et pleinement adapté à la pratique professionnelle.

2. Choix des spécialités

Comme le montre le tableau 1, les spécialités de biomédicaments disponibles à l'officine sont nombreuses. Nous avons alors décidé de restreindre le nombre de fiches que nous allons créer afin de nous focaliser sur les principaux médicaments dispensés, et donc les fiches qui seraient les plus utilisées par les pharmaciens.

Pour nous aiguiller dans ce choix, nous avons étudié les données récoltées au sein du tableau 3. Celui-ci n'ayant interrogé seulement deux officines de la métropole lilloise, nous ne pouvons donc pas affirmer qu'il soit représentatif de l'ensemble des pharmacies. En effet, d'une officine à l'autre, le volume de biomédicaments dispensés peut être extrêmement variable. Afin de limiter ce biais, et dans un souci de généralisation, nous n'avons donc pas tenu compte des biomédicaments qui n'ont été délivrés que dans une seule pharmacie.

D'autre part, nous avons fait le choix de traiter uniquement les biomédicaments qui nécessitent une auto-injection par le patient. Ainsi, nous avons exclu ranibizumab (Lucentis®) et aflibercept (Eylea®) bien qu'ils fassent partie des plus délivrés par les deux officines interrogées. En effet, ces biomédicaments sont utilisés en ophtalmologie pour le traitement de la DMLA, à raison d'une injection intra vitrénne tous les mois, réalisée par un ophtalmologue. De ce fait, les patients vont chercher ce médicament à la pharmacie et le conservent chez eux jusqu'à leur rendez-vous. Leur dispensation ne comporte donc pas de réel enjeu si ce n'est le rappel de la nécessité de le conserver au réfrigérateur, au même titre qu'un vaccin. De la même manière, Prolia® (denosumab) n'a pas été sélectionné pour faire l'objet d'une fiche car son RCP stipule que son injection doit être réalisée par un personnel formé (57).

Enfin, nous avons également fait le choix de créer des fiches distinctes pour la forme stylo et la forme seringue d'une même spécialité. En effet, n'ayant pas exactement le même mode d'administration, il nous paraissait pertinent de les distinguer l'une de l'autre. De même, nous avons retenu parfois plusieurs spécialités ou biosimilaires du même AcM. L'intérêt de nos fiches étant d'être spécifique à chaque présentation et non d'être généraliste d'une molécule, ce qui n'avait pas été retrouvé au sein des différents outils déjà disponibles.

Ainsi, en mettant en application ces critères, nous avons retenu pour la production de fiche les neuf spécialités suivantes :

- Humira® en stylo
- Humira® en seringue
- Imraldi® en seringue
- Benepali® en stylo

- Erelzi® en stylo
- Simponi® en stylo
- Stelara® en seringue
- Dupixent® en seringue
- Xolair® en seringue

3. Cahier des charges

Une fois que le choix des spécialités qui feraient l'objet d'une fiche fut effectué, il a été nécessaire d'établir un cahier des charges. Il s'agissait de déterminer quels seraient les principaux points à aborder par le pharmacien d'officine au sein de ces fiches. Comme nous avons pu le voir avec les différentes fiches actuellement à disposition, il est difficile d'être exhaustif sans pour autant inonder le patient d'un surplus d'informations.

Pour répondre à cette problématique, nous nous sommes basés sur le travail de Sorène Wintenberger (3). Cette étudiante en pharmacie de la Faculté de Lille a, dans le cadre de sa thèse, établi les principaux points à aborder pour une fiche d'aide à la dispensation selon la méthode DELPHI®.

La méthode DELPHI®, est une méthode rigoureuse et validée scientifiquement qui a pour objectif d'établir un consensus entre experts d'un même sujet. Ainsi, l'auteur a interrogé des médecins rhumatologues, professeurs d'immunologie, pharmaciens cliniciens, pharmaciens d'officine et des patients, sur les informations qui leur paraissaient essentielles à donner au patient lors de la délivrance d'une biothérapie. Un consensus n'ayant été obtenu que pour la première délivrance, on peut donc admettre que les fiches que nous avons produites serviront davantage à une première délivrance qu'à un renouvellement.

Les thématiques retenues pour figurer sur une fiche d'aide à la dispensation lors d'une primo-délivrance sont :

- Posologie ;
- Objectifs du traitement ;
- Importance de l'adhésion ;
- Augmentation du risque infectieux ;
- Modalités de conservation ;
- Méthode d'administration (injection) ;
- Gestion des déchets ;
- Effets indésirables possibles ;
- Conditions de prescription et de délivrance.

Les informations complémentaires comme la conduite à tenir en cas d'oubli ou de voyage, ou encore le désir de grossesse n'ont pas fait consensus. Elles ont plutôt été classées comme des informations à évoquer dans le cadre d'une demande spontanée du patient en situation particulière. Ces informations spécifiques et moins essentielles ne figurent donc pas sur nos fiches.

Par ailleurs nous avons rajouté à ce cahier des charges plusieurs points davantage liés à l'aspect pratique de la réalité professionnelle :

- Nom du médicament (commercial et DCI) ;
- Indication du groupe biosimilaire, s'il y en a un ;
- Image de la boîte ;
- Dosages disponibles ;
- Conditionnement (nombre d'unités par boîte) ;
- Nombre de boîtes nécessaires pour un mois de traitement ;
- Rappel des indications ;
- Coordonnées du laboratoire qui commercialise le médicament (pour permettre aux pharmaciens de poser d'éventuelles questions, effectuer une commande, se renseigner en cas de rupture de stock...).

Enfin, nous avons opté pour une charte graphique commune à l'ensemble des fiches avec des coloris rappelant le conditionnement du médicament et une police d'écriture lisible.

4. Conception des fiches

Afin de produire nos fiches, nous avons utilisé le site Canva (www.canva.com). Il s'agit d'une plateforme de conception graphique qui propose à ses utilisateurs des outils permettant de créer des affiches, documents ou autres contenus visuels.

Pour ce qui est de la partie législative et des règles de prescription, nous nous sommes appuyés sur le site Meddispar qui fournit une information complète et détaillée des règles en vigueur pour chaque biomédicament.

Le contenu de chaque fiche a été élaboré en se basant sur les différentes informations disponibles dans le RCP (58). Nous avons également eu recours au site eVidal (dans sa version dédiée aux professionnels de santé) et à la base de données Acthera.

Les illustrations présentes sur les fiches proviennent quant à elles des sites internet des différents laboratoires qui commercialisent ces biomédicaments.

Afin de garantir leur caractère officiel, nous avons favorisé lorsque cela était possible les informations délivrées par les laboratoires eux-mêmes. Dans le cas échéant, nous avons retranscrit les instructions d'administration présentes dans les guides destinés aux patients. Nous avons également procédé à des retranscriptions personnelles après la visualisation de vidéos de démonstration éditées par les laboratoires.

Le format choisi pour la conception des fiches est le format A4 paysage. En effet, il permet de visualiser l'ensemble de la fiche directement. Ce format peut également, si la fiche est imprimée, être plié en deux de façon à former deux fiches au format A5.

Dans le processus de conception des fiches, nous avons tout d'abord élaboré une fiche prototype qui était celle de Humira® en stylo (annexe 6). Elle a ensuite été présentée aux équipes de deux pharmacies afin de recueillir leurs remarques et suggestions (tableau 4). Celles-ci ont été prises en compte et nous ont permis d'adapter la fiche pour obtenir un résultat optimal. Une fois que le modèle type fut terminé, nous l'avons transposé à chaque spécialité.

*Tableau 4 : Recueil des remarques effectuées par les membres des équipes
officinales et adaptations mises en place*

Initiales	Remarques et suggestions	Adaptations mises en place
FC	Mettre la partie mode d'administration sur une page pleine Proposition d'un format A5 recto-verso	Passage au format A4 paysage afin d'obtenir deux A5 en recto-verso
EP	Fiche visuelle, avec informations essentielles Mettre une image du stylo Absence des CI	Ajout d'illustrations pour chaque dispositif (stylo ou seringue) Les CI ne sont pas mentionnées car ne font pas partie du cahier des charges établi par le biais de la méthode DELPHI®
LV	Choix judicieux des couleurs Fiche adaptée à la lecture Absence des CI	Les CI ne sont pas mentionnées car ne font pas partie du cahier des charges établi par le biais de la méthode DELPHI®
CD	Phrase « sinon pas de remboursement » à modifier	Phrase remplacée par « permet la prise en charge »
MG	Fiche très claire Mettre une image pour illustrer chacune des 4 étapes	Ajout d'illustrations pour chaque étape du mode d'administration
VD	Fiche bien détaillée Mettre une image pour illustrer les étapes du mode d'administration	Ajout d'illustrations pour chaque étape du mode d'administration
LC	Augmenter la taille des titres	Ajustement de la taille des titres pour plus de lisibilité

Humira® (Adalimumab) stylo

Cible : Anti-TNF α

Indications : PAR, spondylarthrite, uvéite, psoriasis, rhumatisme psoriasique, Maladie de Crohn, RCH, arthrite juvénile, Maladie de Verneuil

