

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

**Soutenue publiquement le 15 décembre 2023  
Par Mme Grabiec Alice**

---

***HUMIRA® dans la prise en charge de la Polyarthrite Rhumatoïde***

---

**Membres du jury :**

**Président :** Mr Emmanuel Hermann, Professeur des universités à la faculté pharmaceutiques et biologiques de Lille

**Directeur, conseiller de thèse :** Mr Christophe Carnoy, Professeur des universités à la faculté pharmaceutiques et biologiques de Lille

**Membre extérieur :** Mr Christophe Urbaniak, Docteur en pharmacie d'officine, Pharmacie de Bruay sur Escaut et Mlle Johanna Sferrazza, Docteur en pharmacie 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	Régis BORDET
Premier Vice-président	Etienne PEYRAT
Vice-présidente Formation	Christel BEAUCOURT
Vice-président Recherche	Olivier COLOT
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens	Kathleen O'CONNOR
Vice-président Ressources humaines	Jérôme FONCEL
Directrice Générale des Services	Marie-Dominique SAVINA

**UFR3S**

Doyen	Dominique LACROIX
Premier Vice-Doyen	Guillaume PENEL
Vice-Doyen Recherche	Éric BOULANGER
Vice-Doyen Finances et Patrimoine	Damien CUNY
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires	Sébastien D'HARANCY
Vice-Doyen RH, SI et Qualité	Hervé HUBERT
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie	Caroline LANIER
Vice-Doyen Territoires-Partenariats	Thomas MORGENROTH
Vice-Doyenne Vie de Campus	Claire PINÇON
Vice-Doyen International et Communication	Vincent SOBANSKI
Vice-Doyen étudiant	Dorian QUINZAIN

**Faculté de Pharmacie**

Doyen	Delphine ALLORGE
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études	Benjamin BERTIN
Assesseur aux Ressources et Personnels	Stéphanie DELBAERE
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement	Anne GARAT
Assesseur à la Vie de la Faculté	Emmanuelle LIPKA
Responsable des Services	Cyrille PORTA
Représentant étudiant	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

#### Maîtres 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	Hai 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 clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	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 clinique	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 – 59000 Lille  
03 20 96 40 40  
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

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

## REMERCIEMENT

A toutes les personnes sollicitées et qui m'ont aidé dans la réalisation de cette thèse.

Tout d'abord, j'adresse mes remerciements à **Monsieur Christophe Carnoy**, qui en tant que directeur de thèse et président du jury, m'a aidé à définir le sujet et a su me guider tout au long du processus. Merci de m'avoir fait l'honneur et la gentillesse d'encadrer cette thèse. Merci pour vos conseils, votre disponibilité et votre bienveillance dans nos différents échanges.

Je remercie les membres du jury, **Mr Emmanuel Hermann, Mr Christophe Urbaniak, Melle Johanna Sferrazza**, pour m'avoir encadré dans cette thèse d'exercice et pour avoir accepté de participer à ce jury.

**Mrs Christophe et Romain Urbaniak, Docteurs en pharmacie, pharmaciens titulaires à Bruay-sur-l'Escaut**, merci de m'avoir épaulé tout au long de mes études, de m'avoir accueillie comme stagiaire et cela depuis la quatrième année. Merci pour votre patience à tous les deux, votre gentillesse, vos conseils, qui m'ont permis d'évoluer sereinement dans mon parcours professionnel. Votre soutien m'a été d'une grande aide et je vous serai éternellement reconnaissante.

**A mes parents**, tout d'abord pour m'avoir inculqué les valeurs de la vie, de la famille et de l'amour. Merci pour votre confiance sans limite, pour votre soutien de tous les jours. Merci d'avoir cru en moi, de n'avoir jamais douté de mes capacités, merci d'avoir accepté mes échecs et d'avoir toujours été là pour m'aider à me relever, ce qui m'a permis aujourd'hui d'exercer le métier pour lequel je me destinai.

**Maman**, merci de m'avoir facilité la vie, avec tes aller-retours Lille pour dormir avec moi dans les moments difficiles des révisions, merci pour tes petits plats, merci d'avoir toujours tout fait pour que je me sente bien pendant toutes ces années d'études, avec ton amour inconditionnel. Tu es une maman en or à qui je dois tellement, ta présence à mes coté a toujours été ma source de force pour affronter les différents obstacles. Je t'aime maman.

**Papa**, merci pour ta patience et ta bienveillance, tu as toujours su trouver les bons mots qui m'ont aidé à me relever. Tu es, et as toujours été un modèle pour moi, j'admire ton courage, ta détermination et ta force tranquille dont j'ai hérité depuis toute petite. Sans toi, cette famille unie que nous sommes, n'existerai pas. Même si tu es le plus petit de la famille, tu es le plus grand pour moi. Je t'aime papa.

Merci pour votre amour sans limite, je sais que vous êtes fiers de moi, mais sachez que je le suis tout autant d'avoir des parents comme vous.

A mon **petit frère**, sans aucun doute la plus belle personne que je connaisse. Merci d'être le pilier de ma vie, merci pour tous ces moments magiques que l'on partage depuis 26ans, merci de m'aimer autant que je t'aime, merci pour cette complicité hors du commun. Je te l'ai toujours dit, sans toi ma vie serait incomplète. Je t'aime Adri.

A mon **Grand-père**, Pahy, je ne te remercierais jamais assez pour tes nombreuses relectures indispensables. Merci pour ta patience et ton intérêt porté à ma thèse. Merci d'être un papi aussi aimant, aussi généreux, aussi altruiste avec tes cinq petits-enfants. Je

n'oublierai jamais ces moments en famille, tous ensemble réunis le dimanche, à la chasse, à Stella-plage ou encore à Malincourt. Merci de faire de nous cinq ta fierté.

A mes **Grands-Parents**, Mamanmie, Mamie et Papi, merci d'avoir créé des liens si fusionnels entre nous, sans doute la plus belle chose que j'ai aujourd'hui. **Mamanmie**, merci pour ta douceur, ta gentillesse et tes bisous plein de rouge à lèvres. **Papi**, merci pour ton éducation à la pêche, ton soutien et ta bonne humeur. **Mamie**, merci pour ton amour, ton dévouement et tes frites du mercredi midi. Je vous aime.

A ma **marraine** et à mon **parrain**, ma seconde maman et mon second papa, merci pour votre soutien indéfectible tout au long de mon parcours de vie. Votre confiance en mes capacités m'a conduite à viser toujours plus haut et à persévérer même dans les moments difficiles. Je suis une filleule comblée grâce à vous deux.

A mes cousins, **Baptiste, Lucille et Achille**, nous avons le plus gros des trésors, cette chance de former une famille unie et qui s'aime. Les moments partagés ensemble tous les cinq sont toujours incroyables et j'espère que ça continuera encore longtemps.

**Aux pharmacies** de Bruay sur l'Escaut, Haulchin, Crespin, Quiévrechain et Petit Canal. Je suis reconnaissante d'avoir eu l'opportunité de travailler à vos côtés. Des expériences enrichissantes qui font ce que je suis devenue aujourd'hui. Merci pour votre patience, votre bonne humeur et votre dévouement.

A mon amie, **Johanna**, qui a été à mes côtés depuis le début de la PACES. Ta présence a été mon réconfort dans les moments de stress, ma motivation quand j'ai douté et ma plus grande supportrice en toutes circonstances. Depuis nos premiers jours dans cette université (10 ans maintenant) et jusqu'à ce moment où je rédige ces remerciements, on a tout partagé. Nos discussions, nos révisions tardives, nos encouragements mutuels et nos fou rires partagés ont fait de cette aventure une expérience mémorable. Je suis fière d'être ton amie et de t'avoir aujourd'hui dans mon jury.

A mon amie, ma colloc, **Héloïse**, merci pour ton aide précieuse dans la réalisation de ma plaquette, ta générosité et ton temps donné. Plus que cela, merci pour ton amitié et ton soutien émotionnel depuis ces nombreuses années. Ta foi en mes capacités m'a encouragé à donner la meilleure version de moi-même. Tu m'as accompagnée dans l'intimité de mes études et tu as toujours su trouver les mots, su me relever, su me faire sourire. Merci pour tous les petits plats que tu m'as cuisinés, pour les soirées passées à rigoler et aussi à réviser. Je n'oublierai jamais ces moments.

A **Laura, Marine** mes deux piliers de naissances, 29 ans de partage de vie, mes sœurs de cœur, avec qui j'ai grandi et toujours présente malgré les distances. Merci pour votre soutien, votre amour et votre amitié fidèle et merci d'avoir fait partie de cette aventure avec moi.

A mes amis, **Joséphine, Célia, Charlotte, Pauline, Malik, Marc** qui ont partagé ce

voyage avec moi, je vous remercie du fond du cœur pour votre bonne humeur, votre sourire, vos encouragements et votre amitié inestimable qui aura été une source constante de réconfort et de motivation. Votre présence dans ma vie m'a rappelé que le soutien des amis est un trésor considérable.

Enfin, **Alex**, tu as débarqué récemment dans ma vie et je suis comblée. Merci pour ton amour, ta patience, tes encouragements et ton soutien ces derniers mois. Je suis heureuse de partager ma vie à tes côtés, tu as ta place dans mon cœur et j'ai hâte de continuer cette belle aventure tous les deux.

## Table des matières

<b>REMERCIEMENT</b>	<b>10</b>
<b>LISTE DES ABRÉVIATIONS</b>	<b>16</b>
<b>INDEX DES FIGURES</b>	<b>18</b>
<b>INDEX DES TABLEAUX</b>	<b>20</b>
<b>INTRODUCTION</b>	<b>21</b>
<b>1. La Polyarthrite rhumatoïde</b>	<b>22</b>
<b>1.1 Généralités sur la pathologie</b>	<b>22</b>
1.1.1 Une maladie auto-immune	22
1.1.2 Une maladie multifactorielle <sup>2</sup>	22
1.1.2.1 Facteurs génétiques	22
1.1.2.2 Facteurs hormonaux	24
1.1.2.3 Facteurs environnementaux	24
<b>1.2 Épidémiologie</b>	<b>25</b>
<b>1.3 Physiopathologie</b>	<b>28</b>
1.3.1 Initiation	28
1.3.2 Le recrutement et l'inflammation	29
<b>1.4 Signes cliniques et évolution de la pathologie</b>	<b>29</b>
1.4.1 La PAR débutante	29
1.4.1.1 Les douleurs articulaires inflammatoires et les gonflements articulaires	29
1.4.1.2 Une atteinte préférentielle	30
1.4.1.3 Un rythme inflammatoire	31
1.4.2 PAR en phase d'état	31
1.4.2.1 Atteinte des mains et des pieds	32
1.4.2.2 Atteinte du poignet	35
1.4.2.3 Atteinte genou et rachis cervical	35
1.4.2.4 Atteinte épaule et coude	36
<b>1.5 Manifestations extra-articulaires et complications de la pathologie</b>	<b>36</b>
1.5.1 Les signes généraux	36
1.5.2 Les nodules rhumatoïdes	36
1.5.3 Les atteintes tissulaires	37
<b>1.6. Diagnostic</b>	<b>39</b>
1.6.1 Importance du diagnostic précoce	39
1.6.1.1 Le tableau clinique	40
1.6.1.2 Le bilan biologique <sup>14</sup>	41
1.6.1.3 Le bilan d'imagerie	42
1.6.2 Critères de classification de la polyarthrite rhumatoïde	42
1.6.3 Diagnostics différentiels	44
1.6.3.1 La polyarthrite infectieuse	44
1.6.3.2 Les connectivites	45
1.6.3.3 La spondylarthropathie	45
1.6.3.4 Les arthropathies métaboliques	45
<b>1.7 La prise en charge (PEC)</b>	<b>46</b>
1.7.1 Les objectifs de la PEC	46
1.7.2 Traitements à visée symptomatique <sup>17</sup>	47
1.7.2.1 Les antalgiques	47
1.7.2.2 Les AINS	48
1.7.2.3 La corticothérapie <sup>18</sup>	48
1.7.3 Les traitements de fond <sup>19</sup>	49
1.7.3.1 Le méthotrexate <sup>20</sup>	50

1.7.3.2 Le léflunomide	51
1.7.3.3 La sulfasalazine	51
1.7.3.4 Les antipaludéens	52
1.7.4 Les Thérapies biologiques	53
1.7.4.1 Les anti- TNF <sup>22</sup>	54
1.7.4.2 Les anti CD20	55
1.7.4.3 Les anti IL-6	56
1.7.4.4 L'inhibiteur du lymphocyte T	56
<b>2. Adalimumab</b>	<b>57</b>
<b>2.1. Généralités sur les anticorps monoclonaux</b>	<b>57</b>
2.1.1 Les biomédicaments	57
2.1.2 Structure d'une immunoglobuline	58
2.1.3 Production des AcM <sup>27</sup>	59
2.1.4 Fonction des anticorps monoclonaux <sup>29</sup>	59
2.1.5 Les différentes générations d'anticorps monoclonaux	60
2.1.6 Leurs domaines d'utilisation	61
<b>2.2 HUMIRA<sup>®</sup> (Adalimumab)</b>	<b>62</b>
2.2.1 Sa cible	62
2.2.2 Présentation	62
2.2.3 Production / développement	63
2.2.4 L'histoire d'HUMIRA <sup>®</sup>	63
<b>2.3. Mécanisme d'action</b>	<b>64</b>
<b>2.4 Indications d'HUMIRA<sup>®</sup></b>	<b>66</b>
2.4.1 La Spondylarthrite ankylosante (SA)	66
2.4.2 Maladie de Crohn (MC)	66
2.4.3 Rectocolite hémorragique (RCH)	67
2.4.4 Psoriasis	67
2.4.5 Rhumatisme psoriasique (RP)	68
2.4.6 Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire	68
2.4.7 Hidrosadénite suppurée (HS ou maladie de Verneuil)	69
2.4.8 Polyarthrite rhumatoïde	69
<b>3. Adalimumab dans la PEC de la PAR</b>	<b>71</b>
<b>3.1 Effets indésirables et suivi médical</b>	<b>71</b>
3.1.1 Effets indésirables fréquents	71
3.1.2 Un suivi médical individualisé	73
3.1.3 La carte de surveillance <sup>55</sup>	74
3.1.4 Adaptation du traitement dans certaines situations de la vie quotidienne	76
3.1.4.1 Grossesse et allaitement	76
3.1.4.2 La chirurgie et les soins dentaires	77
3.1.4.3 Les signes d'une infection	77
<b>3.2 Contre-indication et précaution d'emploi</b>	<b>77</b>
<b>3.3 Bénéfice attendu dans la PEC de la PAR</b>	<b>81</b>
<b>3.4 Modalité d'utilisation dans la prise en charge de la PAR</b>	<b>82</b>
3.4.1 Examens cliniques nécessaires avant le début de la prise en charge	82
3.4.1.1 Interrogatoire <sup>64</sup>	82
3.4.1.2 Examens physique	83
3.4.1.3 La tuberculose	83
3.4.1.4 Le bilan sanguin	84
3.4.1.5 Examens supplémentaires	84
3.4.2 Mode d'administration	84
3.4.3 Modalité de prise en charge <sup>67</sup>	86
3.4.4 Posologie	88