Dosages disponibles : 40 mg, 80 mg

Conditionnement : 40 mg : boîte de 2 stylos (= 1 mois de traitement), 80 mg : boîte de 1 ou 3 stylos



Prescription

- **Ordonnance d'exception** (permet la prise en charge)
- Prescription **initiale hospitalière** réservée aux **spécialistes** en : dermatologie, hépatogastro-entérologie, médecine interne, ophtalmologie, pédiatrie, rhumatologie

Posologie

- **Induction** : 40 à 160 mg d'emblée, selon indication
- **Entretien** : 40 mg toutes les 2 semaines

Mode d'action

- Blocage de la cascade de l'inflammation -> traitement de fond, évite la survenue de crises

Conservation

- **Réfrigérateur** (2-8°C), dans son emballage. Ne pas congeler.
- Sinon : 25°C max à l'abri de la lumière, pendant 14 jours max, doit être jeté après

Effets indésirables

- Liés au traitement :
- **Augmentation du risque infectieux +++** -> mise à jour des vaccins, surveiller et prévenir le médecin dès l'apparition de tout symptôme infectieux : fièvre, courbatures, toux, fatigue, etc... pour faire un bilan
 - **EI fréquents** : maux de tête, nausées, vomissements, douleurs musculaires et abdominales, éruption cutanée
- Liés aux injections : Douleur, rougeur, démangeaisons, gonflement au point d'injection

● Contact labo : AbbVie 0 800 00 12 89 (information médicale) / 0 800 717 088 (commande)

Mode d'administration

Voie **sous-cutanée** = couche située entre la peau et les muscles

Zones : bas du ventre à 5 cm du nombril, cuisses ou bras
-> varier les zones d'injection et les espacer de 5 cm



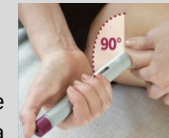
Avant : Sortir le stylo du réfrigérateur 15 à 30 min avant l'injection
Se laver les mains et désinfecter la zone avec le tampon d'alcool fourni

Pendant (4 étapes) :

- 1** Ouvrir le stylo : capuchon gris (n°1) = côté aiguille ; capuchon rose (n°2) = côté déclencheur



- 2** Pincer la peau et appliquer le stylo fermement à 90°



- 3** Appuyer sur le bouton poussoir rose à fond : le liquide va être injecté jusqu'à ce que l'indicateur de la bulle soit jaune (environ 10 sec)



- 4** Retirer le stylo

Après :

Jeter le stylo dans un container DASRI (à fournir au patient)
Ne pas masser la zone d'injection



Vidéo : <https://humira.abbviecare.ca/fr/humira-adult/humira-injection-steps/videos>

Humira® (Adalimumab) seringue

Cible : Anti-TNF α

Indications : PAR, spondylarthrite, uvéite, psoriasis, rhumatisme psoriasique, Maladie de Crohn, RCH, arthrite juvénile, Maladie de Verneuil

Dosages disponibles : 20 mg (usage pédiatrique), 40 mg, 80 mg

Conditionnement : boite de 2 seringues (= 1 mois de traitement), 1 seringue pour le dosage 80 mg



Prescription

- **Ordonnance d'exception** (permet la prise en charge)
- Prescription **initiale hospitalière** réservée aux **spécialistes** en : dermatologie, hépatogastro-entérologie, médecine interne, ophtalmologie, pédiatrie, rhumatologie

Posologie

- **Induction :** 40 à 160 mg d'emblée, selon indication
- **Entretien :** 40 mg toutes les 2 semaines

Mode d'action

- Blocage de la cascade de l'inflammation -> traitement de fond, évite la survenue de crises

Conservation

- **Réfrigérateur** (2-8°C), dans son emballage. Ne pas congeler.
- Sinon : 25°C max à l'abri de la lumière, pendant 14 jours max, doit être jeté après

Effets indésirables

Liés au traitement :

- **Augmentation du risque infectieux +++** -> mise à jour des vaccins, surveiller et prévenir le médecin dès l'apparition de tout symptôme infectieux : fièvre, courbatures, toux, fatigue, etc... pour faire un bilan
- **El fréquents :** maux de tête, nausées, vomissements, douleurs musculaires et abdominales, éruption cutanée

Liés aux injections : Douleur, rougeur, démangeaisons, gonflement au point d'injection

Contact labo : AbbVie 0 800 00 12 89 (information médicale) / 0 800 717 088 (commande)

Mode d'administration

Voie **sous-cutanée** = couche située entre la peau et les muscles

Zones : bas du ventre à 5 cm du nombril, cuisses ou bras
-> varier les zones d'injection et les espacer de 5 cm



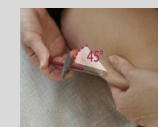
Avant : Sortir la seringue du réfrigérateur 15 à 30 min avant l'injection
Se laver les mains et désinfecter la zone avec le tampon d'alcool fourni

Pendant (4 étapes) :

- 1** Retirer le capuchon, puis en tenant la seringue vers le haut appuyer lentement sur le piston pour purger la seringue



- 2** Pincer la peau et enfoncer la seringue d'un mouvement vif à 45°



- 3** Relâcher la peau et appuyer lentement sur le piston pour injecter le liquide (prend entre 2 et 5 secondes)

- 4** Retirer l'aiguille, appliquer une compresse fermement s'il y a une goutte de sang

Après :

Jeter la seringue dans un container DASRI (à fournir au patient)
Ne pas masser la zone d'injection



Vidéo : <https://www.abbvie.fr/content/dam/abbvie-dotcom/fr/produits/humira/Video-de-la-auto-injection-HUMIRA-seringue-40mg.mp4>

Fiche à destination des personnels officiels réalisée par Alice Silvin (Université de Lille) - février 2022

Imraldi® (Adalimumab) seringue

Cible : Anti-TNF α

Indications : PAR, spondylarthrite, uvéite, psoriasis, rhumatisme psoriasique, Maladie de Crohn, RCH, arthrite juvénile, Maladie de Verneuil

Dosages disponibles : 40 mg

Conditionnement : boîte de 1 ou 2 seringues (= 1 mois de traitement)

Biosimilaire de Humira®



Prescription

- **Ordonnance d'exception** (permet la prise en charge)
- Prescription **initiale hospitalière** réservée aux **spécialistes** en : dermatologie, hépatogastro-entérologie, médecine interne, ophtalmologie, pédiatrie, rhumatologie.

Posologie

- **Induction :** 40 à 160 mg d'emblée, selon indication
- **Entretien :** 40 mg toutes les 2 semaines

Mode d'action

- Blocage de la cascade de l'inflammation -> traitement de fond, évite la survenue de crises

Conservation

- **Réfrigérateur** (2-8°C), dans son emballage. Ne pas congeler.
- Sinon : 25°C max à l'abri de la lumière, pendant 28 jours max, doit être jeté après.

Effets indésirables

- Liés au traitement :
- **Augmentation du risque infectieux +++** -> mise à jour des vaccins, surveiller et prévenir le médecin dès l'apparition de tout symptôme infectieux : fièvre, courbatures, toux, fatigue, etc... pour faire un bilan
 - **El fréquents :** maux de tête, nausées, vomissements, douleurs musculaires et abdominales, éruption cutanée
- Liés aux injections : Douleur, rougeur, démangeaisons, gonflement au point d'injection

Contact labo : Biogen 01 77 69 68 14 (information médicale et pharmacovigilance - biosimilaires)

Mode d'administration

Voie **sous-cutanée** = couche située entre la peau et les muscles

Zones : bas du ventre à 5 cm du nombril, cuisses ou bras
-> varier les zones d'injection et les espacer de 5 cm.



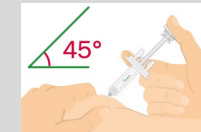
Avant : Sortir la seringue du réfrigérateur 15 à 30 min avant l'injection
Se laver les mains et désinfecter la zone avec le tampon d'alcool fourni

Pendant (4 étapes) :

- 1 Retirer le capuchon de la seringue (pas de purge nécessaire)



- 2 Pincer la peau et enfoncer la seringue d'un mouvement vif à 45°



- 3 Appuyer lentement sur le piston pour injecter le liquide jusqu'à entendre un clic

- 4 Relâcher la peau et retirer la seringue (aiguille à rétraction automatique). Appliquer une compresse fermement s'il y a une goutte de sang

Après :

Jeter le stylo dans un container DASRI (à fournir au patient)
Ne pas masser la zone d'injection



Vidéo : <https://www.imraldi.eu/en/home/how-to-use/syringe.html> (en anglais)

Fiche à destination des personnels officinaux réalisée par Alice Silvin (Université de Lille) - février 2022

Benepali® (Étanercept) stylo

Cible : Anti-TNF α

Indications : PAR, spondylarthrite, arthrite juvénile, psoriasis, rhumatisme psoriasique

Dosages disponibles : 50 mg (25 mg disponible en seringue uniquement)

Conditionnement : boîte de 4 stylos (= 1 mois de traitement)

Biosimilaire de Enbrel®



Prescription

- **Ordonnance d'exception** (permet la prise en charge)
- Prescription **initiale hospitalière** réservée aux **spécialistes** en dermatologie, médecine interne, pédiatrie, rhumatologie

Posologie

Selon indication
Cas général : 25 mg 2x/semaine ou **50 mg 1x/semaine**

Mode d'action

- Blocage de la cascade de l'inflammation -> traitement de fond, évite la survenue de crises

Conservation

- **Réfrigérateur** (2-8°C), dans son emballage. Ne pas congeler.
- Sinon : 25°C max à l'abri de la lumière, pendant 28 jours max, doit être jeté après.

Effets indésirables

Liés au traitement :

- **Augmentation du risque infectieux +++** -> mise à jour des vaccins, surveiller et prévenir le médecin dès l'apparition de tout symptôme infectieux : fièvre, courbatures, toux, fatigue, etc... pour faire un bilan

- El fréquents : maux de tête, éruption cutanée

Liés aux injections :

Au point d'injection : douleur, rougeur, démangeaisons, gonflement

Contact labo : Biogen 01 77 69 68 14 (information médicale et pharmacovigilance - biosimilaires)

Mode d'administration

Voie **sous-cutanée** = couche située entre la peau et les muscles

Zones : bas du ventre à 5 cm du nombril, cuisses ou bras
-> varier les zones d'injection et les espacer de 5 cm.



Avant : Sortir le stylo du réfrigérateur 15 à 30 min avant l'injection
Se laver les mains et désinfecter la zone (tampon d'alcool **non** fourni)

Pendant (4 étapes) :

- 1 Ouvrir le stylo en tirant le capuchon bleu



- 2 Appliquer le stylo fermement contre la peau à 90°

- 3 Appuyer le stylo contre la peau pour commencer l'injection (**pas de bouton**)
1er clic = injection a commencé
2ème clic = injection terminée



- 4 Compter 15 sec avant de retirer le stylo. Vérifier que la fenêtre du stylo soit entièrement colorée en jaune et qu'elle soit fixe



Après :

Jeter le stylo dans un container DASRI (à fournir au patient)
Ne pas masser la zone d'injection



Vidéo : <https://www.benepali.eu/en/home/how-to-use/pen.html> (en anglais)

Fiche à destination des personnels officinaux réalisée par Alice Silvin (Université de Lille) - février 2022

Erelzi® (Étanercept) stylo

Cible : Anti-TNF α

Indications : PAR, spondylarthrite, arthrite juvénile, psoriasis, rhumatisme psoriasique

Dosages disponibles : 50 mg (25 mg disponible en seringue uniquement)

Conditionnement : boîte de 4 stylos (= 1 mois de traitement)

Biosimilaire de Enbrel®



Prescription

- **Ordonnance d'exception** (permet la prise en charge)
- Prescription **initiale hospitalière** réservée aux **spécialistes** en dermatologie, médecine interne, pédiatrie, rhumatologie

Posologie

Selon indication
Cas général : 25 mg 2x/semaine ou **50 mg 1x/semaine**

Mode d'action

- Blocage de la cascade de l'inflammation -> traitement de fond, évite la survenue de crises

Conservation

- **Réfrigérateur** (2-8°C), dans son emballage. Ne pas congeler.
- Sinon : 25°C max à l'abri de la lumière, pendant 28 jours max, doit être jeté après.

Effets indésirables

Liés au traitement :

- **Augmentation du risque infectieux +++** -> mise à jour des vaccins, surveiller et prévenir le médecin dès l'apparition de tout symptôme infectieux : fièvre, courbatures, toux, fatigue, etc... pour faire un bilan
- EI fréquents : maux de tête, éruption cutanée

Liés aux injections :

Au point d'injection : douleur, rougeur, gonflement, démangeaisons

- Contact labo : Sandoz 0 800 455 799 (information médicale et pharmacovigilance)

Mode d'administration

Voie **sous-cutanée** = couche située entre la peau et les muscles

Zones : bas du ventre à 5 cm du nombril, cuisses ou bras
-> varier les zones d'injection et les espacer de 5 cm.



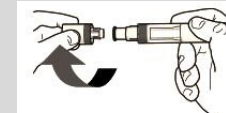
Avant : Sortir le stylo du réfrigérateur 15 à 30 min avant l'injection
Se laver les mains et désinfecter la zone (tampon d'alcool **non** fourni)

Pendant (4 étapes) :

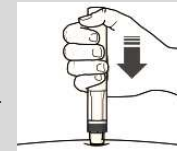
- 1** Ouvrir le stylo en dévissant le capuchon



Stylo SensoReady®



- 2** Appliquer le stylo fermement contre la peau à 90°



- 3** Appuyer le stylo contre la peau pour commencer l'injection (**pas de bouton**)
1er clic = injection a commencé
2ème clic = injection terminée



- 4** Retirer le stylo. Vérifier que la fenêtre du stylo soit entièrement colorée en vert et qu'elle soit fixe

Après :

Jeter le stylo dans un container DASRI (à fournir au patient)
Ne pas masser la zone d'injection



Simponi® (Golimumab) stylo

Cible : Anti-TNF α

Indications : PAR, arthrite juvénile, rhumatisme psoriasique, spondylarthrite, RCH

Dosages disponibles : 50 mg, 100 mg

Conditionnement : boîte de 1 stylo unidose (= 1 mois de traitement)

Existe en stylo multidoses mais pas en France



Prescription

- **Ordonnance d'exception** (permet la prise en charge)
- Prescription **initiale hospitalière** réservée aux **spécialistes** en hépato-gastro-entérologie, médecine interne, pédiatrie, rhumatologie.

Posologie

- Cas général : **une injection par mois** de 50 mg
- Dosage 100 mg pour les patients au poids >80 kg (RCH) ou >100 kg (autres indications)

Mode d'action

- Blocage de la cascade de l'inflammation -> traitement de fond, évite la survenue de crises

Conservation

- **Réfrigérateur** (2-8°C), dans son emballage. Ne pas congeler.
- Sinon : 25°C max à l'abri de la lumière, pendant 30 jours max, doit être jeté après.

Effets indésirables

Liés au traitement :

- **Augmentation du risque infectieux +++** -> mise à jour des vaccins, surveiller et prévenir le médecin dès l'apparition de tout symptôme infectieux : fièvre, courbatures, toux, fatigue, etc... pour faire un bilan
- **EI fréquents :** maux de tête, vertiges, douleurs musculaires, nausées, éruption cutanée

Liés aux injections : Douleur, rougeur, démangeaisons, gonflement, au point d'injection

Contact labo : MSD France 01 80 46 40 40 (information médicale et pharmacovigilance)

Mode d'administration

Voie **sous-cutanée** = couche située entre la peau et les muscles

Zones : bas du ventre à 5 cm du nombril, cuisses ou bras
-> varier les zones d'injection et les espacer de 5 cm.



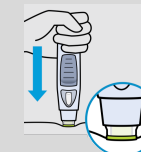
Avant : Sortir le stylo du réfrigérateur 15 à 30 min avant l'injection
Se laver les mains et désinfecter la zone zone (tampon d'alcool **non** fourni)

Pendant (4 étapes) :

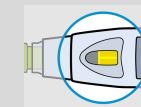
1 Ouvrir le stylo en tournant puis en tirant sur le capuchon



2 Appliquer le stylo fermement contre la peau à 90° jusqu'à ce que l'applicateur en latex vert soit aplati



3 Appuyer sur le bouton pour déclencher l'injection. Ne pas relâcher le bouton avant la fin de l'injection.
1er clic = injection a commencé
2ème clic = injection terminée (15 sec après environ)



4 Retirer le stylo et vérifier la présence de l'indicateur jaune au niveau de la fenêtre

Après :

Jeter le stylo dans un container DASRI (à fournir au patient)
Ne pas masser la zone d'injection



Vidéo : <https://www.simponi.com/rheumatoid-arthritis/simponi-dosing/how-to-inject-simponi> (en anglais)

Fiche à destination des personnels officinaux réalisée par Alice Silvin (Université de Lille) - février 2022

Stelara® (Ustékinumab) seringue

Cible : IL-12 et IL-23

Indications : psoriasis, rhumatisme psoriasique, Maladie de Crohn, RCH

Dosages disponibles : 45 mg, 90 mg

Conditionnement : boîte d'une seringue



Prescription

- **Ordonnance d'exception** (permet la prise en charge)
- Prescription **initiale hospitalière** réservée aux **spécialistes** en dermatologie, hépato-gastro-entérologie, médecine interne, rhumatologie

Posologie

- **Induction** : 2 injections de 45 mg espacées de 4 semaines
 - **Entretien** : 1 injection de 45 mg toutes les 12 semaines
- Le dosage 90 mg est utilisé pour les patients ayant un poids >100 kg*

Mode d'action

- Blocage de la cascade de l'inflammation -> traitement de fond, évite la survenue de crises

Conservation

- **Réfrigérateur** (2-8°C), dans son emballage. Ne pas congeler.
- Sinon : 30°C max à l'abri de la lumière, pendant 30 jours max, doit être jeté après.