<b>3.5 Efficacité et tolérance de l'Adalimumab dans la PEC de la PAR</b>	<b>89</b>
3.5.1 Essais cliniques	89
3.5.1.1 La réponse ACR50	90
3.5.1.2 La réponse DAS28<2,6	91
<b>3.6 Recommandation selon la commission de transparence</b>	<b>93</b>
3.6.1 SMR	93
3.6.2 ASMR	94
3.6.3 Place dans la stratégie thérapeutique de nos jours	95
3.7. La place des biosimilaires d'HUMIRA®	95
<b>4. Conseils à l'officine</b>	<b>97</b>
<b>4.1 Le rôle du pharmacien</b>	<b>97</b>
4.1.1 L'éducation thérapeutique	97
4.1.2 Les entretiens pharmaceutiques : mise en pratique à l'officine	99
4.1.3 Guide pratique d'utilisation de l'HUMIRA® <sup>84</sup>	100
4.1.3.1 Le stylo pré-remplie	102
4.1.3.2 L'injection	103
<b>4.2 La dispensation</b>	<b>104</b>
4.2.1 Réglementation	104
4.2.2 La gestion de la chaîne du froid	105
4.2.3 Élimination du médicament	106
<b>4.3 Conseils</b>	<b>107</b>
4.3.1 Règles hygiéno-diététiques	107
4.3.1.1 L'alimentation	107
4.3.1.2 L'activité physique	108
4.3.2 Prise en charge de la douleur	109
4.3.2.1 La douleur provoqué par l'injection	109
4.3.2.2 La douleur provoqué par la pathologie	109
4.3.3 Réponses aux questions fréquentes au comptoir	110
4.3.3.1 Puis-je voyager avec mon traitement ?	110
4.3.3.2 Dois-je arrêter mon traitement avant une chirurgie ?	111
4.3.3.3 Puis-je m'exposer au soleil ? <sup>96</sup>	111
4.3.3.4 Puis-je boire de l'alcool ?	111
4.3.3.5 Que faire en cas d'oubli ? <sup>97</sup>	111
<b>4.4 Fiche informative</b>	<b>112</b>
4.4.1 En tant que pharmacien d'officine	112
4.4.2 En tant que patient	114
4.4.3 La plaquette	116
4.3.4 Discussion avec l'équipe et les patients	121
<b>CONCLUSION</b>	<b>123</b>
<b>Bibliographie</b>	<b>124</b>

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

**AcM** = anticorps monoclonal  
**ACR** = American College of Rheumatology  
**ADN** = Acide désoxyribonucléique  
**AINS** = Anti-inflammatoire non stéroïdien  
**AJI** = Arthrite juvénile idiopathique  
**ALAT** = Alanine aminotransférase  
**AMM** = Autorisation de mise sur le marché  
**ANSM** = Agence nationale de sécurité des médicaments  
**ASAT** = Aspartate aminotransférase  
**AVC** = Accident vasculaire cérébrale  
**BCG** = Bacille de Calmette et Guérin  
**CEPS** = Comité économique des produits de santé  
**CERFA** = Centre d'enregistrement et de révision des formulaires administratifs  
**CMH** = Complexe majeur d'histocompatibilité  
**COX** = Cyclooxygénase  
**CRP** = Protéine C réactive  
**CV** = Cardiovasculaire  
**DASRI** = Déchets d'activités de soins à risques infectieux  
**EBV** = Virus Epstein-Barr  
**ETP** = Education thérapeutique du patient  
**Fc** = Fragment cristallisable  
**FDA** = Food and Drug Administration  
**FR** = Facteur rhumatoïde  
**G6PD** = Glucose-6-déshydrogénase  
**HAS** = Haute autorité de santé  
**HPV** = Virus du papillome humain  
**IFN** = Interferon  
**Ig** = Immunoglobuline  
**IgA** = Immunoglobuline A  
**IgE** = Immunoglobuline E  
**IgG** = Immunoglobuline G  
**IgM** = Immunoglobuline M  
**IPP** = Inter phalangienne proximale  
**kDa** = kilodalton  
**Kg** = kilogramme  
**LEEM** = Les entreprises du médicament  
**Lt** = Lymphocyte t  
**MC** = Maladie de Crohn  
**MCP** = Métacarpo-phalangienne  
**Mg** = Milligramme  
**MTP** = Métatarso-phalangienne  
**MTX** = Méthotrexate  
**NFS** = Numération formule sanguine  
**NK** = natural killer  
**OMS** = Organisation mondiale de la santé  
**ORL** = Otorhinolaryngologie  
**PAR** = Polyarthrite rhumatoïde  
**PEC** = Prise en charge  
**RCH** = Rectocolite Hémorragique

**RCP** = Reunion de concertation pluridisciplinaire  
**ROR** = Rougeole-oreillons-rubéole  
**SA** = spondylarthrite ankylosante  
**TTC** = toute taxe comprise  
**UE** = Union européenne  
**VHB** = Virus de l'hépatite B  
**VIH** = Virus de l'immunodéficience humaine  
**VS** = Vitesse de sédimentation  
**VZV** = Virus varicelle zona

## INDEX DES FIGURES

Figure 1 : Comparaison de la fréquence de la PAR avec d'autres pathologies chroniques (Perdriger Alteh - 2016) .....	27
Figure 2 : Comparatif d'une articulation saine et d'une articulation touchée par la PAR (Inserm – 2023) .....	28
Figure 3 : Aspect des doigts en " fuseau " sans déformation (COFER - 2021).....	30
Figure 4 : Les zones préférentielles de la main touchées par la PAR (Le moniteur des pharmacies 2020).....	31
Figure 5 : Déviation ulnaire en coup de vent < <a href="https://sante.orthodz.com/2016/12/04/les-signes-et-les-symptomes-de-la-polyarthrite-rhumatoide/">https://sante.orthodz.com/2016/12/04/les-signes-et-les-symptomes-de-la-polyarthrite-rhumatoide/</a> > .....	32
Figure 6 : Déformation en col de cygne < <a href="https://slideplayer.fr/slide/3966696/">https://slideplayer.fr/slide/3966696/</a> > .....	33
Figure 7 : Pouce en Z < <a href="https://chirurgie-main-epaule.eu/la-rhizarthrose/">https://chirurgie-main-epaule.eu/la-rhizarthrose/</a> > .....	33
Figure 8 : La déformation en maillet < <a href="https://sante.orthodz.com/2016/08/30/mallet-finger-ou-doigt-en-mallet-traumatique/">https://sante.orthodz.com/2016/08/30/mallet-finger-ou-doigt-en-mallet-traumatique/</a> > .....	34
Figure 9 : Déformation en boutonnière < <a href="https://eric-roulot.com/doigts-de-la-main-pouce/traumatisme-doigt-pouce/">https://eric-roulot.com/doigts-de-la-main-pouce/traumatisme-doigt-pouce/</a> > .....	34
Figure 10 : Déformation du poignet < <a href="https://www.djoglobal.eu/blog/polyarthrite-rhumatoide-comment-attenuer-la-douleur/">https://www.djoglobal.eu/blog/polyarthrite-rhumatoide-comment-attenuer-la-douleur/</a> > .....	35
Figure 11 : Déformation du rachis cervical < <a href="https://www.sciencedirect.fr">https://www.sciencedirect.fr</a> > .....	36
Figure 12 : Nodule rhumatoïde au niveau du coude .....	37
Figure 13 : Vascularites des doigts de la main et du pouce.....	38
Figure 14 : Liste des principales manifestations extra-articulaires de la PAR (La Revue du Praticien - 2020) .....	39
Figure 15 : Conditions d'application des critères ACR/ EULAR (Rahal F, al Batna J Med Sci- 2010) .....	44
Figure 16 : Méthotrexate / Recommandation de la HAS (2022) .....	50
Figure 17 : La structure d'un anticorps < <a href="https://www.researchgate.net/figure/Schema-de-la-structure-dun-anticorps_fig11_335460067">https://www.researchgate.net/figure/Schema-de-la-structure-dun-anticorps_fig11_335460067</a> > .....	58
Figure 18 : Frise chronologique du développement d'HUMIRA (Alice Grabiec 2023).....	63
Figure 19 : Mécanisme d'action des anticorps anti TNF (Taylor et al - 2007).....	65
Figure 20 : Réaction au site d'injection (La revue du Praticien - 2020).....	71
Figure 21 : Versant n°1 de la carte de surveillance pour les patients sous Humira ® < <a href="http://www.abbviecare.fr">www.abbviecare.fr</a> > .....	74
Figure 22 : Versant n°6 de la carte de surveillance pour les patients sous Humira ® < <a href="http://www.abbviecare.fr">www.abbviecare.fr</a> > .....	75
Figure 23 : Liste des excipients (Base de données publiques des médicaments- 2021) .....	78
Figure 24 : Recommandations en cas d'infection < <a href="http://www.abbviecare.fr">www.abbviecare.fr</a> > .....	80
Figure 25 : Présentation de la boîte d'HUMIRA ® en seringue 40mg < <a href="http://www.abbviecare.fr">www.abbviecare.fr</a> > .....	85
Figure 26 : Présentation de la boîte d'HUMIRA ® en stylo en dosage 40mg < <a href="http://www.abbviecare.fr">www.abbviecare.fr</a> > .....	85
Figure 27 : Volet n°1 d'une ordonnance d'exception <a href="http://www.ameli.fr">www.ameli.fr</a> .....	87
Figure 28 : Signes et symptômes : taux de réponse ACR50 aux semaines 52 et 104 < <a href="https://www-humirapro-com">https://www-humirapro-com</a> >.....	92
Figure 29 : Rémission clinique à 1 et 2 ans < <a href="https://www-humirapro-com">https://www-humirapro-com</a> > .....	93
Figure 30 : Les 4 étapes de l'éducation thérapeutique (HAS-2007).....	99
Figure 31 : Zones d'injection d'HUMIRA® < <a href="http://www.abbviecare.fr">www.abbviecare.fr</a> > .....	101
Figure 32 : Stylo HUMIRA® < <a href="http://www.abbviecare.fr">www.abbviecare.fr</a> > .....	102
Figure 33 : Injection à 90°c < <a href="http://www.abbviecare.fr">www.abbviecare.fr</a> > .....	102
Figure 34 : Indicateur fin d'injection < <a href="http://www.abbviecare.fr">www.abbviecare.fr</a> > .....	102

Figure 35 : Stylo HUMIRA® < <a href="http://www.abbviecare.fr">www.abbviecare.fr</a> > .....	103
Figure 36 : Représentation de l'injection à 90°c avec la seringue < <a href="http://www.abbviecare.fr">www.abbviecare.fr</a> > .	103
Figure 37 : Poche isotherme < <a href="https://rubex-pharma.fr/transport-des-thermosensibles/5845-pochette-isotherme.html">https://rubex-pharma.fr/transport-des-thermosensibles/5845-pochette-isotherme.html</a> > .....	105
Figure 38 : DASRI < <a href="https://www.federationdesdiabetiques.org/diabete/traitements/dechets-de-soins">https://www.federationdesdiabetiques.org/diabete/traitements/dechets-de-soins</a> > .....	106
Figure 39 : Page de couverture de la plaquette. Alice Grabiec .....	118
Figure 40 : Seconde page de la plaquette " information à transmettre au patient lors d'une première délivrance " Alice Grabiec .....	119
Figure 41 : Troisième page de la plaquette " Votre guide pratique " Alice Grabiec .....	120

## INDEX DES TABLEAUX

Tableau 1 : Prévalence de la polyarthrite rhumatoïde à travers le monde (A. Saraux, C. Guedes, J. Allain, V. Devauchelle, P. Le Goff - 1999) .....	26
Tableau 2 : Critères de classification de la polyarthrite rhumatoïde débutante (Aletaha, Neogi et Silman-2010).....	43
Tableau 3 : Prise en charge actuelle de la PAR : les biothérapies (Cantagrel, A-2012).....	53
Tableau 4 : Résultat de l'étude sur l'innocuité à long terme de l'adalimumab. Burmester GR, Gordon KB, Rosenbaum JT,2020.....	90

## INTRODUCTION

La polyarthrite rhumatoïde (PAR) est une maladie inflammatoire chronique auto-immune qui affecte principalement les articulations. Cette pathologie se caractérise par une inflammation des articulations synoviales, entraînant des symptômes tels que douleur, raideur, gonflement et parfois une diminution de la mobilité articulaire. En plus de ses effets articulaires, la PAR peut également affecter d'autres parties du corps, ce qui lui confère son statut de maladie systémique. Son apparition résulte de multiples facteurs, notamment génétiques, environnementaux, hormonaux, psychologiques et immunologiques qui interagissent. C'est une maladie considérée comme auto-immune car le système immunitaire attaque par erreur les tissus sains des articulations provoquant ainsi l'inflammation et les lésions articulaires. Cette pathologie chronique et évolutive peut conduire à une incapacité si elle n'est pas traitée efficacement. La gestion de la maladie implique l'utilisation des antalgiques, des anti-inflammatoires, de la corticothérapie, de la physiothérapie et d'autres approches thérapeutiques.

Au cours des trois dernières décennies, nous avons assisté à l'introduction de biomédicaments, ce qui a entraîné une évolution significative dans la prise en charge de la maladie. Plus précisément, nous allons nous pencher sur le cas d'un biomédicament appelé Adalimumab, commercialisé sous le nom de HUMIRA®. Il s'agit d'un anticorps monoclonal utilisé pour traiter la polyarthrite rhumatoïde (ainsi que d'autres pathologies auto-immunes), faisant partie de la classe des inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale (TNF). L'objectif étant de bloquer le TNF, une protéine pro-inflammatoire jouant un rôle essentiel dans l'inflammation et le dysfonctionnement du système immunitaire associés à la PAR, dans le but de réduire l'inflammation et de soulager les symptômes de la maladie.

HUMIRA® est un médicament administré sous forme d'injection sous cutanée, pouvant être auto-administré ou administré par un professionnel de santé. Dans le cadre de ma thèse, j'ai cherché à simplifier le processus de délivrance de ce biomédicament au comptoir, ainsi que la vie du patient une fois rentré à domicile avec le médicament, en fournissant un document récapitulatif précis contenant des informations essentielles à ne pas négliger. J'ai créé une plaquette détaillée qui résume les points clés pour faciliter la délivrance et l'administration d'HUMIRA®.

Nous aborderons, dans un premier temps, la physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde, afin de nous pencher sur les approches actuelles de son traitement en mettant en lumière le rôle particulier de l'anticorps monoclonal adalimumab, également connu sous le nom de HUMIRA®, dans la prise en charge de cette maladie. Enfin nous concluons en discutant des besoins croissants des pharmaciens et des patients quant à la dispensation et à l'administration de ce médicament, en mettant en avant la plaquette informative que j'ai développée pour répondre à ces besoins.

# 1. La Polyarthrite rhumatoïde

## 1.1 Généralités sur la pathologie

### 1.1.1 Une maladie auto-immune

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie inflammatoire chronique auto-immune. Elle découle d'une anomalie de fonctionnement du système immunitaire, plus exactement, elle conduit à la fabrication d'auto-anticorps dirigés contre soi, notamment contre la membrane synoviale des articulations. Cependant la cause exacte n'est pas encore clairement élucidée. C'est une pathologie touchant les articulations provenant d'une inflammation de la membrane.

Il existe des maladies auto-immunes qui sont dites « spécifiques d'organes », qui comme leur nom l'indique, concerne l'atteinte d'un seul organe tel que des pathologies comme le diabète, l'hépatite auto-immune ou encore la myasthénie. D'autre, comme la PAR, sont dites « non spécifiques d'organe » et peuvent se caractériser par une atteinte de plusieurs/ différents organes (le lupus, la sclérodermie...).

La polyarthrite rhumatoïde est également une maladie systémique qui peut toucher plusieurs articulations mais également développer des manifestations extra-articulaires. Elle évolue par poussées plus ou moins longues alternées de phases de rémissions.<sup>1</sup>

### 1.1.2 Une maladie multifactorielle <sup>2</sup>

L'origine de la PAR émane de l'interaction de plusieurs facteurs. Le déclenchement de la maladie associe à la fois des facteurs de pronostics génétiques ou des facteurs psychologiques favorisant la maladie. Cependant, l'étiologie reste aujourd'hui assez floue.

#### 1.1.2.1 Facteurs génétiques

Il existe un terrain génétique non négligeable prédisposant à la PAR. Le développement de cette maladie est favorisé par une susceptibilité génétique, notamment avec le système HLA.

Le principal facteur génétique associé à la PAR est le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe II. En effet, dans la population européenne, 90% des patients atteints de PAR, sont porteurs du facteur génétique HLA-DRB1. Les allèles les plus à risques sont : HLA-DRB1\*04 (60%) et HLA-DRB1\*01 (30%). Ces allèles présentent une séquence commune d'acides aminés (QKRAA) qui correspond au site impliqué dans la reconnaissance antigénique. Cette région est associée à un risque accru de développer la maladie. Cependant la présence de ces marqueurs génétiques n'est pas suffisante pour affirmer ou déterminer qu'une personne développera la maladie ou non.<sup>3</sup>

Un deuxième facteur génétique de prédisposition à la polyarthrite a été démontré, il s'agit du gène PTPN22 (*protein tyrosine phosphatase non receptor type 22*). C'est un gène qui a un rôle de régulation négative de l'activation des LT. Une mutation de la région codante du gène, notamment au niveau de l'allèle PTPN22\*620W, est associée à la PAR dans environ 30% des cas de PAR.

Enfin, certaines variantes du gène TRAF1, qui code le récepteur *tumor necrosis factor* (TNF), participant à l'inflammation synoviale, et variantes du gène C5 sont aussi retrouvées dans les formes aggravées de PAR. Deux variantes du gène TRAF1 (SNP rs10818488 et SNP rs3761847) ont été étudiées dans le contexte de la PAR et sont considérés comme des facteurs de risque génétiques. Le gène C5, est un gène situé sur le chromosome 9 et qui code pour la protéine C5, faisant partie du système du complément, une composante du système immunitaire inné, jouant un rôle dans la réponse immunitaire en reconnaissant et éliminant les agents pathogènes.

Cependant il est important de souligner que d'autres facteurs de risque sont impliqués dans la polyarthrite rhumatoïde, en effet cette pathologie multifactorielle implique l'interaction de nombreux gènes et facteurs environnementaux.

### **1.1.2.2 Facteurs hormonaux**

Un homme pour quatre femmes : c'est le sex ratio traduisant une plus grande incidence de la PAR chez la femme<sup>4</sup>. Cela amène à considérer une implication des hormones dans le déclenchement de la pathologie.

La maladie se déclenche souvent au cours de la ménopause<sup>5</sup> ou après un accouchement, les données restent assez faibles à ce sujet, mais le lien est admis : lorsque le taux d'œstrogène se réduit, les symptômes de la PAR ont plus de risque d'apparaître.

Les femmes portant ou ayant portés des contraceptions hormonales ont des concentrations hormonales élevées ce qui engendre un effet protecteur sur l'activité de la pathologie<sup>6</sup>. Les études menés à ce sujet aujourd'hui, présentent certaines limites, et ne permettent pas de tirer de réelles conclusions, elles demandent à être approfondies.

### **1.1.2.3 Facteurs environnementaux**

- Le tabagisme : selon une étude menée par des scientifiques suédois entre 1996 et 2003, le tabagisme serait responsable de 35% de PAR sévère et 20% de PAR en général. Les fumeurs ayant consommé plus de 365 paquets années, en plus de 20 ans, auraient 2,5 fois plus de risque d'avoir une forme sévère de PAR. En effet, le tabac provoque la production de cytokines pro-inflammatoires et à l'inverse diminue celle des cytokines anti-inflammatoires. De plus, il semblerait que le tabac interagit avec l'allèle à risque pour la production d'ACPA (*Anti Citrullinated Peptides Antibodies*) qui sont retrouvés dans environ 60% des patients souffrant de PAR et très rarement retrouvés dans la population générale.
- L'alimentation : certains aliments considérés comme anti-inflammatoires (riche en acide gras oméga-3) et anti-oxydants peuvent avoir un certain pouvoir de protection contre la PAR (et d'autres maladies auto-immunes) et sont donc à privilégier en cas de diagnostic positif : le poisson, l'huile d'olive, les produits laitiers, les fruits et légumes. D'autres aliments considérés comme précurseurs de l'inflammation comme la viande rouge, l'alcool, les fruits de mer sont à limiter. Encore une fois, ce

lien de corrélation est encore à l'étude aujourd'hui.

- La survenue de choc émotionnel, un traumatisme, le stress : Il est reconnu qu'un épisode de stress peut déclencher une réaction inflammatoire, et donc dans la maladie il peut activer une période de poussée inflammatoire avec les symptômes qui s'en suivent.

D'autres facteurs environnementaux sont en corrélation avec la pathologie, tels que des facteurs géographiques avec une fréquence variable selon les régions mais reste encore à déterminer le lien.

## 1.2 Épidémiologie

La polyarthrite rhumatoïde est considérée aujourd'hui comme le rhumatisme inflammatoire chronique le plus fréquent. Elle touche environ 0,3-1% de la population mondiale et dans la majorité des cas surviennent entre 40 et 70 ans. Son incidence (nombre de nouveaux cas d'une maladie dans une population donnée pendant une période d'observation) augmente donc avec l'âge.

Les connaissances épidémiologiques portant sur la polyarthrite rhumatoïde sont encore fragmentées mais non négligeables. Sa prévalence (nombre de cas d'une maladie dans une population donnée à un moment donné) minimale est de l'ordre de 0,2 à 0,5% en France. Il est difficile de déterminer la prévalence avec précision de cette pathologie en Europe ou même dans le monde. Il est possible d'affirmer aujourd'hui qu'il existe des disparités entre les populations <sup>7</sup>. (Tableau 1)

Tableau 1 : Prévalence de la polyarthrite rhumatoïde à travers le monde (A. Saraux, C. Guedes, J. Allain, V. Devauchelle, P. Le Goff - 1999)

Groupe étudié	Population cible	Prévalence (%)
France		
Angers	240 000	0,17
Loire-Atlantique	-	0,22
Lille	851 685	0,17
Bretagne (minimum)	2 873 000	0,53
Europe		
	1 350 femmes	1,2
Grande-Bretagne	-	0,5
	200 800	0,55
Suède	-	0,51
Danemark	-	0,9
Finlande	-	1,9
Norvège	356 486	0,44
Yougoslavie	-	0,18
Grèce	287 109	0,34
Amérique		
Rochester, USA	-	1
Sudbury, USA	5 976	0,35
Eskimo, Alaska	1 443	0,8
Inupiat, Alaska	4 600	1
Yupik, Alaska	13 230	0,9
Nuu-Chah, Alaska	2 300	1
Inuit, Canada	4 000	1,8
Indiens Yakima	1 731	3,4
Indiens Pima	2 006	5,9
Indiens Pima	2 000	5,3
Afrique		
Nigeria	-	0
Lesotho, Afrique du Sud	1 752	0,3
Venda, Afrique du Sud	559	0
Asie		
Indonésie	-	0,2
Chine	60 000	0,3
Hong Kong	-	0,35
Chine	-	0,34
Philippines	77 051	0,17
Inde	44 551	0,75
Pakistan	-	0,14
Irak	-	1,02

Selon la haute autorité de santé, son incidence en France reste relativement faible, environ 9 nouveaux cas par an pour 100 000 habitants. La comparaison entre les pays est difficile encore aujourd'hui du fait des différences méthodologiques, mais les chiffres français sont assez faibles comparés aux autres pays.

Par ailleurs, la polyarthrite rhumatoïde dispose d'une composante de terrain très importante, il serait utile d'étudier sa prévalence ou son incidence dans des populations particulières du fait de leur environnement et à terrain génétique égal.

Cependant, il est un point plutôt positif à souligner. Lorsque la fréquence de cette pathologie est comparée à d'autres pathologies chroniques tel que le diabète, l'ostéoporose ou encore l'hypertension artérielle, on se rend compte que celle-ci reste faible.<sup>8</sup> (Figure 1)

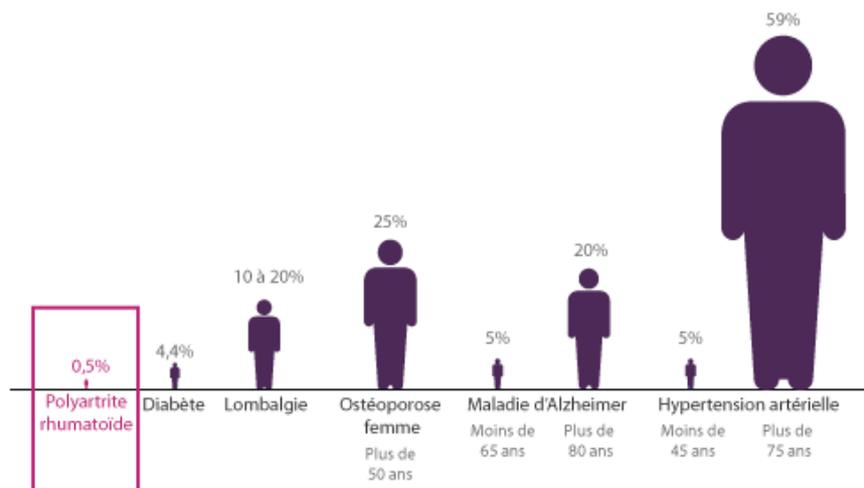


Figure 1 : Comparaison de la fréquence de la PAR avec d'autres pathologies chroniques (Perdriger Alteh - 2016)

La polyarthrite a été inscrite dans la loi de santé publique de 2004 avec comme principal objectif la réduction des limitations et incapacités induites par cette pathologie.

## 1.3 Physiopathologie

### 1.3.1 Initiation

La polyarthrite rhumatoïde est un rhumatisme inflammatoire. C'est à dire un ensemble d'affection ou de symptômes algiques liés aux articulations et structures péri-articulaires (les os, tendons, muscles) qui ont pour origine une inflammation. Ce rhumatisme est donc responsable d'une destruction de l'articulation qui contribue à une invalidité fonctionnelle.

La PAR est la maladie auto-immune dont la physiopathologie est la mieux élucidée, même si aujourd'hui son origine reste floue.

La phase d'initiation, également appelé phase de déclenchement, de la maladie provient de nombreux facteurs cités plus haut : les facteurs génétiques, facteurs hormonaux, facteurs environnementaux qui provoquent une réponse immunitaire incontrôlée se traduisant par une réaction inflammatoire excessive au niveau de la membrane synoviale (synovite) qui va former un pannus synovial. Celle-ci commence à s'épaissir et détruire les tissus articulaires ainsi que les tendons et les ligaments et pouvant aller jusqu'à atteindre l'os. (Figure 2)

La membrane synoviale contient le liquide synovial dans l'articulation afin de la lubrifier et donc de faciliter son mouvement. Dans le cas contraire, le liquide s'accumule et la membrane s'épaissit ce qui va faire gonfler l'articulation et engendrer des douleurs.

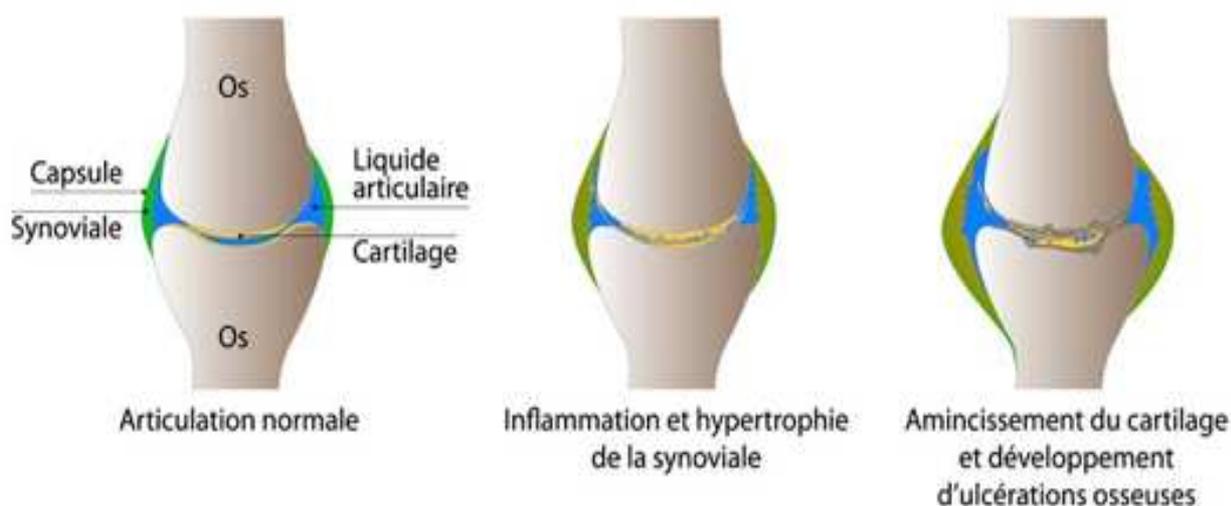


Figure 2 : Comparatif d'une articulation saine et d'une articulation touchée par la PAR (Inserm – 2023)

Cette première phase de déclenchement implique de nombreux acteurs cellulaires et extracellulaires tels que : les PNN (polynucléaires neutrophiles), les lymphocytes B, les macrophages et les cellules dendritiques qui reconnaîtront l'antigène étranger et le présenter aux lymphocytes T (principalement les LTcD4+).

Ces cellules vont s'accumuler dans la synovie articulaire et synthétiser des cytokines pro-inflammatoires : le TNF, l'IL-1 (interleukine 1) et l'IL-6 (interleukine 6). Elles seront responsables de l'inflammation et la destruction tissulaire.

### 1.3.2 Le recrutement et l'inflammation

Le macrophage est attiré par des complexes immuns via les récepteurs FcγR. Ces complexes immuns vont également activer les récepteurs de l'immunité innée (les TLR, *Toll-like receptor*) ce qui entrainera une activation des macrophages qui va également produire des facteurs de croissance de vaisseaux sanguins et donc agir sur l'angiogenèse

Les cytokines pro-inflammatoires seront présentes en excès, ce qui favorise l'inflammation, à défaut des cytokines anti-inflammatoires (représentés par IL-10, IL-4 et IL-13, les récepteurs solubles du TNF et IL-RA- récepteur antagoniste) qui seront présentes en quantités insuffisantes.

## 1.4 Signes cliniques et évolution de la pathologie

### 1.4.1 La PAR débutante

La polyarthrite rhumatoïde débutante se distingue par plusieurs signes évocateurs<sup>9</sup> :

#### **1.4.1.1 Les douleurs articulaires inflammatoires et les gonflements articulaires**

Pour pouvoir parler avec certitude de polyarthrite rhumatoïde il faut au moins trois articulations touchées. Ces douleurs touchent plus fréquemment les mains et les pieds et

de façon bilatérale et symétrique. Elles peuvent toucher également les genoux, les coudes ou les épaules.

Les articulations touchées sont douloureuses et légèrement gonflées. La douleur est représentative au niveau de la main lorsque les doigts prennent l'aspect de "fuseau". (Figure 3)



*Figure 3 : Aspect des doigts en " fuseau " sans déformation (COFER - 2021)*

#### **1.4.1.2 Une atteinte préférentielle**

Au niveau des poignets, des articulations métacarpophalangiennes (MCP), des articulations interphalangiennes des doigts (IPP) et des articulations métatarsophalangiennes, ténosynovites (inflammation d'un tendon et de sa gaine synovial) (Figure 4). Il est parfois difficile de mettre en évidence ces gonflements articulaires localisés et dans ce cas l'échographie et l'IRM sont d'un grand apport.