Effets indésirables

- Liés au traitement :
- **Augmentation du risque infectieux +++** -> mise à jour des vaccins, surveiller et prévenir le médecin dès l'apparition de tout symptôme infectieux : fièvre, courbatures, toux, fatigue, etc... pour faire un bilan
 - EI fréquents : fatigue, maux de tête, vertiges, douleurs musculaires et articulaires, nausées, vomissements, diarrhées
- Liés aux injections : douleur, rougeur, démangeaisons, gonflement, au point d'injection

Contact labo : Janssen 0 800 25 50 75 (information médicale et pharmacovigilance)

Mode d'administration

Voie **sous-cutanée** = couche située entre la peau et les muscles

Zones : bas du ventre à 5 cm du nombril, cuisses ou bras
-> varier les zones d'injection et les espacer de 5 cm.



Avant : Sortir la seringue du réfrigérateur 30 min avant l'injection
Se laver les mains et désinfecter la zone (tampon d'alcool **non** fourni)

Pendant (4 étapes) :

- 1** Ouvrir la seringue en tirant sur le capuchon
Pas de purge nécessaire



- 2** Pincer la peau et enfoncer la seringue d'un mouvement vif à 45°



- 3** Appuyer lentement sur le piston pour réaliser l'injection jusqu'à ce que le piston soit bloqué par les ailettes



- 4** Retirer la seringue et relâcher le piston (un protecteur d'aiguille se déploie automatiquement). Appliquer une compresse fermement s'il y a une goutte de sang



Après :

Jeter le stylo dans un container DASRI (à fournir au patient)
Ne pas masser la zone d'injection



Vidéo : <https://www.stelara.info.com/psoriatic-arthritis/stelara-injection-support>
(en anglais)

Fiche à destination des personnels officinaux réalisée par Alice Silvin (Université de Lille) - février 2022

Dupixent® (Dupilumab) seringue

Cible : IL-4 et IL-13

Indications : dermatite atopique, asthme sévère, polyposse naso-sinusienne

Dosages disponibles : 200 mg (pédiatrique), 300 mg

Conditionnement : boîte de 2 seringues (= 1 mois de traitement)



Prescription

- **Ordonnance d'exception** (permet la prise en charge)
- Prescription **initiale hospitalière** réservée aux **spécialistes** en allergologie, dermatologie, pneumologie, médecine interne, pédiatrie et ORL (pour le dosage 300 mg).

Posologie

- **Induction** : une dose de 600 mg (adultes)
- **Entretien** : 300 mg toutes les 2 semaines (adultes)

Mode d'action

- Blocage de la signalisation impliquée dans les mécanismes allergiques -> traitement de fond, évite la survenue de crises

Conservation

- **Réfrigérateur** (2-8°C), dans son emballage. Ne pas congeler.
- Sinon : 25°C max à l'abri de la lumière, pendant 14 jours max, doit être jeté après.

Effets indésirables

Liés au traitement :

- Conjonctivite, blépharite, douleurs articulaires, herpès buccal

- Pas d'augmentation du risque infectieux

Liés aux injections :

- Au point d'injection : douleur, rougeur, gonflement, démangeaisons

Contact labo : Sanofi 0 800 39 40 00 (information médicale et pharmacovigilance)

Mode d'administration

Voie **sous-cutanée** = couche située entre la peau et les muscles

Zones : bas du ventre à 5 cm du nombril, cuisses ou bras
-> varier les zones d'injection et les espacer de 5 cm.

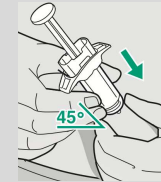


Avant : Sortir la seringue du réfrigérateur 30 min (dosage 200 mg) ou 45 min (dosage 300 mg) avant l'injection

Se laver les mains et désinfecter la zone (tampon d'alcool **non** fourni)

Pendant (4 étapes) :

- 1** Ouvrir la seringue en tirant sur le capuchon
Pas de purge nécessaire
- 2** Pincer la peau et enfoncer la seringue d'un mouvement vif à 45°
- 3** Appuyer lentement sur le piston pour injecter le liquide
- 4** Retirer la seringue et relâcher le piston (un protecteur d'aiguille se déploie automatiquement). Appliquer une compresse fermement s'il y a une goutte de sang



Après :

Jeter le stylo dans un container DASRI (à fournir au patient)

Ne pas masser la zone d'injection



Vidéo : <https://www.dupixent.com/support-savings/injection-support-center#administer> (en anglais)

Xolair® (Omalizumab) seringue

Cible : Anti IgE

Indications : Asthme allergique, urticaire chronique, polyposse naso-sinusienne

Dosages disponibles : 75 mg, 150 mg

Conditionnement : boîte de 1 seringue



Prescription

- **Ordonnance d'exception** (permet la prise en charge)
 - Prescription **initiale hospitalière** réservée aux **spécialistes** en allergologie, dermatologie, médecine interne, pneumologie, pédiatrie, ORL

Posologie

De 75 à 1200 mg/mois, selon taux initial d'IgE et poids corporel
 Si ≤ 600 mg : 1 injection/4sem ; si >600 mg : 1 injection/2sem

Mode d'action

- Diminution du taux d'IgE circulant, immunoglobulines impliquées dans les réactions allergiques -> traitement de fond

Conservation

- **Réfrigérateur** (2-8°C), dans son emballage. Ne pas congeler.
 - Peut être conservé hors du réfrigérateur à 25°C max jusqu'à 48h, puis y être remis ensuite.

Effets indésirables

Liés au traitement :
 - Maux de tête, douleurs abdominales et articulaires, fièvre (surtout chez les enfants)
 - **Pas d'augmentation du risque infectieux**
Liés aux injections : Douleur, rougeur, démangeaisons, gonflement, au point d'injection

Contact labo : Novartis 01 55 47 66 00 (information médicale)

Mode d'administration

Voie **sous-cutanée** = couche située entre la peau et les muscles

Zones : bas du ventre à 5 cm du nombril, cuisses ou bras
 -> varier les zones d'injection et les espacer de 5 cm.



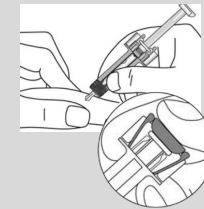
Avant : Sortir la seringue du réfrigérateur 15 à 30 min avant l'injection
 Se laver les mains et désinfecter la zone (tampon d'alcool **non** fourni)

Pendant (4 étapes) :

1 Ouvrir la seringue en tirant sur le capuchon
 Pas de purge nécessaire



2 Pincer la peau et enfoncer la seringue d'un mouvement vif avec un angle de 45 à 90°



3 Appuyer lentement sur le piston pour réaliser l'injection jusqu'à ce que le piston soit bloqué par les ailettes



4 Retirer la seringue et relâcher le piston (un protecteur d'aiguille se déploie automatiquement). Appliquer une compresse fermement s'il y a une goutte de sang

Après :

Jeter le stylo dans un container DASRI (à fournir au patient)
 Ne pas masser la zone d'injection



Répéter l'ensemble de ces étapes selon le nombre de seringues à injecter

Vidéo : <https://www.xolair.com/self-injection.html> (en anglais)

C. Diffusion

1. Problématique

Notre travail s'étant effectué dans une volonté de partage de connaissances et d'amélioration de la prise en charge globale des patients, les fiches que nous proposons doivent alors être diffusées auprès des principaux intéressés : les pharmaciens. La problématique qui se pose à l'issue de la création de nos fiches est la suivante : comment les rendre accessibles au plus grand nombre ?

Tout d'abord, il nous a apparu comme étant primordial que l'accès à ces fiches soit gratuit. Le moyen de diffusion qui répondait à ce critère fut, sans surprise, internet. Afin de permettre un accès rapide à tout moment et pour chacun, nous souhaitons une plateforme dont l'accès ne nécessitait ni inscription ni authentification.

Par ailleurs, il nous fallait une plateforme ayant déjà une certaine renommée permettant garantir le sérieux du travail fourni et la fiabilité des informations rencontrées. Par conséquent, nous nous sommes davantage penchés vers des sites institutionnels et universitaires plutôt que de créer un site indépendant.

Ensuite, au-delà de la mise en ligne des fiches, il sera nécessaire de les faire connaître auprès de notre public : les équipes officinales.

Pour ce faire, plusieurs moyens sont envisagés :

- Bouche à oreille ;
- Réseaux sociaux ;
- Groupes Facebook qui regroupent pharmaciens, préparateurs et étudiants ;
- Revues pharmaceutiques (Le moniteur des pharmacies, Le quotidien du pharmacien, etc...) ;
- Syndicats (USPO, UNPF, FSPF, etc...) ;
- Unions Régionales des Professionnels de Santé (URPS) ;
- Universités.

Enfin, il serait intéressant que nos fiches puissent être intégrées aux différents LGO disponibles en officine. Ainsi les fiches seraient immédiatement proposées lors de la dispensation de chaque biomédicament immunologique.

2. Plateforme Acthera

La plateforme Acthera, s'est alors positionnée comme étant le compromis qui répondait à l'ensemble de nos critères.

Ce guide des AcM développé par le service d'immunologie de la Faculté de pharmacie de Lille est en plus d'être validé par l'Université, accessible à tous gratuitement et sans code d'accès.

Actuellement en cours de restructuration, il s'agissait du moment idéal pour proposer d'y intégrer nos fiches d'aide à la dispensation. Celles-ci y seront directement accessibles depuis le menu principal, ainsi qu'intégrées aux pages détaillant chaque biomédicament immunologique.

3. Limites

La principale limite de notre projet concerne son actualisation. En effet, le marché des biothérapies étant en plein essor, de nouveaux biomédicaments sont susceptibles d'arriver en officine chaque année, au même titre que les médicaments biosimilaires qui sont toujours plus nombreux. De plus, certains points concernant l'utilisation des dispositifs d'administration peuvent aussi être modifiés afin d'en améliorer l'expérience utilisateur. Enfin, les règles de prescription et de délivrance pourraient elles aussi évoluer, notamment si les indications prévues par l'AMM du biomédicament en question sont élargies.

Le format pdf, choisi pour son universalité et sa compatibilité avec la majorité des supports informatiques, comporte par ailleurs l'inconvénient de ne pas être modifiable directement. Il sera donc nécessaire, si l'on souhaite mettre à jour nos fiches, de repasser par l'intermédiaire du site ayant servi à leur édition. Ensuite, celles-ci devront de nouveau être mises en ligne.

Enfin, pour les officines attachées au format papier et qui auraient fait le choix d'imprimer l'ensemble des fiches, elles ne pourront les modifier seulement de façon manuscrite. De plus, il sera nécessaire de consulter régulièrement le site afin d'être tenu informé d'une éventuelle mise à jour.

CONCLUSION

À la suite de ce travail sur les biomédicaments immunologiques, il ressort que cette classe médicamenteuse est porteuse de nombreux enjeux.

À l'origine de résultats thérapeutiques considérables et d'une amélioration remarquable de la qualité de vie des patients, ces médicaments ont révolutionné le traitement de certaines maladies à composante inflammatoire. De surcroît, les biothérapies constituent une part majeure du budget de l'Assurance maladie consacré aux médicaments. Ces coûts pourraient cependant être revus à la baisse grâce à l'arrivée sur le marché des biosimilaires.

Restant encore aujourd'hui peu connus des pharmaciens, les biomédicaments immunologiques forment pourtant une classe médicamenteuse qui devient de plus en plus présente au comptoir. Ils se doivent donc de s'informer pour les maîtriser, et de s'armer d'outils leur permettant d'en accompagner la dispensation. Ainsi, le pharmacien d'officine pourra réaffirmer auprès des patients et des autres professionnels de santé son rôle d'acteur pivot dans la continuité des soins entre ville et hôpital. Les fiches d'aide à la dispensation que nous proposons ont donc pour vocation d'accompagner les pharmaciens dans leur quotidien, de façon adaptée à leur pratique professionnelle.

Toutefois, au-delà de ce support d'information, il restera nécessaire sur le long terme d'adapter la formation des futurs pharmaciens officinaux en intégrant davantage d'enseignements traitant des biothérapies. Cela s'est traduit par exemple, au sein de la faculté de pharmacie de Lille, par la création d'un Enseignement Librement Choisi (ELC) abordant cette thématique, proposé aux étudiants de 5^{ème} année en filière officine. Par ailleurs, il ne faudra pas non plus négliger les pharmaciens actuels, qui devront actualiser leurs connaissances. Un accompagnement pourrait leur être proposé à travers certains modules de formation continue, obligation commune à la profession.

BIBLIOGRAPHIE

1. Fontaine M. Les biothérapies anti-inflammatoires à l'officine : Niveau de formation et d'information des pharmaciens des Hauts-de-France [Internet]. Faculté de pharmacie - Université de Lille; 2020. Disponible sur: https://pepите-depot.univ-lille.fr/LIBRE/Th_Pharma/2018/2018LILUE159.pdf
2. Robillard C. Les biothérapies anti-inflammatoires à l'officine : niveau de connaissances des étudiants de 6ème année de pharmacie [Internet]. Faculté de pharmacie - Université de Lille; 2018. Disponible sur: https://pepите-depot.univ-lille.fr/LIBRE/Th_Pharma/2020/2020LILUE023.pdf
3. Wintenberger S. La dispensation des thérapies ciblées par le pharmacien d'officine aux patients atteints de rhumatismes inflammatoires chroniques : proposition de fiche méthodologique à l'aide de la méthode DELPHI® [Internet]. Université de Lille; 2022. Disponible sur: https://pepите-depot.univ-lille.fr/LIBRE/Th_Pharma/2022/2022ULILE002.pdf
4. Code de la santé publique - Chapitre 1er : Dispositions générales. (Articles L5121-1 à L5121-21) - Légifrance [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGIARTI000043896320/2021-09-28/?isSuggest=true>
5. Kuby Janis, Owen Judith A, Punt Jenni, Stranford Sharon A, Jones Patricia P, Sautès-Fridman Catherine. Immunologie / [Janis] Kuby ; Judith A. Owen, Jenni Punt, Sharon A. Stranford [auteurs continuateurs] avec la contribution de Patricia P. Jones traduit de l'américain sous la direction de Catherine Fridma. 7e édition. Paris: Dunod; 2014.
6. Kiningham KK. Etanercept. In: Enna SJ, Bylund DB, éditeurs. xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference [Internet]. New York: Elsevier; 2007 [cité 18 déc 2021]. p. 1-4. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780080552323617143>
7. Salaün H, Ternant D, Cancel M, Linassier C, Paintaud G. Pharmacologie des anticorps monoclonaux à usage thérapeutique dans le cancer. *Innov Thérapeutiques En Oncol.* 1 sept 2019;5(5):255-66.
8. Stanfield RL, Wilson IA. Antibody Structure. *Microbiol Spectr.* 21 mars 2014;2(2):2.2.06.
9. Moutschen M, Scheen A. Bases immunologiques a la comprehension du concept d'anticorps monoclonal. *Rev Médicale Liège* [Internet]. 2009 [cité 8 déc 2021];64(5-6). Disponible sur: <https://orbi.uliege.be/handle/2268/26413>
10. Wang W, Wang E, Balthasar J. Monoclonal Antibody Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *Clin Pharmacol Ther.* 2008;84(5):548-58.
11. Burton OT, Oettgen HC. Beyond immediate hypersensitivity: evolving roles for IgE antibodies in immune homeostasis and allergic diseases. *Immunol Rev.* juill 2011;242(1):128-43.
12. Hantraye B, Clere N. Les anticorps monoclonaux. *Actual Pharm.* 1 déc 2015;54(551):18-21.
13. Bouzid K, Bedairia N, Marty M. Anticorps monoclonaux thérapeutiques en cancérologie. *Pathol Biol.* 1 août 2012;60(4):223-8.
14. L'Italien R. Immunohématologie [Internet]. CCDMD. 2012 [cité 6 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.ccdmd.qc.ca/catalogue/immunohematologie>
15. Köhler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of

- predefined specificity. *Nature*. août 1975;256(5517):495-7.
16. Bellet D, Dangles-Marie V. Anticorps humanisés en thérapeutique. *médecine/sciences*. 1 déc 2005;21(12):1054-62.
 17. Ait Mebarek M. Nouvelles approches méthodologiques pour l'obtention d'anticorps humains monoclonaux. 2009.
 18. Bardet C, Cook-Moreau J. Les anticorps monoclonaux : apprenons à les connaître. *Actual Pharm*. 1 nov 2013;52(530):18-22.
 19. Beck A, Wagner-Rousset E, Bussat M-C, Lokteff M, Klinguer-Hamour C, Haeuw J-F, et al. Trends in glycosylation, glycoanalysis and glycoengineering of therapeutic antibodies and Fc-fusion proteins. *Curr Pharm Biotechnol*. déc 2008;9(6):482-501.
 20. Smith GP. Filamentous Fusion Phage: Novel Expression Vectors That Display Cloned Antigens on the Virion Surface. *Science*. 14 juin 1985;228(4705):1315-7.
 21. Cochet O, Chartrain M. Du milligramme à la tonne d'anticorps monoclonaux - Outils et perspectives de production. *médecine/sciences*. 1 déc 2009;25(12):1078-84.
 22. Les médicaments biosimilaires [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 6 févr 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2807411/fr/les-medicaments-biosimilaires
 23. Fiche : L'essentiel sur les médicaments biosimilaires (professionnels de santé) [Internet]. [cité 6 févr 2022]. Disponible sur: http://www.omedit-idf.fr/wp-content/uploads/2019/06/3_-Fiche-L-essentiel-sur-les-medicaments-biosimilaires-professionnels-de-sante.pdf
 24. Article 64 - LOI n° 2021-1754 du 23 décembre 2021 de financement de la sécurité sociale pour 2022 (1) - Légifrance [Internet]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/article_jo/JORFARTI000044553522
 25. Article R4235-48 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006913703/
 26. Article R4235-61 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006913718/
 27. Arrêté du 28 novembre 2016 relatif aux bonnes pratiques de dispensation des médicaments dans les pharmacies d'officine, les pharmacies mutualistes et les pharmacies de secours minières, mentionnées à l'article L. 5121-5 du code de la santé publique - Légifrance [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000033507633/>
 28. Avenant 14 à la convention nationale des pharmaciens titulaires d'officine [Internet]. nov 14, 2018. Disponible sur: https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/633100/document/avenant14_conv_ention_nationale_pharmacien.pdf
 29. Grilo AL, Mantalaris A. The Increasingly Human and Profitable Monoclonal Antibody Market. *Trends Biotechnol*. 1 janv 2019;37(1):9-16.
 30. Itd MDF. Monoclonal Antibodies Market Size | mABs Market Analysis | 2021 to 2026 [Internet]. Market Data Forecast. [cité 28 déc 2021]. Disponible sur: <http://www.marketdataforecast.com/>
 31. Lu R-M, Hwang Y-C, Liu I-J, Lee C-C, Tsai H-Z, Li H-J, et al. Development of therapeutic antibodies for the treatment of diseases. *J Biomed Sci*. 2 janv 2020;27(1):1.
 32. Marché mondial [Internet]. [cité 28 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.leem.org/marche-mondial>
 33. XOLAIR 150 mg sol inj en seringue préremplie - posologie et mode d'administration - VIDAL [Internet]. [cité 13 févr 2022]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/xolair_150_mg_sol_inj_en_seringue_preremplie-92490-