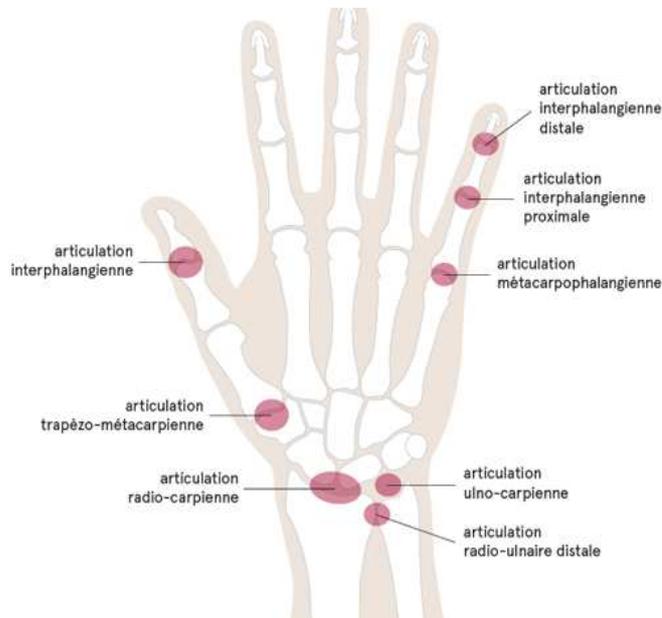


Figure 4 : Les zones préférentielles de la main touchées par la PAR (Le moniteur des pharmacies 2020)

### 1.4.1.3 Un rythme inflammatoire

Un rythme inflammatoire avec un enraidissement articulaire matinal (articulations raides, gonflées, chaudes) au réveil, et un déverrouillage douloureux d'au moins 30 min.

Les douleurs sont permanentes mais elles diminuent souvent en début de nuit ce qui va permettre au patient de s'endormir et vont réapparaître en seconde moitié de nuit avec des réveils nocturnes.

Certaines manifestations cliniques restent discrètes et dépendent de l'heure à laquelle le patient est examiné. Le matin les doigts en forme de fuseau peuvent être observés.

D'autres signes généraux peuvent y être associés : altération discrète de l'état général, fébricule à 38°C, amaigrissement et asthénie.

### 1.4.2 PAR en phase d'état

La maladie évolue généralement vers la phase d'état qui est la phase dite "déformante". Celle-ci est plus marquante. L'inflammation est permanente au niveau des

articulations touchées ce qui entraîne de nombreuses conséquences physiques pouvant amener à un handicap fonctionnel dans certaines activités de préhension et de marche.

Cette phase d'état peut également avoir un certain retentissement psychologique à la fois social mais également au niveau de l'insertion socio-professionnelle des patients.

On observe de plus en plus de lésions structurales et de déformations ostéoarticulaires :

#### **1.4.2.1 Atteinte des mains et des pieds**

Les mains et les doigts sont les parties les plus fréquemment touchées (plus de 90% des cas).

→ La déviation ulnaire en coup de vent (Figure 5) :

C'est une désaxation des articulations métacarpo-phalangiennes avec déplacement des doigts du côté ulnaire. Toujours de façon bilatérale et symétrique.



*Figure 5 : Déviation ulnaire en coup de vent <<https://sante.orthodz.com/2016/12/04/les-signes-et-les-symptomes-de-la-polyarthrite-rhumatoide/>>*

→ La déformation en col de cygne (Figure 6) :



Figure 6 : Déformation en col de cygne <<https://slideplayer.fr/slide/3966696/>>

Elle est caractérisée par une flexion de la base du doigt avec une extension de l'articulation inter phalangienne proximale et d'une flexion de l'articulation inter phalangienne distale.

→ La déformation du pouce en Z (Figure 7) :

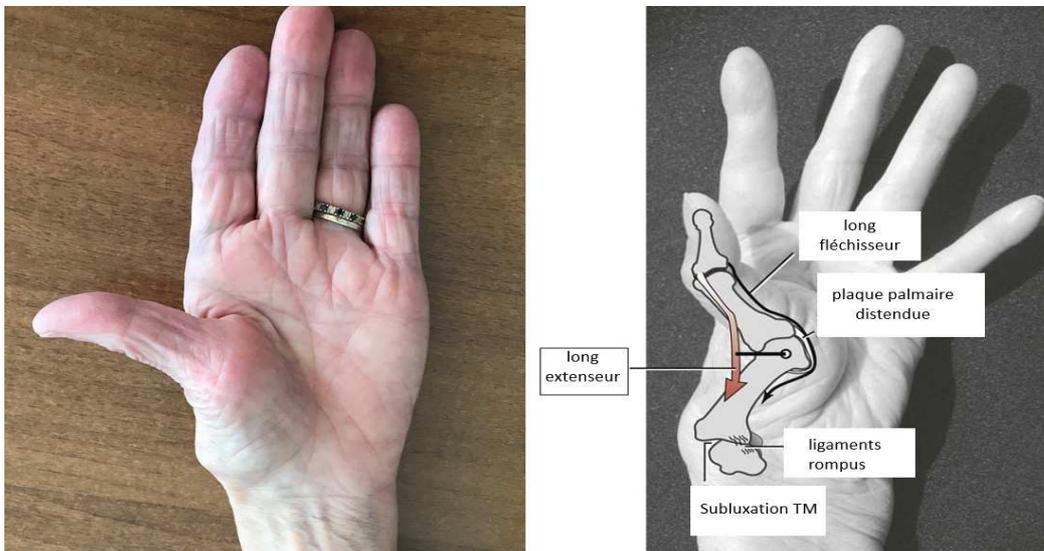
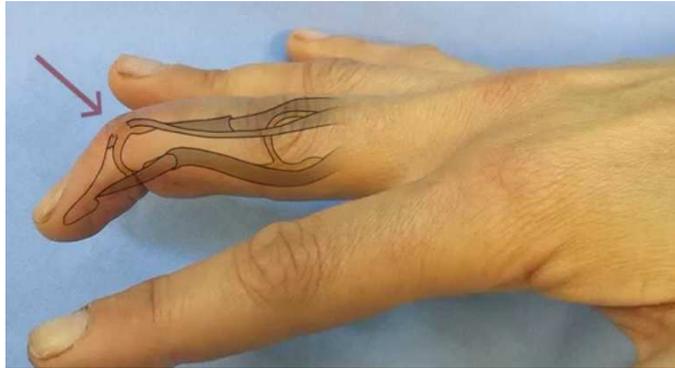


Figure 7 : Pouce en Z <<https://chirurgie-main-epaule.eu/la-rhizarthrose/>>

Lors de certaines formes évoluées de PAR, on peut observer un aspect de pouce en Z avec l'articulation trapézométacarpienne qui se subluxe et laisse apparaître une déformation à la base du pouce.

→ La déformation en maillet (Figure 8) :



*Figure 8 : La déformation en maillet <<https://sante.orthodz.com/2016/08/30/mallet-finger-ou-doigt-en-maillet-traumatique/>>*

Cette déformation provient de l'articulation interphalangienne distale. On observe un affaissement de la dernière phalange alors que la mobilité du doigt reste intacte.

→ La déformation en boutonnière (Figure 9) :

Cette déformation se caractérise par une courbure de l'articulation centrale du doigt conjointement à une hyper-extension de l'articulation distale.



*Figure 9 : Déformation en boutonnière <<https://eric-roulot.com/doigts-de-la-main-pouce/traumatisme-doigt-pouce/>>*

### **1.4.2.2 Atteinte du poignet**

Des gonflements ainsi qu'une déformation du niveau du poignet peuvent également apparaître après plusieurs années d'évolution (Figure 10). Avec notamment des douleurs ainsi que des difficultés de rotation.



*Figure 10 : Déformation du poignet < <https://www.djoglobal.eu/blog/polyarthrite-rhumatoide-comment-attenuer-la-douleur/> >*

### **1.4.2.3 Atteinte genou et rachis cervical**

Tout comme le poignet, l'articulation du genou peut aussi être touchée par cette pathologie provoquant un gonflement inflammatoire ainsi qu'une déformation de celui-ci. L'atteinte du rachis cervical (Figure 11) reste assez rare et prédomine chez les hommes. Elle dispose aujourd'hui d'une prise en charge précoce et ciblée permettant ainsi de réduire les lésions cervicales.



Figure 11 : Déformation du rachis cervical < <https://www.sciencedirect.fr> >

#### **1.4.2.4 Atteinte épaule et coude**

Souvent ce sont des atteintes bilatérales entraînant une douleur et un gonflement au niveau articulaire.

### **1.5 Manifestations extra-articulaires et complications de la pathologie**

Des manifestations extra-articulaires et des complications peuvent apparaître lors de l'évolution de la PAR. C'est pour cela que les différents profils de patient bénéficient d'un suivi régulier de leur pathologie. Il est important de savoir repérer ces symptômes "atypiques" et de garder à l'esprit la possibilité d'une complication extra-articulaire.

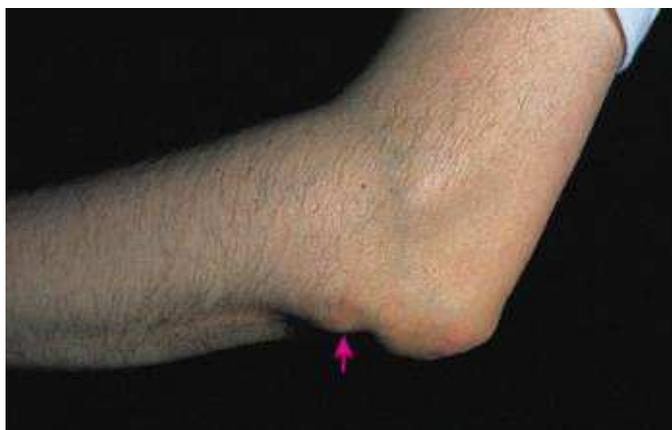
#### **1.5.1 Les signes généraux**

La PAR peut se manifester par une altération de l'état général notamment avec une sensation de fatigue, d'autant plus durant la phase de poussée, un amaigrissement causé par une perte d'appétit, ou encore de la fièvre.

#### **1.5.2 Les nodules rhumatoïdes**

Les Nodules rhumatoïdes sont des nodules sous cutanés. Il s'agit de petites boules, appelés également "nodosités" sous cutanées, fermes et indolores. Elles apparaissent

notamment au niveau des tendons des doigts et des pieds (au niveau du tendon d'Achille), et peuvent également se localiser au niveau du coude (Figure 12), du poignet, du dos de la main. Ces nodules ne sont pas caractéristiques uniquement de la PAR.



*Figure 12 : Nodule rhumatoïde au niveau du coude*

< <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-musculosquelettiques-et-du-tissu-conjonctif/troubles-articulaires/polyarthrite-rhumatoïde-pr> >

### 1.5.3 Les atteintes tissulaires

De nombreuses atteintes tissulaires peuvent être causées par la PAR notamment des manifestations cardiovasculaires. En effet cette pathologie est à considérer comme un facteur de risque CV qui doit être pris en compte lors de la prise en charge. Ces manifestations sont en grande partie liées à l'athérosclérose (AVC et cardiomyopathies ischémiques, infarctus du myocarde, angine de poitrine...). Elle constitue la première cause de mortalité chez les personnes qui souffrent de PAR. Il est essentiel de sensibiliser les patients aux mesures générales de prévention des maladies cardiovasculaires en insistant sur l'arrêt du tabac, sur une pratique d'une activité physique régulière ou encore une alimentation équilibrée.

Des manifestations pulmonaires peuvent également atteindre les patients souffrant de PAR. Ces manifestations sont généralement causées par les traitements à base de corticoïde, pouvant amener à des pneumonies ou même une péricardite.

Les vascularites (l'inflammation vasculaire touchant préférentiellement les petites artères / veines) peuvent être un signe extra-articulaire causé par la maladie (figure 13).

Elles sont caractérisées par un dépôt d'anticorps au niveau de la partie interne des vaisseaux sanguins. Il est également important que les patients sachent repérer les signes de vascularites : petites taches rouges au niveau des doigts, orteils, ulcère de la peau...



*Figure 13 : Vascularites des doigts de la main et du pouce*

<<https://www.pourquoidocteur.fr/MaladiesPkoidoc/1173-Vascularites-fievre-fatigue-souffrance-d-organes/p-1115-DIAGNOSTIC-Vascularites>>

Les principales manifestations extra-articulaires de la polyarthrite rhumatoïde selon " *La revue du Praticien* " <sup>10</sup> :

### Liste des principales manifestations extra-articulaires de la polyarthrite rhumatoïde

#### Signes généraux

Fièvre, asthénie, anorexie, amaigrissement

#### Tendons

Ténosynovites très fréquentes

#### Muscles

Amyotrophie secondaire à l'atteinte articulaire

Amyotrophie secondaire à une névrite

Myosite

Myopathie d'origine médicamenteuse

#### Nodules rhumatoïdes sous-cutanés

10 à 20 %

#### Syndrome de Gougerot-Sjögren

25 %

#### Poumons et plèvre

Pleurésie 2 à 4 % (40 %)\*

Dilatation des bronches 10 à 20 %

Fibrose interstitielle diffuse 1 à 5 %

Nodules rhumatoïdes pulmonaires 1 %

Bronchiolite oblitérante

Syndrome de Caplan-Colinet

#### Cœur et vaisseaux

Péricardite 2 à 10 % (40%)\*

Lésions valvulaires spécifiques 2 à 4 %

Bloc auriculo-ventriculaire (rare)

Vascularite

#### Système nerveux

Neuropathie par compression juxta-articulaire ou cervicale

Névrites ischémiques (vascularite) 1 %

Névrites sensitives distales

Compression médullaire cervicale

#### Oeil

Syndrome de Gougerot-Sjögren secondaire 25 %

Sclérite 2 à 5 %

Episclérite 2 à 5 %

#### Adénopathies

20 à 30 %

#### Splénomégalie

6 à 7 %

Leuconeutropénie + ulcères de jambe = syndrome de Felty

#### Système hématopoïétique

Anémie quasi constante

Hyperplaquettose

#### Amylose

Rénale de type AA 5 %

\* Le pourcentage entre parenthèses correspond aux séries autopsiques.

Figure 14 : Liste des principales manifestations extra-articulaires de la PAR (La Revue du Praticien - 2020)

Comme mentionnées dans cet article (Figure 14), d'autres manifestations peuvent subvenir en touchant d'autres organes tels que des anémies, des sclérites (touchant l'enveloppe blanche de l'œil), des complications cutanées (coloration jaune des ongles ou maladie de Raynaud), des complications touchant les poumons et la plèvre... Finalement les manifestations extra-articulaires de cette pathologie peuvent toucher tous les organes avec une sévérité et une présentation clinique très variables, d'où son appellation de maladie systémique.

## 1.6. Diagnostic

### 1.6.1 Importance du diagnostic précoce

Il est indispensable de réaliser un diagnostic le plus précocement possible afin de pouvoir y adapter une prise en charge personnalisée et efficace. Il a été défini que la prise

en charge d'une polyarthrite rhumatoïde à un stade débutant correspond à la mise en place d'un diagnostic dans les trois à six premiers mois après le début des premiers symptômes<sup>11</sup>. En effet, l'objectif étant de prévenir et de freiner l'inflammation et le développement de la pathologie ainsi que des lésions qu'elle engendre.

Le diagnostic d'une PAR débutante est assez difficile et se base sur plusieurs arguments. A la fois un tableau clinique représentatif, des manifestations biologiques évocatrices, ainsi que des arguments d'imageries.

La démarche diagnostic pourrait être divisée en trois étapes répondant à trois objectifs majeurs <sup>12</sup> :

Première étape → Reconnaître et pouvoir identifier un rhumatisme inflammatoire débutant qui peut correspondre à une PAR

Deuxième étape → Établir un diagnostic différentiel afin d'éliminer un autre rhumatisme inflammatoire

Troisième étape → Rechercher des facteurs pronostics pouvant évoquer une potentielle évolution vers une PAR destructive

Lors de cette première étape, le rhumatologue va se baser sur un tableau clinique, après avoir pris connaissance des antécédents du patient ainsi qu'à la suite d'un interrogatoire détaillé.

### **1.6.1.1 Le tableau clinique**

Tout d'abord, le diagnostic se base sur les différents signes cliniques évocateurs de la PAR que j'ai cité précédemment.