posologie_et_mode_d_administration.html

34. Fiche anti TNF - Hôpital Cochin - Service de rhumatologie [Internet]. [cité 30 déc 2021]. Disponible sur:

<https://www.cochin-poa.com/wp-content/uploads/2017/02/Fiche-anti-TNF.pdf>

35. CRI-net : Fiches pratiques & eSessions SCRIPT [Internet]. [cité 30 déc 2021].

Disponible sur: <http://www.cri-net.com/fiches-pratiques-et-eSessions/dernieres-mises-a-jour>

36. Fiches médicament GETAID [Internet]. GETAID. [cité 30 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.getaid.org/fiches-medicament>

37. Les OMEDIT [Internet]. [cité 30 déc 2021].

Disponible sur: <http://www.ars.sante.fr/les-omedit>

38. Guide des anticorps monoclonaux à usage thérapeutique - Septembre 2021 [Internet]. [cité 30 déc 2021].

Disponible sur: https://acthera.univ-lille.fr/co/module_Acthera.html

39. Goubé M. La polyarthrite rhumatoïde et anti-TNF alpha : mise en place d'une fiche d'information à l'usage des pharmaciens d'officine [Internet]. Faculté de pharmacie d'Aix-Marseille; 2017. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01486109/document>

40. How to Inject Your HUMIRA® (adalimumab) Pen or Syringe [Internet]. [cité 31 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.humira.com/humira-complete/injection>

41. Enbrel® (etanercept). Demonstration Video: Injecting with the SureClick® Autoinjector [Internet]. 2021 [cité 31 déc 2021].

Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=uyhIXvWO5Qk>

42. Johns Hopkins Rheumatology. How to Inject Humira (adalimumab) [Internet]. 2014 [cité 31 déc 2021].

Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=i7rLNmjJspE>

43. Johns Hopkins Rheumatology. How to Inject Enbrel (etanercept) [Internet]. 2014 [cité 31 déc 2021]. Disponible sur: https://www.youtube.com/watch?v=KnU7Yqvs_w0

44. Fiches dispensation [Internet]. [cité 11 avr 2022].

Disponible sur: <https://www.biomedinfo.fr/dispensation>

45. CRAT - Centre de référence sur les agents tératogènes chez la femme enceinte [Internet]. [cité 11 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.lecrat.fr/>

46. López-González R, León L, Loza E, Redondo M, Garcia de Yébenes MJ, Carmona L. Adherence to biologic therapies and associated factors in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis and psoriatic arthritis: a systematic literature review. *Clin Exp Rheumatol*. août 2015;33(4):559-69.

47. Vellutini L, Hittinger A, Marion G, Pauvele L, Salmon JH. Intérêt des stylos auto-injectables dans la biothérapie, la parole aux patients ? *Rev Rhum*. 1 déc 2020;87:A263-4.

48. Bottois C, Lopez-Medina C, Hubert J, Dumas S, Belo S, Roux C, et al. Amélioration de la gestion des biothérapies sous-cutanées des patients atteints de RIC grâce à la participation d'un pharmacien au sein de consultations pluridisciplinaires. *Rev Rhum*. 1 déc 2020;87:A262-3.

49. Questionnaire BIOSECURE (et sa cotation) élaboré par la Société Française de Rhumatologie - Polyarthrite Rhumatoïde en 100 questions [Internet]. [cité 3 janv 2022]. Disponible sur: https://www.rhumatismes.net/index.php?id_ann=109

50. Calip GS, Adimadhyam S, Xing S, Rincon JC, Lee W-J, Anguiano RH. Medication adherence and persistence over time with self-administered TNF-alpha inhibitors among young adult, middle-aged, and older patients with rheumatologic conditions. *Semin Arthritis Rheum*. 1 oct 2017;47(2):157-64.

51. Gissel C, Götz G, Repp H. Cost-effectiveness of adalimumab for rheumatoid arthritis in Germany. *Z Rheumatol.* déc 2016;75(10):1006-15.
52. Häussler B, Höer A, Hempel E, éditeurs. *Arzneimittel-Atlas 2012* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013 [cité 29 janv 2022]. Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-32587-8>
53. Huguier M, Milhaud G, de Saint Marc RD, Bouvenot G. Observations et propositions sur le coût des nouveaux traitements et solidarité nationale. *Bull Académie Natl Médecine.* mars 2016;200(3):623-37.
54. Médicaments biosimilaires [Internet]. [cité 29 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/medicaments/comprendre-les-differents-medicaments/connaitre-medicaments-biosimilaires>
55. Huge discount on biosimilar infliximab in Norway [Internet]. [cité 7 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.gabionline.net/biosimilars/general/Huge-discount-on-biosimilar-infliximab-in-Norway>
56. Lechat P. Médicaments biosimilaires : enjeux réglementaires et impacts médicoéconomiques. *Bull Acad Natl Med.* oct 2020;204(8):877-83.
57. Prolia® - Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 13 févr 2022]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220125154467/anx_154467_fr.pdf
58. Accueil - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 20 févr 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php#result>

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Liste des médicaments spécifiques retenus pour la facturation de l'honoraire relatif aux dispensations particulières

Annexe 2 : Délivrances annuelles des différentes biothérapies au sein de deux officines de la métropole lilloise en 2021 (tableau détaillé)

Annexe 3 : Livret patient « Vous et votre thérapie ciblée dans les maladies inflammatoires et dysimmunitaires » - CHU de Lille

Annexe 4 : Fiche pratique sur la dispensation des biothérapies anti-inflammatoires – Clémence Robillard

Annexe 5 : Fiche pratique sur la dispensation des anti-TNF α dans le traitement de la PAR – Marion Goubé

Annexe 6 : Fiche prototype d'aide à la dispensation : Humira® stylo

ANNEXES

Annexe 1: Liste des médicaments spécifiques retenus pour la facturation de l'honoraire relatif aux dispensations particulières



Annexe II.4 de l'avenant n°11 :
Liste des médicaments spécifiques retenus pour la facturation
de l'honoraire relatif aux dispensations particulières

Médicaments à prescription initiale hospitalière	Ex. : Antiviraux (Epivir [®] , Retrovir [®] etc.), Immunosuppresseurs (Cosentyx [®] etc.)
Médicaments à prescription initiale spécialistes	Ex. Antinéoplasiques (Inlyta [®] etc.), Psycholeptiques (Leponex [®] etc.) Hormones (Signifor [®] etc.)
Médicaments dérivés du sang	Ex. Rophylac [®]
Médicaments d'exception	Ex. EPO (Aranesp [®] etc.), Antiémétique (Emend [®] etc.), Immunostimulants (Copaxone [®] etc.) Hormones (Forsteo [®] etc.)
Médicaments à surveillance particulière	Ex. Immunostimulants (Avonex [®] etc.), Psychoanaleptiques (Galantamine etc.), Immunosuppresseur (Ilaris [®] etc.) Levothyroxine
Médicaments à prescription hospitalière	Ex. Antibiotique (Amikacine [®] etc.), Antimycosique (Vfend [®] etc.)
Médicaments à risques	Stupéfiants et assimilés
Anxiolytiques / hypnotiques	
Médicaments orphelins	
Antibiotiques	
La liste de l'ISMP (Institute for Safe Medication Practices)	Ex. Antidiabétiques, opioïdes, antithrombotiques
Contraceptifs d'urgence	Ex. Norlevo [®] , Ellaone [®] , Levonorgestrel

Annexe 2 : Délivrances annuelles des différentes biothérapies au sein de deux officines de la métropole lilloise en 2021 (tableau détaillé)

Molécule	Spécialité	Présentation	Délivrances annuelles pharmacie 1	Délivrances annuelles pharmacie 2
Adalimumab	Humira®	20 mg ser/1	0	0
		40 mg stylo/2	18	42
		40 mg ser/1	14	17
		80 mg stylo/3	2	1
		80 mg stylo/2	4	12
		80 mg ser/1	0	24
	Amgevita®	20 mg ser/1	0	0
		40 mg stylo/6	0	1
		40 mg stylo/2	0	11
		40 mg stylo/1	0	0
		40 mg ser/6	0	0
		40 mg ser/2	0	0
	Amsparity®	40 mg ser/1	0	0
		40 mg stylo/2	0	0
	Hulio®	40 mg flacon/2	0	0
		40 mg stylo/2	0	0
		40 mg ser/2	0	1
	Hyrimoz®	40 mg stylo/2	0	0
		40 mg ser/2	0	0
	Idacio®	40 mg pédia	0	0
		40 mg stylo/2	2	0
		40 mg ser/2	0	0
	Imraldi®	40 mg stylo/2	0	11
		40 mg stylo/1	0	0
		40 mg ser/2	12	2
		40 mg ser/1	0	0
	Yuflyma®	40 mg stylo/1	2	0
		40 mg stylo/2	0	0
		40 mg stylo/4	0	0
		40 mg stylo/6	0	0
		40 mg ser/1	0	0
		40 mg ser/2	0	0
		40 mg ser/4	0	0
40 mg ser/6	0	0		
Etanercept	Enbrel®	10 mg pedia	0	0
		25 mg pdre	0	0
		25 mg stylo/4	0	0
		25 mg ser/4	0	0
		50 mg stylo/4	0	0
		50 mg ser/4	0	0
	Benepali®	25 mg ser/4	0	0
		50 mg stylo/4	13	10
	Erelzi®	50 mg ser/4	0	0
		50 mg stylo/4	8	8

		50 mg ser/4	11	0
	Nepexto®	25 mg ser/4	0	0
		50 mg stylo/4	0	0
		50 mg ser/4	0	0
Certolizumab pegol		Cimzia®	200mg stylo/2	0
	200 mg ser/2		0	12
Infliximab	Remsima®	120 mg stylo/1	0	0
		120 mg stylo/2	3	0
		120 mg ser/1	0	0
		120 mg ser/2	0	0
Golimumab	Simponi®	50 mg stylo/1	9	23
		50 mg ser/1	0	0
		100 mg stylo/1	0	4
		100 mg ser/1	0	0
Anakinra	Kineret®	100 mg ser/7	0	0
Canakinumab	Ilaris®	150 mg sol inj	0	0
Ustékinumab	Stelara®	45 mg flacon	0	0
		45 mg ser	2	0
		90 mg ser	13	8
Guselkumab	Tremfya®	100 mg stylo	0	2
		100 mg ser	0	0
Risankizumab	Skyrizi®	75 mg ser/2	0	0
		150 mg stylo	0	0
		150 mg ser	0	0
Tildrakizumab	Ilumetri®	100 mg ser	0	0
Ofatumumab	Kesimpta®	20 mg stylo/1	0	0
Abatacept	Orencia®	50 mg ser	0	0
		87,5 mg ser	0	0
		125 mg stylo	18	0
		125 mg ser	0	0
Belimumab	Benlysta®	200 mg stylo/1	0	0
		200 mg stylo/4	0	0
Galcanzumab	Emgality®	120 mg stylo	0	0
		120 mg ser	0	0
Fremanezumab	Ajovy®	225 mg ser	0	0
Denosumab	Prolia®	60 mg ser	5	7
	Xgeva®	120 mg	0	22
Burosumab	Crysvita®	10 mg flacon	0	0
		20 mg flacon	0	0
		30 mg flacon	0	0
Ranibizumab	Lucentis®	10 mg ser	26	64
Aflibercept	Eylea®	40 mg flacon	0	6
		40 mg ser	6	54
Alirocumab	Praluent®	75 mg stylo	0	0
		150 mg stylo	0	0
		300 mg stylo	0	0
Evelocumab	Repatha®	140 mg stylo	0	0
Sarilumab	Kevzara®	150 mg stylo	0	0
		150 mg ser	0	0
		200 mg stylo	0	0
		200 mg ser	0	0
Tocilizumab	Roactemra®	162 mg stylo	5	0
		162 mg ser	0	0

Secukinumab	Cosentyx®	150 mg stylo/2	0	0
		150 mg stylo/1	0	0
		150 mg ser/2	0	0
		150 mg ser/1	0	0
		150 mg flacon	0	0
		300 mg stylo	0	0
		300 mg ser	0	0
Ixekizumab	Taltz®	80 mg stylo	0	0
		80 mg ser	0	17
Brodalumab	Kyntheum®	210 mg ser	0	0
Dupilumab	Dupixent®	200 mg stylo	0	0
		200 mg ser	0	0
		300 mg stylo	5	0
		300 mg ser	7	21
Mepolizumab	Nucala®	100 mg stylo	0	0
		100 mg ser	0	0
		100 mg flacon	0	0
Benralizumab	Fasenra®	30 mg stylo	0	0
		30 mg ser	0	0
Omalizumab	Xolair®	75 mg ser	0	0
		150 mg ser	59	81
Védolizumab	Entyvio®	108 mg stylo/2	0	1
		108 mg ser/2	0	0
Emicizumab	Hemlibra®	30 mg flacon	0	0
		150 mg flacon	0	0
Lanadélumab	Takhzyro®	300 mg ser	0	0
DÉLIVRANCES TOTALES		Annuelles	243	475
		Moyenne mensuelle	21	40



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

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)...**

..../



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.



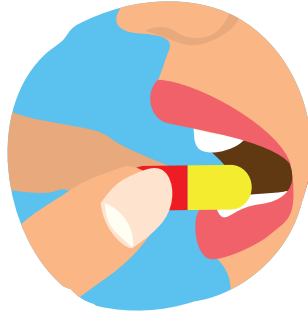
6 Vous et votre thérapie ciblée dans les maladies inflammatoires et dysimmunitaires.

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.

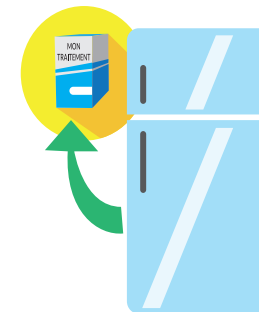
Vous aurez généralement le choix entre les seringues pré-remplies ou les stylos injecteurs. Les stylos présentent l'avantage d'être plus faciles d'utilisation.

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.



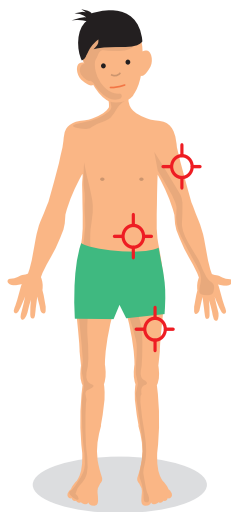
- 8 Vous et votre thérapie ciblée dans les maladies inflammatoires et dysimmunitaires.

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

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.

LES SITUATIONS À RISQUE :



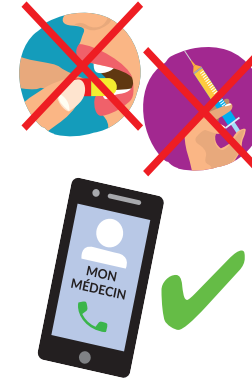
Le risque le plus important, dans le cas des thérapies ciblées est qu'elles peuvent augmenter le risque d'infection. Il est donc très important de savoir reconnaître les signes évocateurs d'infection, les premiers symptômes et d'avoir les bons réflexes. En cas de doute, il est préférable de consulter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

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 :

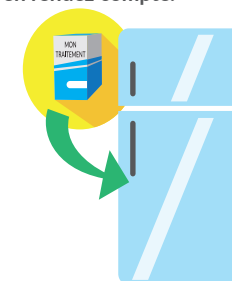
Cela dépend des médicaments. Il vous faudra donc regarder la conduite à tenir mentionnée dans la notice du médicament ou contacter votre médecin ou votre pharmacien. Mais en aucun cas il n'est recommandé de doubler la prise d'un médicament. ■

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.

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 ?

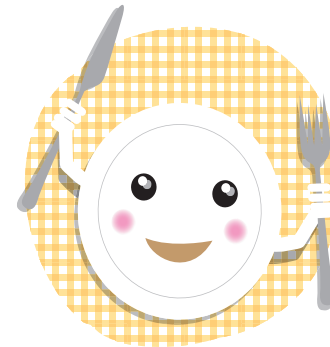
Si quelqu'un de votre entourage est malade (par exemple : rhume, grippe, gastro-entérite...), comme pour n'importe qui, **évités les contacts rapprochés, lavez-vous les mains régulièrement** ou utilisez une **solution hydro-alcoolique** pour éviter la transmission de l'infection.

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.