Selon les recommandations de l'HAS (version 2007) <sup>13</sup>, le diagnostic clinique positif de la PAR est évoqué s'il existe plusieurs des signes cliniques suivant :

- Des raideurs matinales durant plus de 30 minutes
- Une durée d'évolution des symptômes supérieur à 6 semaines
- Une arthrite d'au moins 3 articulations touchant les poignets ou les métacarpo-phalangiennes et les interphalangiennes proximales des mains

- Une douleur à la pression des métatarso-phalangiennes
- Une atteinte symétrique

Après une première consultation et après décisions du praticien, celui-ci prescrit au patient un bilan biologique, un bilan d'imagerie ainsi que d'autres explorations afin d'exclure un diagnostic différentiel que je détaillerai par la suite.

### **1.6.1.2 Le bilan biologique <sup>14</sup>**

A la suite du tableau clinique favorable à une PAR, un bilan biologique est systématiquement effectué afin d'apporter un diagnostic plus précis.

Dans un premier temps, la recherche du facteur rhumatoïde (FR) grâce à la technique d'ELISA ou par une technique de néphélobimétrie (néphélobimétrie laser). Ces FR sont des anticorps anti-gammaglobulines, dirigés contre les immunoglobulines G, faisant parti de la classe des IgM. Généralement ces FR n'apparaissent que vers six mois après le début de la maladie et sont retrouvés dans 70 à 80% des PAR. De plus ces facteurs rhumatoïdes sont également présents dans des situations d'infections chroniques et d'autres pathologies inflammatoires comme Le Lupus ou encore l'hépatite C d'où une spécificité très variable à prendre en compte.

Dans un second temps, est réalisé la recherche d'anticorps anti protéines citrullinées (anti-CCP) appartenant à la famille des anticorps antifilagrines s'attaquant à la fibrine présente au niveau de la synoviale rhumatoïde. C'est ainsi que ces anticorps sont considérés comme hautement spécifiques de la polyarthrite rhumatoïde. En pratique, la technique la plus fréquemment utilisée pour rechercher cette famille d'anticorps est la technique ELISA. <sup>15</sup> De plus, la recherche de ces anticorps a également un intérêt dans la progression de la maladie à visée radiographique.

Enfin, est recherché un syndrome inflammatoire avec une augmentation de la vitesse de sédimentation et une augmentation de la CRP. La VS sera supérieure à 20 mm à la 1ere heure et la CRP dépassera les 10 mg/L. La présence d'une inflammation n'est pas spécifique d'une PAR, cependant ils font partie des témoins biologiques à rechercher. Une hyperleucocytose et une thrombocytose inflammatoire peuvent également être

notifiées lors du bilan NFS.

### **1.6.1.3 Le bilan d'imagerie**

Un bilan d'imagerie a pour objectif l'identification d'une érosion ou d'un pincement articulaire afin de pouvoir mettre en avant les différentes lésions déjà présentes ou non. Les examens radiographiques peuvent être réalisés au fur et à mesure des différentes consultations afin de pouvoir y apprécier l'évolution de la pathologie. Une radiographie des mains et des poignets de face, des pieds de face et de  $\frac{3}{4}$  en grandeur normal, ainsi qu'une radiographie de toute articulation symptomatique seront effectuées. Une exploration secondaire peut être faite à l'aide d'une échographie ou même d'une IRM (imagerie par résonance magnétique) à visée de confirmation.

### **1.6.2 Critères de classification de la polyarthrite rhumatoïde**

De nouveaux critères de classification ont été proposés par l'*American College of Rheumatology* et l'*European League Against Rheumatism* en 2010. En effet, à la suite de la mise en place de critères de classification de l'ACR en 1987, étant jugés pas assez précis et peu adaptés à une PAR précoce, la mise en place de ce nouvel outil de diagnostic précoce a été établie sur l'analyse de cohortes de plusieurs milliers de malades et approuvée par de nombreux experts <sup>16</sup>.

Tableau 2 : Critères de classification de la polyarthrite rhumatoïde débutante (Aletaha, Neogi et Silman-2010)

<b>Tableau 1</b>	
<b>Critères de classification 2010 de la polyarthrite rhumatoïde*</b>	
	<b>Score</b>
<b>A. Atteinte articulaire (0-5)</b>	
Une grosse articulation	0
De deux à dix grosses articulations	1
D'une à trois petites articulations (avec ou sans grosse articulation)	2
De quatre à dix petites articulations (avec ou sans grosse articulation)	3
Plus de dix articulations (au moins une petite articulation)	5
<b>B. Sérologie (0-3)</b>	
Absence de facteur rhumatoïde ET d'anticorps antiCCP	0
Facteur rhumatoïde + faible titre (1 – 3 × la normale) OU anticorps antiCCP + faible titre (1 – 3 × la normale)	2
Facteur rhumatoïde + haut titre (> 3 × normale) OU antiCCP + haut titre (> 3 × normale)	3
<b>C. Durée des symptômes (0-1)</b>	
Moins de six semaines	0
Six semaines et plus	1
<b>D. Protéines de phase aiguë (0-1)</b>	
Taux de protéine C réactive normal et vitesse de sédimentation normale	0
Taux de protéine C réactive anormal OU vitesse de sédimentation anormale	1
Score (A + B + C + D) <sup>†</sup>	
* Critères de l'American College of Rheumatology et de l'European League Against Rheumatism. † Un score de 6 et plus est nécessaire pour poser un diagnostic de polyarthrite rhumatoïde.	
Traduit et adapté de : Aletaha D, Neogi T, Silman AJ et coll. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. <i>Arthritis Rheum</i> 2010 ; 62 (9) : 2569-81. Reproduction autorisée.	

L'objectif de ces critères de diagnostic est dans un premier temps de définir parmi les patients ayant une polyarthrite récente, ceux qui vont par la suite évoluer vers une polyarthrite chronique pouvant justifier une mise en place d'un traitement de fond précoce.

Les atteintes articulaires sont classées en petites et grosses articulations. Les petites articulations incluent les MCP, MTP et IPP des pouces et des poignets. Les grosses ou moyennes articulations incluent les parties du corps suivantes : les épaules, les coudes, les hanches, les genoux et les chevilles.

Il existe certaines conditions d'utilisation (Figure 15) de ces nouveaux critères de classification :

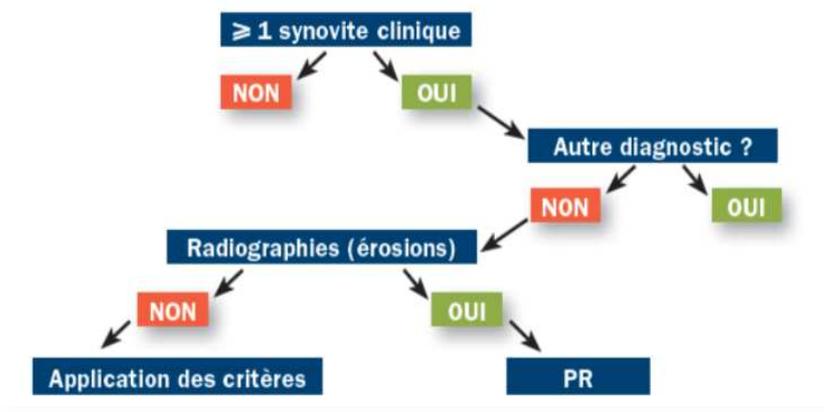


Figure 15 : Conditions d'application des critères ACR/ EULAR (Rahal F, al Batna J Med Sci-2010)

En effet, ces nouveaux critères ne prennent pas en compte la possibilité de diagnostic différentiels. Il est essentiel d'éliminer certains diagnostics évidents avant de pouvoir utiliser cette nouvelle classification.

### 1.6.3 Diagnostics différentiels

Avant de s'orienter vers une PAR, il est important d'éliminer les diagnostics différentiels tel que les polyarthrites infectieuses, les connectivités (comme le lupus érythémateux disséminé ou encore la sclérodémie systémique), les arthropathies métaboliques (la crise de goutte) et la spondylarthrite.

#### 1.6.3.1 La polyarthrite infectieuse

La polyarthrite infectieuse est une urgence articulaire à écarter dès le début du diagnostic. En effet un contexte de fièvre va orienter le clinicien vers une polyarthrite d'origine bactérienne (endocardite d'Osler, arthrite septique ...) ou d'origine virale

(hépatites). Une ponction articulaire ainsi que des examens cyto bactériologiques du liquide synovial permettent d'éliminer une arthrite infectieuse.

### **1.6.3.2 Les connectivites**

Une recherche d'anticorps ou de facteurs anti nucléaires dont la positivité peut orienter vers un LED (lupus érythémateux disséminé) est réalisé. De plus, une sclérodermie systémique ou encore la maladie de Gougerot-Sjogren est un examen complémentaire utile dans le cadre d'un diagnostic différentiel de la PAR. Une recherche de protéinurie et d'hématurie ainsi qu'un dosage de créatininémie pouvant évoquer une néphropathie orientant vers une connectivite.

### **1.6.3.3 La spondylarthropathie**

La spondylarthropathie également appelée spondylarthrite ankylosante dispose d'un terrain génétique provenant du gène HLA B 27. La recherche de ce gène à l'aide d'une prise de sang permet d'écartier la potentialité d'une PAR.

### **1.6.3.4 Les arthropathies métaboliques**

Ces arthropathies sont une pathologie métabolique située au niveau des cartilages articulaires. Elles sont caractérisées par des calcifications qui sont des dépôts de microcristaux de pyrophosphate calcium. Elles sont également appelées arthropathie microcristalline ou pseudo goutte. Afin de confirmer le diagnostic, le clinicien réalise une ponction de liquide articulaire durant une phase de crise afin de détecter la présence de cristaux que l'on observe à l'examen microscopique en lumière polarisée.

A la suite de ces explorations, à la fois cliniques, biologiques, radiographiques et des explorations permettant d'établir un diagnostic différentiel, un avis spécialisé en rhumatologie (par un rhumatologue ou un ensemble de spécialiste dont au moins un rhumatologue) est nécessaire pour le diagnostic final et surtout pour le choix de l'instauration d'un traitement de fond.

## 1.7 La prise en charge (PEC)

### 1.7.1 Les objectifs de la PEC

La polyarthrite rhumatoïde est une pathologie conduisant à une certaine difficulté de prise en charge de par son hétérogénéité. En fonction de la forme dominante, certaines peuvent fortement résister aux traitements alors que d'autres peuvent se révéler bénignes.

L'objectif principal est de viser la rémission clinique des patients (absence de signe d'activité inflammatoire significative) et de maintenir cet état ou de s'en rapprocher pour ceux qui ne peuvent atteindre la rémission.

D'autres objectifs thérapeutiques sont aussi à prendre en compte lors du choix de prise en charge :

- Maintenir une qualité de vie pour les patients atteints de la PAR
- Prévenir l'inflammation, les douleurs et les manifestations ostéoarticulaires de la phase d'état
- Diminuer la sévérité des manifestations extra-articulaires
- Préserver l'espérance de vie des patients (notamment ceux présentant déjà des comorbidités tumorales, infectieuses ou encore cardiovasculaires)

Afin de répondre au mieux aux divers objectifs de la prise en charge, celle-ci doit être pluridisciplinaire. En effet une coopération interprofessionnelle faisant intervenir à la fois des médecins généralistes, des médecins spécialistes (rhumatologues) des infirmières, des kinésithérapeutes, des psychologues et des pharmaciens en collaboration autour du patient, permet d'intervenir dans les différentes étapes de l'évolution de la pathologie.

Une fois le diagnostic établi et posé, la stratégie thérapeutique peut débuter : instaurer le plus précocement possible un traitement et un suivi personnalisé en fonction de l'ancienneté de la maladie.

Dans un premier temps, l'information du patient ainsi que l'obtention de son

adhésion est une priorité. L'éducation du patient est nécessaire à tous les stades de la maladie : le rapport bénéfice risque en fonction du choix de traitement, les caractéristiques de la maladie, les principes et effets indésirables du traitement, l'importance de l'observance, les règles hygiéno-diététiques...

## 1.7.2 Traitements à visée symptomatique <sup>17</sup>

Les traitements à visée symptomatique également appelés traitements d'action immédiate, ont pour objectif de soulager la douleur et de réduire l'inflammation. Ils n'empêchent pas la maladie d'évoluer contrairement aux traitements de fonds.

Les trois principaux traitements symptomatiques de la polyarthrite rhumatoïde sont les antalgiques, les anti-inflammatoires-non-stéroïdiens (AINS) et la corticothérapie.

### 1.7.2.1 Les antalgiques

Les antalgiques de pallier I sont les plus utilisés dans la prise en charge de la PAR. Le paracétamol, est l'acteur principal dans le traitement de la douleur du patient poly arthritique à raison de 4 grammes par jours en 3 ou 4 prises espacés de 4 à 6 heures. Il existe différentes spécialités contenant du paracétamol en vente libre : Doliprane®, Dafalgan®, Efferalgan®.

Malheureusement, de nombreux patients ne sont pas satisfaits des antalgiques de pallier I et ont recours aux antalgiques de pallier II : les dérivés morphiniques faibles. A la différence du paracétamol, ces antalgiques nécessitent une surveillance particulière quant aux effets indésirables possibles : la constipation, la somnolence, l'accoutumance, les troubles intestinaux, les vertiges ...

Les différentes spécialités sont : le tramadol (Topalgic ® ou en association au paracétamol Ixprim ®) le paracétamol codéiné (Codoliprane ®, Dafalgan codeiné ® ...)

Enfin les antalgiques de pallier III (morphinique majeur) restent peu utilisés car ils sont peu efficaces dans la PAR.

### **1.7.2.2 Les AINS**

Les AINS (anti-inflammatoires-non-stéroïdiens) sont les traitements symptomatiques utilisés en première intention dans le traitement de la PAR. Ils peuvent être associés ou non à des antalgiques comme vu précédemment, en fonction du degré de douleur du patient.

Les AINS ont une activité antipyrétique, antalgiques, analgésique et anti-inflammatoire en inhibant la production des prostaglandines, en bloquant COX une enzyme responsable de la catalyse et de la transformation de l'acide arachidonique en prostaglandine.

Fréquemment utilisés dans la PAR, afin de soulager les poussées inflammatoires et de calmer la douleur, les AINS sont responsables d'effets indésirables plus importants que les antalgiques : une toxicité gastrique, des nausées, des brûlures d'estomac, une hémorragie du tube digestif, des maux de tête, le vertige ou encore des réactions allergiques. Il est donc important de sensibiliser le patient à prendre ses comprimés pendant un repas pour limiter les troubles d'ordre gastrique.

Même si les AINS restent une classe thérapeutique indispensable dans la prise en charge des poussées inflammatoires de la PAR, il existe certaines règles de prescription à respecter : une durée de prescription la plus courte possible et à des doses efficaces les plus faibles possible.

Cette classe thérapeutique possède une large gamme de spécialités : L'aspirine (Kardegic®, le Voltarene, le kétoprofe (Profénid ®), le naproxène, le piroxicam ... Le choix se portera sur la tolérance du patient ainsi que sa forme galénique. En effet, il existe des formes orales classiques, des formes LP (libération prolongée) pouvant limiter le nombre de prises, des formes buvables et des formes injectables.

### **1.7.2.3 La corticothérapie <sup>18</sup>**

Les corticoïdes sont le 3ème traitement symptomatique utilisé dans la prise en

charge de la PAR. Ce sont des substances anti-inflammatoires de la famille de la cortisone. Ils permettent de soulager les symptômes plus rapidement et efficacement que les AINS. Ils sont principalement utilisés pour traiter des douleurs inflammatoires. En effet les corticoïdes sont à la fois des immuno-suppresseurs, des antalgiques d'action rapide, des anti-prolifératifs et des anti-inflammatoires (due à l'inhibition de phospholipase A2 empêchant la formation de prostaglandine).