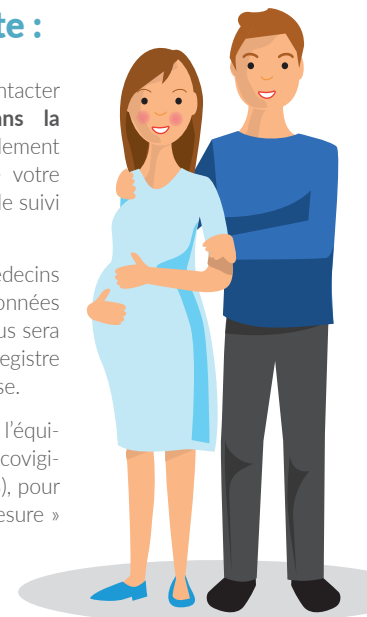
Que vous soyez un homme ou une femme, **il est indispensable de parler avec votre médecin spécialiste de votre désir d'enfant** afin que tout se passe au mieux car une adaptation de votre traitement peut se discuter.

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

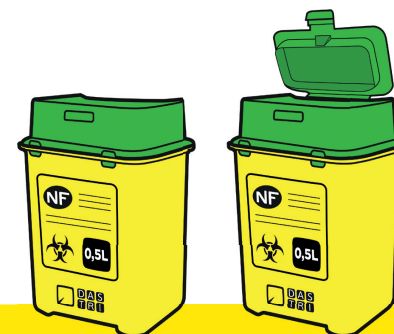
GESTION DES DÉCHETS

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.

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.

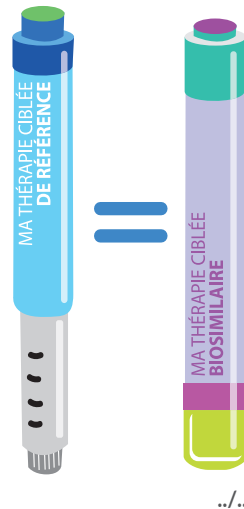
En quelque sorte c'est « **un frère jumeau** » ou « **double** » du médicament princeps, qui peut être commercialisé après au moins 10 ans de commercialisation du princeps.

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.



CHU de Lille 25

21/12/2018 16:34

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**. ■

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

Livret-Therapies-Ciblees-MEP.indd 26



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-npd.c.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



Conseils Biothérapies injectables

À l'officine

Mode d'action

Régulateur du système immunitaire
pour diminuer l'inflammation

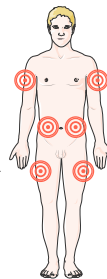
Conservation

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

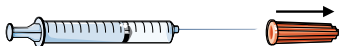
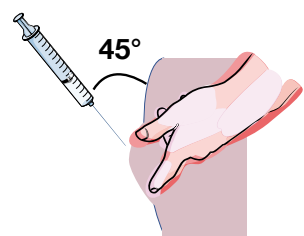




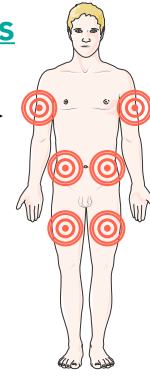
Grossesse

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


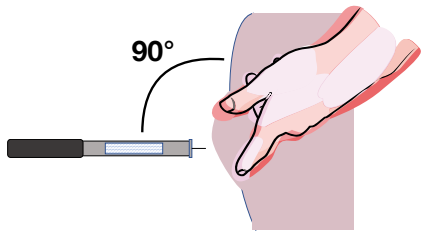




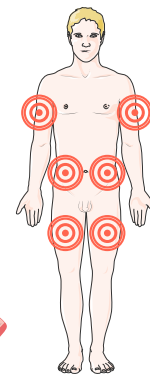
Méthode d'injection biothérapies seringues

- ✓ 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 



FICHE CONSEIL POLYARTHRITE RHUMATOÏDE ET ANTI-TNF α



Les **biothérapies indiquées dans la PR** et disponibles en **officine** sont :

- **Humira®** Adalimumab - **Enbrel®** Etanercept
- **Simponi®** Golimumab - **Cimzia®** Certozilumab
- **Orencia®** Abatacept - **Roactemra®** Tocilizumab



Les **indications** des Anti-TNF α :

- PR - Spondylarthrite ankylosante - Psoriasis
- MICI (Maladie de Crohn et rectocolite hémorragique)
- Rhumatisme psoriasique - Arthrite juvénile idiopathique



Les **contre-indications** des Anti-TNF α :

- IC modérée à sévère - Infections actives sévères
- Cancer de moins de 5 ans - Grossesse - SEP évolutive
- L'association avec l'abatacept (Orencia®)

La BPCO requiert une **précaution d'emploi**



- Le délai d'arrêt en cas de chirurgie programmée :
 - 2 semaines → Enbrel®
 - 4 semaines → autres anti-TNF α , Orencia® et Roactemra®

- Arrêt du traitement lors d'une brûlure sévère et étendue
- Non arrêt lors de soins dentaires tels que caries ou détartrage

Conduites à tenir

- Pour un sujet de plus de 65 ans, il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie du traitement

- Vaccination anti-grippale recommandée
- Vaccination anti-amarile contre indiquée

Annexe 6 : Fiche prototype d'aide à la dispensation : Humira® stylo

Humira® (Adalimumab) stylo

Cible : Anti-TNF α

Indications : PAR, spondylarthrite, psoriasis, rhumatisme psoriasique, Maladie de Crohn, RCH, arthrite juvénile.

Dosages disponibles : 40 mg, 80 mg

Conditionnement : boîtes de 2 ou 3 stylos pour le dosage 80 mg (= 1 mois de traitement)



Prescription

- **Ordonnance d'exception** (sinon pas de remboursement)
- Prescription **initiale hospitalière** réservée aux **spécialistes** en : dermatologie, hépato-gastro-entérologie, médecine interne, ophtalmologie, pédiatrie, rhumatologie.

Posologie

- **Induction :** 40 à 160 mg d'emblée, selon indication
- **Entretien :** 40 mg toutes les 2 semaines

Objectifs

- Blocage de la cascade de l'inflammation -> ttt de fond, évite la survenue de crises
- Rôle +++ de l'**adhésion** du patient

Conservation

- **Réfrigérateur** (2-8°C), dans son emballage. Ne pas congeler.
- Sinon : 25°C max à l'abri de la lumière, pendant 14 jours max, doit être jeté après.

Mode d'administration

Voie **sous-cutanée** = couche de graisse entre la peau et les muscles

Zones : bas du ventre à 5 cm du nombril, cuisses ou bras -> varier les zones d'injection et les espacer de 5 cm.

Avant : Sortir le stylo du réfrigérateur 15 à 30 min avant l'injection

Se laver les mains et désinfecter la zone avec le tampon d'alcool fourni

Pendant (4 étapes) :

- 1) Ouvrir le stylo : capuchon gris (n°1) = côté aiguille ; capuchon rose (n°2) = côté déclencheur
- 2) Pincer la peau et appliquer le stylo fermement à 90°
- 3) Appuyer sur le bouton poussoir rose à fond : le liquide va être injecté jusqu'à ce que l'indicateur de la bulle soit jaune (environ 10 sec)
- 4) Retirer le stylo

Après :

Jeter le stylo dans un container DASRI (à fournir au patient)

Ne pas masser la zone d'injection



Effets indésirables

Liés au traitement :

- **Augmentation du risque infectieux +++** -> mise à jour des vaccins, surveiller et prévenir le médecin dès l'apparition de tout symptôme infectieux : fièvre, courbatures, toux, fatigue, etc... pour faire un bilan
- Et fréquents : maux de tête, douleurs musculaires

Liés aux injections :

Au point d'injection : douleur, rougeur, gonflement, démangeaisons

Contact labo : AbbVie 00 800 00 12 89 (information médicale) / 0 800 717 088 (commande)

Université de Lille
FACULTÉ DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2021 / 2022

Nom : SILVIN
Prénom : Alice

Titre de la thèse : Élaboration d'outils d'aide à la dispensation des biomédicaments immunologiques pour le pharmacien d'officine.

Mots-clés : Biothérapies, anticorps monoclonaux, dispensation, pharmacien, officine, outils, fiches pratiques.

Résumé :

Les biomédicaments immunologiques font partie des classes thérapeutiques qui connaissent un essor considérable ces dernières années. Autrefois réservés à l'usage hospitalier, ils se retrouvent aujourd'hui à être dispensés aux comptoirs des pharmacies d'officine.

Face au manque de connaissances constaté chez les pharmaciens officinaux au sujet des biothérapies, il paraît logique de se demander quels outils sont mis à leur disposition pour les accompagner dans la dispensation de ces médicaments particuliers.

Au cours de notre travail, nous avons établi un état des lieux des biomédicaments actuellement disponibles en officine, des enjeux qui découlent de leur dispensation par les pharmaciens d'officine et des outils actuellement disponibles pour les accompagner dans cet acte pharmaceutique.

Cette thèse propose, à travers 9 fiches pratiques élaborées en étroite collaboration avec les membres d'une équipe officinale, un élément de réponse à cette problématique.

Membres du jury :

Président : Mr HERMANN Emmanuel, Maître de conférences en immunologie, Université de Lille

Directeur, conseiller de thèse : Pr CARNOY Christophe, Professeur Universitaire en immunologie, Université de Lille

Membre(s) extérieur(s) : Dr CREMERS Laurence, Pharmacien titulaire d'officine
Dr ROBILLARD Clémence, Pharmacien adjoint d'officine