Ils peuvent également être retrouvés en combinaison d'un traitement de fond afin d'agir sur les poussées inflammatoires. Cependant cette classe thérapeutique présente un certain nombre d'effets indésirables : des cataractes, un risque infectieux, de l'ostéoporose, un risque cardiovasculaire, des troubles du sommeil, de l'hypertension artérielle ou encore une prise de poids, un diabète ...

Un suivi régulier des patients est essentiel : un dosage de calcium et de vitamine D doit être fait régulièrement afin d'estimer la réduction de la densité minérale osseuse et d'envisager une potentielle supplémentation, un régime pauvre en graisse, sel et sucre afin de réduire le risque de diabète ou d'hypertension artérielle, la surveillance de foyer infectieux ...

Les corticoïdes, dans la PAR, peuvent être administrés par voie orale le plus fréquemment, mais également par voie parentérale (ce qui augmente les effets indésirables).

### 1.7.3 Les traitements de fond <sup>19</sup>

Un traitement de fond est mis en place à la suite du diagnostic et est efficace à la fois sur les signes cliniques et biologique de la pathologie en permettant de stopper la progression de la maladie. L'objectif thérapeutique étant la réduction de la fréquence, de l'intensité ainsi que de la durée des poussées afin de freiner le rhumatisme jusqu'à si possible l'obtention d'une rémission clinique.

Le choix du traitement de fond est fait par le rhumatologue et selon les recommandations de la HAS et se base sur la sévérité potentielle de la maladie, le rapport bénéfice risqué, la rapidité d'action et l'existence éventuelle de comorbidités associées.

En première intention dans la gamme des traitements de fonds "conventionnels" on retrouve le méthotrexate qui possède une action rapide et une efficacité clinique significative, ou en cas de contre-indications : le léflunomide ou sulfasalazine.

Afin d'optimiser au maximum l'effet du traitement, il est important de l'instaurer dans les 6 premiers mois de la maladie. De plus, d'après de nombreuses études cliniques, il est bon de préciser au patient que l'efficacité maximum de ce type de traitement commence généralement après 3 mois.

### 1.7.3.1 Le méthotrexate <sup>20</sup>

Le méthotrexate qui est un agent de la classe des antimétabolites (acide 4-amino-10-méthylfolique) est le traitement de fond de première intention dans la prise en charge de tout stade de la maladie selon les recommandations de la HAS (Figure 16). C'est un antagoniste de l'acide folique agissant en inhibant l'enzyme dihydrofolate réductase, permettant ainsi une inhibition de la réduction de l'acide folique et de la prolifération des cellules immunitaires dans le tissu synovial. Il dispose donc à la fois d'une action anti-inflammatoire et d'une action immunosuppressive.

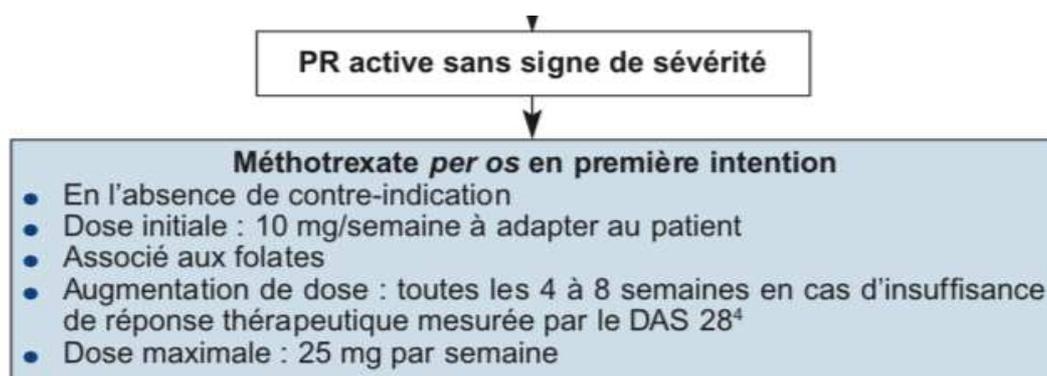


Figure 16 : Méthotrexate / Recommandation de la HAS (2022)

Le plus souvent, son administration s'effectue per os (Novatrex ®, Imeth ®), mais peut également s'administré par voie injectable (Metoject ®) à raison de 10 à 15 mg par semaine avec une augmentation progressive toutes les 4 à 8 semaines de 5 mg par tranche en fonction de la tolérance du patient. Sa dispensation s'accompagne d'une supplémentation en acide folique à raison de 5 mg par semaine afin d'éviter les effets

indésirables.

Cependant il existe un certain nombre d'effets indésirables à connaître tels que des risques tératogènes, des atteintes infectieuses, pulmonaires ou même hépatiques ou hématologiques amenant un suivi précis et régulier avant l'instauration du traitement mais également tout au long de la prise en charge. En cas de désir de grossesse celui-ci devra être interrompu 3 mois avant la conception.

Si le patient présente une réponse insuffisante ou une intolérance au MTX, le clinicien prend la décision de passer sous une forme parentérale par voie sous cutanée ou intra musculaire. Cependant si le patient présente une contre-indication à la prise de MTX, les médicaments de seconde intention sont le léflunomide et la sulfasalazine.

### **1.7.3.2 Le léflunomide**

Le léflunomide, commercialisé sous le nom de ARAVA ® est un immunosuppresseur constituant la meilleure alternative au MTX. Il possède des propriétés antiprolifératives. En effet son métabolite actif inhibe une enzyme humaine qui est la DHODH (dihydroorotate séhydrogénase) ce qui bloque son action dans la production des bases pyrimidiques.

Le léflunomide ne dispose pas de dose de charge et sa posologie usuelle est une dose quotidienne de 20 mg (10 mg pour certains cas rares) par jour disponible sous forme de comprimés répartis en 3 dosages (10, 20 et 100 mg).

Les effets secondaires de ce médicament sont principalement des effets digestifs, hépatiques et cutanés. De plus, tout comme le MTX des effets tératogènes d'où la nécessité d'une contraception efficace. Une surveillance biologique mensuelle est indispensable (NFS, plaquettes, VS, transaminases et créatinine).

### **1.7.3.3 La sulfasalazine**

Enfin, la sulfasalazine, commercialisée sous le nom de Salazopyrine® est le traitement de fond conventionnel dispensé en troisième intention. Le mécanisme d'action

de cette molécule apparentée à un anti-inflammatoire intestinal reste aujourd'hui mal connu.

La posologie dans la prise en charge de la PAR est d'1g par jour à augmenter par paliers hebdomadaires jusqu'à 2 à 3 g par jour en fonction de la tolérance du patient.

Tout comme ces deux prédécesseurs, ce traitement nécessite une surveillance particulière à la fois clinique et biologique (plaquette, NFS, ALAT, ASAT, créatinine) tous les 15 jours durant les trois premiers mois de traitement puis deux fois par an. Une surveillance permettant de pallier aux effets indésirables importants (digestifs, cutanés, hématologiques, hépatiques, immunologiques et neurosensoriels) mais réversibles à l'interruption du traitement. Cependant la sulfasalazine peut être prescrite chez la femme enceinte. En effet cette dernière ne présente pas d'effet tératogène.

Les contre-indications de la sulfasalazine sont une hypersensibilité aux sulfamides et un déficit en G6PD.

#### **1.7.3.4 Les antipaludéens**

L'hydroxychloroquine (Plaquenil®) et la chloroquine (Nivaquine®) sont deux antipaludéens de synthèse pouvant être utilisés dans la prise en charge de la polyarthrite bénigne. Ils sont prescrits seuls et plus fréquemment en association avec le MTX lorsque les effets de celui-ci ne sont pas suffisants.

Ces deux molécules disposent d'effets anti-inflammatoires et antalgiques ainsi qu'un ralentissement de la vitesse de sédimentation en bloquant les réponses lymphocytaires T et en inhibant la production de certaines cytokines, d'interféron alpha et de TNF.

Deux contre-indications sont retrouvées principalement avec la prise de ce traitement : l'allaitement et la rétinopathie. D'où un examen ophtalmologique obligatoire tous les ans. De plus, ces deux molécules sont assez bien supportées. On peut y retrouver quelques effets secondaires tels que les troubles de la vue ou certains effets intestinaux et cutanés.

La posologie initiale du traitement se répartit en une ou deux prises d'un ou deux comprimés par jour soit l'équivalent de 200 à 400 mg.

### 1.7.4 Les Thérapies biologiques

Les thérapies biologiques appelées également thérapies ciblées ont subi de réelles évolutions depuis maintenant 30 ans dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde. Elles contribuent à soulager l'inflammation et à réduire la douleur caractéristique de la pathologie. Certains agents sont utilisés seuls ou en association au MTX.

L'intérêt réel de ces thérapies, en dehors de leur action ciblée d'une part vers les cytokines et d'autre part vers les cellules responsables de l'inflammation, reste leur efficacité pouvant amener à penser à une rémission, tout au moins partielle, pour la majorité des patients.

Voici un tableau récapitulatif des différentes situations possibles dans lesquels les biothérapies suivantes sont indiquées dans la prise en charge de la PAR <sup>21</sup>.

Tableau 3 : Prise en charge actuelle de la PAR : les biothérapies (Cantagrel, A-2012)

TABLEAU Principales situations décrites dans l'AMM des agents biologiques autorisés pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde en France				
DCI (nom commercial)	En association au méthotrexate			En monothérapie
	PR active, sévère et évolutive, non traitée auparavant par le méthotrexate	PR active, modérée à sévère, en cas de réponse inadéquate aux traitements de fond, y compris le méthotrexate	PR active, modérée à sévère, en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux traitements de fond, dont au moins un anti-TNF	En cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement avec le méthotrexate est inadaptée
Infliximab (Remicade)	X	X		
Étanercept (Enbrel)	X	X		X
Adalimumab (Humira)	X	X		X
Certolizumab (Cimzia)	X	X		X
Golimumab (Simponi)	X	X		
Abatacept (Orencia)		X	X	
Rituximab (Mabthera)			X	
Tocilizumab (RoActemra)		X	X	X

### **1.7.4.1 Les anti- TNF <sup>22</sup>**

Il existe différentes molécules anti-TNF utilisées dans la prise en charge de cette pathologie :

- Adalimumab (HUMIRA ®)
- Infliximab (REMICADE ®)
- Certolizumab (CIMZIA ®)
- Golimumab (SIMPONI ®)
- Etanercept (ENBREL ®)

Ils sont utilisés dans la polyarthrite rhumatoïde en combinaison avec un traitement de fond qui dans la plupart des cas est le MTX. La monothérapie est envisageable par le clinicien si aucune autre solution n'est possible. Le choix de l'anti-TNF s'effectue en fonction du rapport bénéfice risque, de la tolérance et de la forme galénique du produit. Par exemple adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab sont utilisables à domicile alors que l'Infliximab s'administre uniquement en perfusion à l'hôpital.

Ces anti-TNF ont un mécanisme d'action qui diffèrent en fonction de leur nature. Tout d'abord on retrouve des anticorps monoclonaux (adalimumab, infliximab, certolizumab) qui vont venir bloquer la cytokine libre et entraîner une lyse des cellules ou alors de récepteurs solubles directement dirigés contre cette molécules (Etanercept). Ils ont un objectif commun : bloquer l'action du TNF en excès en venant se fixer sur lui, permettant une diminution de l'inflammation des tissus.

Avant l'utilisation des anti-TNF, un bilan pré-thérapeutique doit être réalisé. En effet ces molécules exposent à une diminution de la résistance aux infections pulmonaires, urinaires, opportunistes... Un examen clinique, biologique, radiologique sera réalisé et contiendra :

- Une sérologie à la recherche d'hépatite B, C ou VIH (avec accord du patient), EBV
- La recherche d'une tuberculose active ou latente
- Un hémogramme, électrophorèse de protéine sérique, transaminases et anticorps nucléaires
- Vérifications et la mise à jour des vaccinations

- Recherche d'une grossesse éventuelle
- Recherche de foyers infectieux

En effet, les anti-TNF sont contre-indiqués avec une infection qu'elle soit active, chronique ou aiguë, avec une hypersensibilité à l'un de ses composants, avec une grossesse ou allaitement, avec une néoplasie ou une hémopathie, avec une insuffisance cardiaque ou encore avec une maladie entraînant la disparition ou la destruction de la gaine de myéline.

Suite à cela, une surveillance biologique, radiographique et clinique après un mois de traitement et au 3ème mois puis régulièrement, sera réalisée.

#### **1.7.4.2 Les anti CD20**

Le rituximab (MABTHERA®) est un anticorps monoclonal chimérique qui a rejoint l'arsenal thérapeutique de la polyarthrite en 2006. Il est donc le traitement de 3ème intention.

Il est dirigé contre l'antigène CD20 qui est retrouvé à la surface des Lymphocytes B. Celui-ci est détruit par lyse cellulaire ce qui permet un mécanisme d'action plus sélectif en conservant la fonction des autres lymphocytes.

Il s'administre à l'hôpital, sous forme de cure tous les 8 à 10 mois, en perfusion.

Concernant les effets indésirables on retrouve des réactions au point d'injection, des douleurs abdominales, des troubles cardiaques ainsi que de la fatigue ou des céphalées... Certaines contre-indication communes aux anti TNF telles que les infections sévères, la grossesse, l'allaitement, les troubles cardiaques, l'hypersensibilité à l'un des constituant, nécessitant un bilan pré-thérapeutique et un suivi biologique sensiblement identique (mise à part la recherche de tuberculose).

### **1.7.4.3 Les anti IL-6**

Le Tocilizumab (ROACTEMRA ®) est un anticorps monoclonal se liant aux récepteurs solubles membranaires d'IL-6 permettant une inhibition de la transmission du signal médié par ces récepteurs. IL-6 est une cytokine pro-inflammatoire produite par les LcT, les LcB, les monocytes et les fibroblastes.

Il peut être utilisé en mono thérapie ou alors en combinaison avec un traitement de fond : principalement le MTX. Il s'administre par perfusion (de 4 mg /kg à 8 mg / kg) à raison d'une fois par mois ou par injection sous cutanée toutes les semaines ou deux semaines en fonction du profil du patient et de l'avancée de la PAR. <sup>23</sup>

Certains effets indésirables très fréquents doivent être expliqués aux patients tel que l'infection des voies respiratoires ou encore l'augmentation du taux de cholestérol dans le sang. Pour cela, un suivi biologique régulier est obligatoire afin de s'assurer que le tocilizumab n'affecte pas le taux de cholestérol.

D'autres effets indésirables sont retrouvés : une réaction au site d'injection, un risque d'infection pulmonaire, de la toux, une difficulté à respirer, un herpès labial, de l'urticaire, des démangeaisons, une conjonctivite, des maux de tête, des sensations vertigineuses, un œdème des jambes, une prise de poids, de l'hypertension, une réaction allergique, une baisse des globules blancs dans le sang et enfin une augmentation des transaminases. <sup>24</sup>

### **1.7.4.4 L'inhibiteur du lymphocyte T**

Abatacept (ORENCIA ®) est une protéine de fusion recombinante inhibitrice d'un signal clé de co-stimulation (CD80, CD86), nécessaire à l'activation des LcT. Cela permet la diminution de l'activité des lymphocytes T et donc de la prolifération lymphocytaire. Également une diminution de la production de cytokines (TNF, IFN gamma et IL-2)

Cette protéine s'administre par perfusion intra-veineuse mensuelle à 10mg/kg (en 30 min), et elle dispose d'une tolérance comparable à celle d'un anti- TNF, on y retrouve

donc sensiblement les mêmes effets indésirables, contre-indications et témoins de suivi.

Il s'utilise seul ou en association avec le MTX. L'abatacept atténue les symptômes et ralentit l'évolution des lésions articulaires tout en améliorant la capacité fonctionnelle physique chez les patients atteints.

## 2. Adalimumab

### 2.1. Généralités sur les anticorps monoclonaux

#### 2.1.1 Les biomédicaments

Les biomédicaments désignent principalement des médicaments issus des biotechnologies. Elles consistent à l'utilisation ciblée d'une molécule ou d'une cellule à des fins thérapeutiques. La principale caractéristique de cette thérapie est qu'elle est fabriquée à partir d'un organisme vivant et ne provient pas de la synthèse chimique. On entend par biomédicament, l'ensemble des protéines recombinantes utilisées en thérapeutique.<sup>25</sup> On parle aussi de médicament biologique ou biothérapie.

Selon la version en vigueur du 04 aout 2021 de l'article L5121-1 du Code de la santé publique<sup>26</sup>, un médicament biologique est *"tout médicament dont la substance active est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite et dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison d'essais physiques, chimiques et biologiques ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle.*  
"

Les biomédicaments sont des protéines thérapeutiques (hormones, enzymes, cytokines, facteurs de croissance...), ou des anticorps monoclonaux notamment dans les thérapies immunologiques. C'est de cette pratique en particulier que l'on insistera par la suite.

## 2.1.2 Structure d'une immunoglobuline

Les anticorps sont des glycoprotéines de la famille des immunoglobulines.

Une immunoglobuline est une molécule de 150 kDa constituée de 4 chaînes polypeptidiques : deux chaînes lourdes et deux chaînes légères identiques entre elles (Figure 17). Elles sont reliées par des ponts disulfures (S-S) donnant à l'ensemble une certaine rigidité permettant de maintenir en forme ces quatre chaînes.

Les anticorps contiennent des domaines constants identiques chez tous les anticorps d'un même organisme et des domaines variables qui permettent la reconnaissance des éléments étrangers. Les domaines variables participent à la structure du paratope qui constitue le site de reconnaissance et interagit de manière spécifique au niveau de l'épitope de l'antigène.

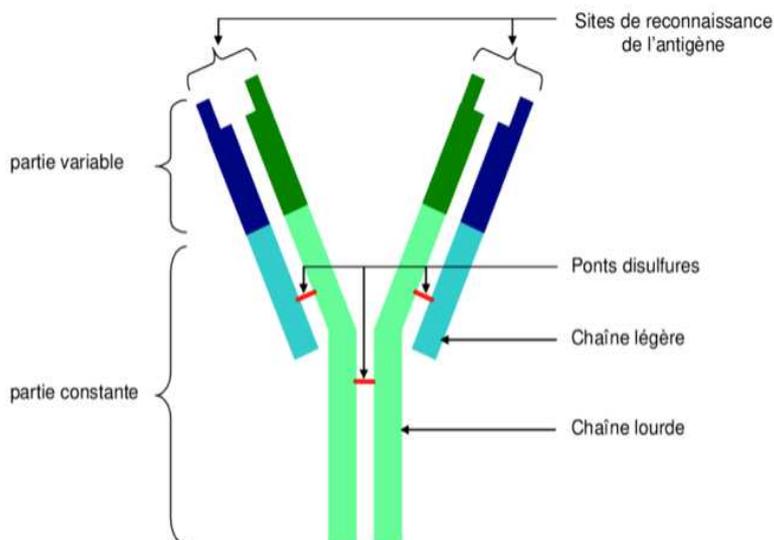


Figure 17 : La structure d'un anticorps <[https://www.researchgate.net/figure/Schema-de-la-structure-dun-anticorps\\_fig11\\_335460067](https://www.researchgate.net/figure/Schema-de-la-structure-dun-anticorps_fig11_335460067)>

Les anticorps monoclonaux sont des anticorps qui sont fabriqués en laboratoire pour traiter une pathologie spécifique. Ils sont produits à partir d'une même lignée de cellules (lymphocyte B ou plasmocyte) elle-même descendant d'une seule cellule appelée cellule "clone" (un seul clone = monoclonal). Ce qui signifie qu'un AcM est spécifique dans la reconnaissance d'un seul antigène lors de la détection par le système immunitaire d'un

élément étranger.

### 2.1.3 Production des AcM <sup>27</sup>

Les premiers AcM ont été produits par la technique des hybridomes développée par George Kohler et César Milstein en 1975. Cette technique a permis, à l'époque, une production massive des anticorps monoclonaux. Les deux scientifiques ont utilisé cette technique sur des souris. Ils ont obtenu le prix Nobel en 1984.

La technique des hybridomes permet de produire de façon stable des anticorps ayant une spécificité prédéfinie, en d'autres termes, un hybridome est une cellule créée artificiellement, capable de produire des anticorps.

Dans un premier temps, un antigène d'intérêt est injecté à une souris saine, afin d'immuniser l'animal. Les lymphocytes B (cellules produisant les anticorps) vont fusionner avec une cellule du myélome de souris. Sont ainsi obtenus des hybridomes qui auront la particularité de se multiplier rapidement.

Grace à l'utilisation d'un milieu de culture sélectif HAT (hypoxanthine, aminoptérine et thymidine) les myélomes ne peuvent pas s'y développer et les lymphocytes sont incapables de se diviser ; il reste donc les cellules hybrides issues de la fusion d'un lymphocyte B et d'une cellule de myélome.

Une étape de sélection des clones produisant l'anticorps recherché (dirigés contre l'antigène ayant servi à la sensibilisation des lymphocytes B) a lieu grâce à la technique ELISA. Cela va permettre d'amplifier la production de ces clones dans un milieu de culture. Les clones d'intérêt seront conservés dans de l'azote liquide par congélation afin de préserver les cellules <sup>28</sup>.

### 2.1.4 Fonction des anticorps monoclonaux <sup>29</sup>

Les anticorps monoclonaux interviennent, selon 4 mécanismes d'actions différents, pour l'élimination de l'antigène (bactéries, virus, cellules cancéreuses, toxiques...).

- La neutralisation : les anticorps vont reconnaître les antigènes et les neutraliser. Ce mécanisme permet de bloquer les fonctions biologiques de l'antigène et de faciliter son élimination grâce à des mécanismes effecteurs (macrophages, T cytotoxiques...). Les anticorps de types IgG neutralisent les antigènes de façon systémique alors que les IgA agissent uniquement au niveau des muqueuses.
- L'ADCP (phagocytose dépendante des anticorps) : Également appelé l'opsonisation. Après la formation du complexe immunitaire (agrégats antigène-anticorps), le fragment Fc des anticorps sera reconnu par des récepteurs spécifiques sur la membrane des macrophages.
- L'activation du complément : le complément fait partie de l'immunité innée et par conséquent n'implique pas de reconnaissance spécifique d'une cible. En se fixant sur l'antigène, l'anticorps découvre une partie de son fragment Fc permettant la fixation de la molécule C1q du complément ce qui entraîne la destruction des agents pathogènes. L'ensemble de la vingtaine de protéines plasmatiques qui composent le complément va agir par cascade d'activation pour former un complexe d'attaque membranaire (CAM). Le complément aura une action cytolytique sur la cellule cible.
- La cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC): Lorsque l'anticorps va se fixer sur l'antigène, une interaction a lieu avec le récepteur FcγRIII présent sur des cellules effectrices comme les cellules NK. Cela amène à la libération de granzymes (inductrices d'apoptose) et de perforines qui vont former des trous dans la membrane de la cellule cible. Cette libération provoque la lyse de la cellule.

### 2.1.5 Les différentes générations d'anticorps monoclonaux

Il existe plus de 173 anticorps monoclonaux<sup>30</sup> commercialisés en France et utilisés en thérapeutique. Depuis les années 2010 on observe une croissance exponentielle du nombre de médicament biologique. Le nombre exact est difficile à chiffrer, les molécules arrivent en grand nombre sur le marché.

Afin de les différencier, une nomenclature internationale est appliquée, elle utilise un suffixe en fonction de la source de l'anticorps et d'une syllabe correspondant à la cible thérapeutique.

## 2.1.6 Leurs domaines d'utilisation

Aujourd'hui, les anticorps monoclonaux ont une place considérable en thérapeutique. Ils sont devenus de réels outils dans la compréhension des mécanismes cellulaires et moléculaires et de nombreux progrès sont encore attendus.

Il existe deux grands domaines dans lesquels les progrès ont été les plus efficaces : l'hémato-oncologie et les maladies auto-immunes.

Ils représentent une part grandissante de l'arsenal thérapeutique en oncologie. Ils ont pour objectif d'induire la mort des cellules tumorales en exerçant des effets antitumoraux selon différents mécanismes<sup>31</sup> :

- Soit en inhibant certains mécanismes de prolifération des cellules cancéreuses en se liant à des récepteurs portés par la cellule cible (EGFR) activant des récepteurs cellulaires membranaires. Prenons pour exemple le cetuximab. Il se lie au récepteur du facteur de croissance (EGFR), sur-exprimé dans certains types de cellules cancéreuses, notamment dans le cancer colorectal, ce qui empêche l'activation des récepteurs cellulaires membranaires entraînant une inhibition de la prolifération des cellules cancéreuses.
- Soit en inhibant des messagers stimulant la prolifération de néovaisseaux (VEGF) et nécessaires à la croissance des cellules tumorales. Prenons pour exemple le bevacizumab. Cet anticorps monoclonal cible une protéine responsable de la croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) qui est nécessaire à la croissance des vaisseaux sanguins et par conséquent qui nourrissent les cellules tumorales. En empêchant la formation de vaisseaux sanguins, il limite l'apport aux cellules tumorales d'oxygène et de nutriments, inhibant ainsi leur croissance. Cet anticorps est utilisé dans le cancer colorectal ou encore le cancer du sein ou du poumon. D'autres molécules anti VEGF sont aussi utilisées comme le ramucirumab ou encore l'aflibercept.

Les AcM sont également utilisés dans de nombreuses maladies inflammatoires et auto-immunes telles que la polyarthrite rhumatoïde ou la spondylarthrite en venant détruire

les cellules des articulations, le psoriasis et le lupus en s'attaquant aux cellules de la peau, la sclérose en plaque en ciblant les fibres nerveuses et enfin la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique en se dirigeant vers les cellules de l'intestin. Ces nouvelles thérapeutiques ciblées ne remplacent pas les thérapeutiques conventionnelles mais, dans la plupart des cas, elles sont utilisées en association avec elles.

En dehors de ces deux grands domaines d'utilisations, les anticorps monoclonaux ont une efficacité reconnue dans certaines pathologies infectieuses mais également dans certaines maladies génétiques, en ophtalmologie ou encore dans certaine transplantation d'organes.

## **2.2 HUMIRA® (Adalimumab)**

### **2.2.1 Sa cible**

HUMIRA est un immunosuppresseur de la famille des anti-TNF. Sa substance active est l'adalimumab un anticorps monoclonal humain de type immunoglobuline G1 ayant pour cible le TNF (*tumor necrosis factor*) soluble et membranaire, une protéine qui déclenche l'inflammation dans l'organisme.

L'adalimumab est décliné sous d'autres spécialités telle que AMGEVITA® ou HULIO®, HYRIMOZ®, IDACIO®, IMRALDI®, YUFLYMA® qui sont des biosimilaires d'HUMIRA®, disponibles depuis 2017. Ils font aujourd'hui l'objet d'une surveillance particulière pour leur sécurité d'emploi. Cependant, nous nous intéresserons uniquement à HUMIRA® qui fut le premier adalimumab commercialisé.<sup>32</sup>

### **2.2.2 Présentation**

HUMIRA®, succédant au TRUDEXA®, est commercialisé selon deux présentations : sous forme de solution injectable pour stylos pré-remplis ou pour seringues pré-remplies tous deux disponibles en officine.

Les seringues peuvent contenir trois dosages différents : 80 mg (pré remplie de 0,8

ml), 40 mg (pré remplie de 0,4 ml) ou 20 mg (pré remplie de 0,2 ml) alors que les stylos contiennent uniquement les dosages 80 mg ou 40 mg<sup>33</sup>. Les boîtes peuvent contenir entre 1 et 3 stylos/seringues unidoses.

### 2.2.3 Production / développement

Adalimumab est le premier anticorps monoclonal totalement humain, spécifique du TNF. La molécule a été développée et commercialisée par le laboratoire Abbott. HUMIRA® a obtenu sa première AMM en Europe le 8 septembre 2003 avec comme première indication la polyarthrite rhumatoïde. Suite à cela, le médicament a obtenu régulièrement de nouvelles indications ce qui en fait aujourd'hui l'anti TNF avec le plus d'indication.

### 2.2.4 L'histoire d'HUMIRA ®

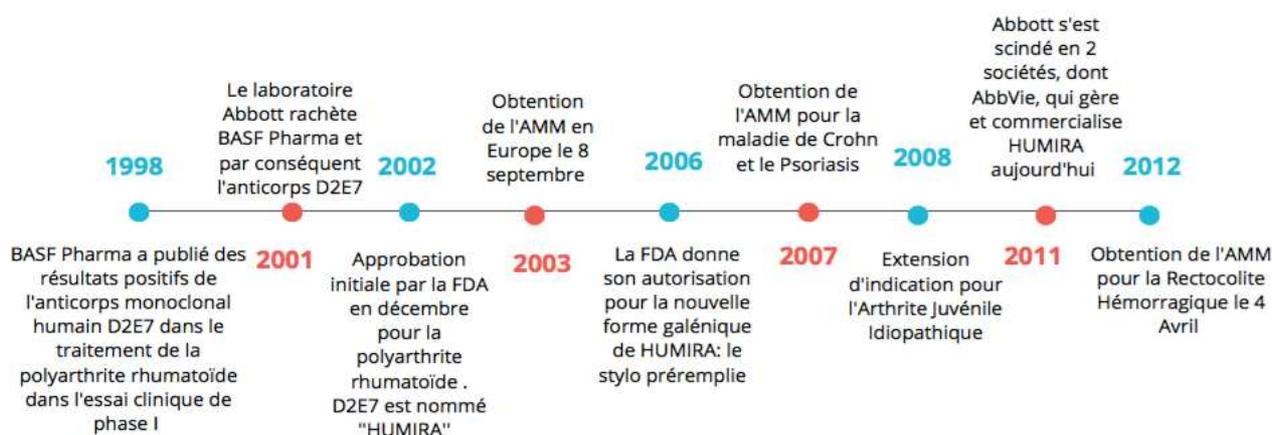


Figure 18 : Frise chronologique du développement d'HUMIRA (Alice Grabiec 2023)

Avant d'être HUMIRA®, cet anticorps monoclonal s'appelait D2E7. Il a été développé par BASF Pharma, en collaboration avec Cambridge Antibody Technology à la fin des années 90 et a donné des résultats prometteurs lors des premiers essais cliniques. Les laboratoires Abbott ont acheté la division de BASF responsable du D2E7 en 2001.

Le nom d'HUMIRA (acronyme de *human monoclonal antibody in rheumatoid arthritis*), donné par Abbott, est approuvé par la FDA pour le traitement de la polyarthrite

rhumatoïde en 2002.<sup>34</sup> L'obtention de l'AMM et donc l'approbation de l'UE est arrivée un an après en étant approuvée dans 38 pays d'Europe.

Après avoir ajouté une forme galénique plus adaptée à l'auto injection, Abbott a rapidement investi dans des essais cliniques pour le traitement de six autres maladies auto-immunes : le psoriasis, le rhumatisme psoriasique, la spondylarthrite ankylosante, la PAR juvénile, la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique (RCH) (Figure 18).

### **2.3. Mécanisme d'action**

L'adalimumab cible le TNF, facteur de nécrose tumorale.

Le TNF est une cytokine naturellement présente dans l'organisme. Elle est produite et sécrétée par un grand nombre de cellules (les lymphocytes T, les macrophages, les monocytes, les natural killer (NK), les cellules endothéliales et épithéliales) et intervient dans diverses réactions telles que les réactions immunitaires (protéine de défense) ou encore le processus inflammatoire (acteur de l'inflammation). C'est une cytokine pro-inflammatoire qui va agir sur le comportement d'autres cellules par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques.

Cette protéine est sécrétée en trop grande quantité au cours de la polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite, maladie de Crohn, RCH, le psoriasis ... et devient responsable de l'inflammation et de l'altération des différents tissus (peau, articulations...).

Cette cytokine pro-inflammatoire est présente sous deux formes : une forme soluble (sTNF) et une forme transmembranaire (tmTNF). Toutes les deux se fixent sur les récepteurs TNFR1 ou TNFR2, situés à la surface cellulaire, qui diffèrent par la masse de leur molécule : les glycoprotéines 55kDa pour TNFR1 et 75kDa pour TNFR2. Cette fraction engendre une cascade de signalisation intracellulaire, un mécanisme inflammatoire avec l'activation du facteur de transcription NF- $\kappa$ B (protéine régulatrice essentielle des gènes impliqués dans la réponse à l'infection, à l'inflammation et au stress).<sup>35</sup> (Figure 19)

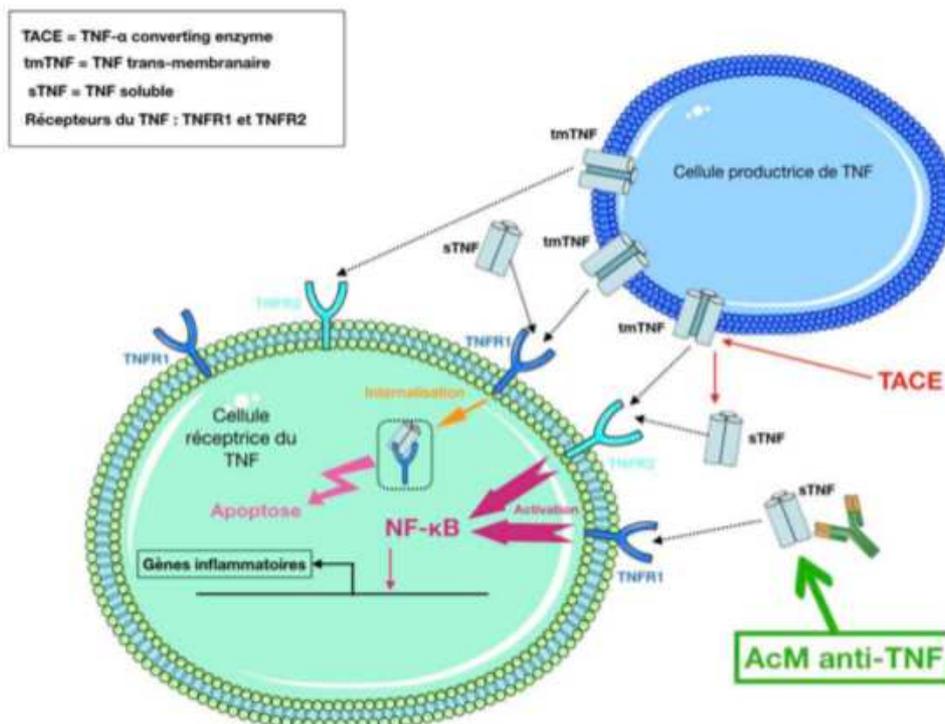


Figure 19 : Mécanisme d'action des anticorps anti TNF (Taylor et al - 2007)

Adalimumab est une molécule comprenant 1330 acides aminés et ayant un poids moléculaire d'environ 148 kDa. En bloquant la cascade inflammatoire, la molécule empêche l'activation de nombreuses cellules telles que les ostéoclastes et ostéoblastes responsable de l'activation de la cascade RANK-RANKL, les monocytes-macrophages qui produisent des chimiokines pro-inflammatoires, les hépatocytes responsables de l'inflammation systémique ou encore les polynucléaires neutrophiles.<sup>36</sup>

Il est identique dans sa structure et sa fonction à l'IgG1 humaine naturelle et présente donc une grande sélectivité pour le TNF et un faible potentiel immunogène. Il est produit par des cellules ovariennes de hamster chinois.

Ce TNF blocker améliore considérablement la prise en charge thérapeutique des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. De plus, s'ils sont prescrits précocement, ils peuvent prévenir la destruction ostéo-cartilagineuse.

## 2.4 Indications d'HUMIRA®

HUMIRA® dont sa substance active est l'adalimumab est indiqué dans le traitement de plusieurs pathologies inflammatoires <sup>37</sup> :

### 2.4.1 La Spondylarthrite ankylosante (SA)

HUMIRA® est indiqué et a été approuvé pour le traitement de la SA de forme sévère et active chez les adultes qui ont une réponse inadéquate au traitement conventionnel. La spondylarthrite ankylosante est une pathologie inflammatoire chronique.

En effet elle affecte la colonne vertébrale ainsi que les articulations sacro-iliaques (elle peut affecter d'autres articulations et d'autres organes). HUMIRA® joue un rôle dans la réduction de l'inflammation et dans l'amélioration des symptômes tels que la douleur, la raideur et la fonction physique.

### 2.4.2 Maladie de Crohn (MC)

HUMIRA® est indiqué dans la maladie de Crohn de forme active et sévère chez les adultes qui ont une réponse inadéquate au traitement conventionnel (corticoïde et immunosuppresseur). Ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré.

Mais également dans la maladie de Crohn modérée à sévère chez l'enfant à partir de 6 ans et l'adolescent n'ayant pas répondu à un traitement conventionnel.

Cette pathologie est une maladie inflammatoire chronique touchant l'intestin et pouvant affecter certaines parties du tractus gastro-intestinal. HUMIRA® est efficace pour réduire les symptômes tel que la diarrhée, les douleurs abdominales, la fatigue ou encore la perte de poids, ainsi que pour réduire l'inflammation.

Certaines études ont montré l'efficacité de HUMIRA® dans la prise en charge de la maladie de Crohn notamment l'étude CHARM (*Crohn's Trial of the Fully Human Antibody Adalimumab for Remission Maintenance*)<sup>38</sup> qui a montré l'efficacité du médicament chez

des patients atteints de MC sévère à modérée donnant les résultats suivant : HUMIRA® était efficace pour le maintien de la rémission clinique chez les patients pendant une période de 56 semaines.

L'étude CLASSIC I (*Crohn's Disease Clinical Assessment and Evaluation of Adalimumab Therapy*)<sup>39</sup> a comparé l'efficacité de HUMIRA® à un placebo chez des patients atteint de la pathologie et a montré que HUMIRA® était plus efficace que le placebo dans le maintien de la rémission clinique.

### 2.4.3 Rectocolite hémorragique (RCH)

HUMIRA® a une indication dans la RCH de forme active, modérée à sévère chez les adultes qui ont une réponse inadéquate au traitement conventionnel (corticoïdes et azathioprine ou 6-mercaptopurine) ou pour les patients ayant une contre-indication ou une intolérance à ce traitement.

Cette maladie inflammatoire de l'intestin touche principalement le colon et le rectum. HUMIRA® est efficace dans la réduction de l'inflammation et dans l'amélioration des symptômes tel que la diarrhée et les douleurs abdominales.

L'étude ULTRA 1 (*Ulcerative Colitis Long-term Remission and Maintenance with Adalimumab*)<sup>40</sup> a prouvé que 17% des patients atteints de RCH modérée à sévère et traités par HUMIRA® ont connu une rémission clinique à la semaine 8 comparé à 5% des patients recevant un placebo.

### 2.4.4 Psoriasis

HUMIRA® est indiqué dans le psoriasis en plaques grave chroniques, chez l'enfant à partir de 4 ans, l'adolescent et l'adulte, en échec à au moins deux traitements systémiques (comprenant le méthotrexate, la ciclosporine et la photothérapie).

De nombreuses études clinique ont prouvé l'efficacité de HUMIRA® dans la prise

en charge de cette pathologie notamment l'étude REVEAL (*Randomized Controlled Evaluation of Adalimumab Every Other Week in Moderate to Severe Psoriasis*)<sup>41</sup> qui a montré que le médicament était plus efficace qu'un placebo quant à l'amélioration des symptômes du psoriasis ou encore l'étude CHAMPION (*A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Adalimumab in Subjects With Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis*)<sup>42</sup> qui a prouvé que HUMIRA® (comparé au placebo) permettait une amélioration de la qualité de vie des patients.

### 2.4.5 Rhumatisme psoriasique (RP)

HUMIRA® est également indiqué dans le rhumatisme psoriasique de forme actif et évolutif chez les adultes qui ont une réponse à un traitement conventionnel (de fond) inadéquate. En effet, dans cette maladie auto-immune inflammatoire affectant les articulations et la peau, le TNF provoque une inflammation chronique et des symptômes tels que des douleurs articulaires, une raideur, un gonflement et des lésions cutanées. Ce dernier, en se fixant sur le TNF, va bloquer son action inflammatoire.

L'étude PRESTA (*PASI and Response Evaluation in Psoriasis and Psoriatic Arthritis*)<sup>43</sup> a évalué l'effet de la molécule sur les symptômes articulaires et cutanés du rhumatisme prouvant une réelle amélioration des symptômes cutanés ainsi qu'une diminution de la progression des lésions articulaires amenant à une amélioration de la qualité de vie des patients.

### 2.4.6 Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

La molécule a également été étudiée dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire qui est une forme d'arthrite touchant les plus jeunes. Chez l'enfant et l'adolescent de 4 à 17ans, HUMIRA® est utilisée en association au méthotrexate en cas de réponse insuffisante à un ou plusieurs traitements de fond. Également utilisé en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement par celui-ci est inadaptée.

L'étude PRINTO (*Pediatric Rheumatology International Trials Organization*)<sup>44</sup> à notamment évalué l'efficacité et la sécurité du médicament chez des enfants atteints d'AJI.

Les résultats prouvent que Adalimumab était supérieur au placebo pour réduire les symptômes articulaires et permettait d'améliorer la fonction physique et la qualité de vie des enfants. D'autres études telles que l'étude TENDER (*Trial of Early Aggressive Drug Therapy in Juvenile Idiopathic Arthritis*)<sup>45</sup> ou encore l'étude PRNT (*Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group*)<sup>46</sup> ont comparé l'efficacité de différents traitements en déterminant une amélioration significative des symptômes sous HUMIRA® chez cette jeune population.

#### 2.4.7 Hidrosadénite suppurée (HS ou maladie de Verneuil)

HUMIRA® a également été étudié pour son utilisation dans l'Hidrosadénite suppurée. Quelle soit active, modérée à sévère, chez les adultes et les adolescents à partir de 12 ans en cas de réponse insuffisante ou inadéquate au traitement conventionnel. Cette pathologie de la peau se caractérise par la formation de nodules douloureux, d'abcès et de fistules au niveau des aisselles, des plis inguinaux et de l'aîne.

De nos jours, l'utilisation de la molécule dans la prise en charge de cette pathologie n'a pas encore été approuvée par toutes les autorités réglementaires mais certaines études ont prouvé son efficacité potentielle telle que l'étude REACH (*Randomized Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Adalimumab in Hidradenitis Suppurativa*)<sup>47</sup> comparant la molécule à un placebo montrant une amélioration des lésions cutanées et de la douleur chez les patients atteints de la maladie.

#### 2.4.8 Polyarthrite rhumatoïde

HUMIRA® peut être donné à la fois en association au méthotrexate ou en monothérapie pour traiter la polyarthrite rhumatoïde, une maladie inflammatoire des articulations.

En association au méthotrexate dans le traitement de la PAR sévère active et évolutive chez les adultes non traités préalablement par celui-ci. HUMIRA® est également indiqué dans le traitement de la PAR modérément à sévèrement active chez les adultes qui ont une réponse à un traitement de fond (y compris le méthotrexate) inadéquate.

En effet, HUMIRA® n'est pas un traitement de première intention de la PAR. C'est un traitement de fond biologique utilisé en cas d'inefficacité ou d'efficacité insuffisante des traitements de fond chimiques classiques. Il a pour objectif de contrôler l'évolution de la maladie en ralentissant les atteintes des articulations et amener le patient à bouger plus facilement. HUMIRA® n'est pas considéré comme curatif dans le traitement de la PAR.

Cependant beaucoup d'essais cliniques ont montré l'efficacité du médicament chez les patients atteints de PAR comme l'étude PREMIER (*Trial of Etanercept and Methotrexate with Radiographic Patient Outcomes*)<sup>48</sup> qui a pu comparer l'efficacité de HUMIRA® seul, du méthotrexate seul et enfin de l'association des deux molécules prouvant une amélioration de celle-ci dans la réduction des symptômes et dans l'amélioration de la fonction articulaire et dans le ralentissement de la progression des lésions articulaires par rapport aux autres associations.

On retrouve également l'étude ADACTA (*Adalimumab effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial*)<sup>49</sup> qui, bien qu'elle soit concentrée sur l'efficacité de l'adalimumab chez les patients atteints d'arthrite psoriasique, a également fourni des informations sur l'utilisation de l'anticorps monoclonal dans la PAR avec des résultats significatifs dans la réduction des symptômes et l'amélioration de la fonction articulaire.

## 3. Adalimumab dans la PEC de la PAR

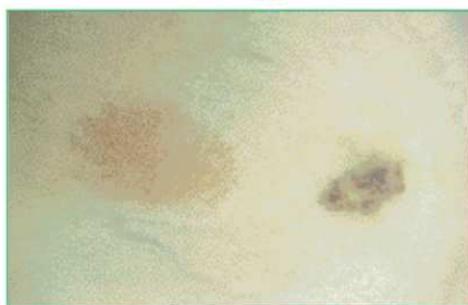
### 3.1 Effets indésirables et suivi médical

#### 3.1.1 Effets indésirables fréquents

Généralement, les effets indésirables sont classés par ordres de fréquences d'apparitions (très fréquent, fréquents, peu fréquents, rares ou indéterminés). Cette liste est basée sur des études cliniques réalisées, après commercialisation, chez 9 506 patients atteint de PAR mais, également de spondylarthrite, de rhumatisme psoriasique, de RCH... Ces études sont basées sur le principe du double aveugle : 6 089 patients ont reçu HUMIRA® et 3 801 ont reçu un placebo.<sup>50</sup>

Suite à cette étude, certains effets indésirables graves sont sortis du lot nécessitant l'arrêt de la prise en charge ainsi qu'une visite chez le médecin : infection des voies respiratoires telle qu'une bronchite, une pneumonie ou une sinusite.<sup>51</sup> D'autant plus que ce type d'infection fait partie des effets indésirables les plus fréquemment rapportés (> 10%).

D'autres effets secondaires sont fréquents tel que les réactions au point d'injection (douleur, rougeur, gonflement, œdème, démangeaison, érythème...) (Figure 20), dans 20 à 40% des cas<sup>52</sup>. Généralement, le traitement peut être poursuivi et ne justifie aucune exploration ni contre-indication. Une injection lente du médicament pourrait éviter les réactions cutanées.



*Figure 20 : Réaction au site d'injection (La revue du Praticien - 2020)*

Mais également des céphalées, des vomissements, des éruptions cutanées et des

douleurs musculo-squelettiques. Ces derniers n'étant pas considérés comme graves.

D'autres effets indésirables considérés comme graves ont été rapportés avec la prise d'HUMIRA pouvant affecter le système immunitaire des patients et menaçant le pronostic vital, mais heureusement classés peu fréquents (moins de 1 patient pour 1000) :

- Des réactivations d'hépatite B
- Des tuberculoses et réactivation de tuberculoses fréquemment extra pulmonaires ou miliaires. Une étude menée par la FDA *alert*, ACR hotline en 2003 a montré que pour 2500 patients traités par Adalimumab, 13 patients ont été atteints de tuberculose. Ces éléments justifient donc les recommandations de bilan préalable.
- Des cancers tel que des lymphomes, leucémies et des lymphomes hépatospléniques à lymphocytes T. Cependant l'analyse reste compliquée car l'apparition de lymphome est connue au cours de la polyarthrite rhumatoïde elle-même.

Il est intéressant de constater que 5,9% des patients traités par HUMIRA® ont interrompu le traitement en raison d'effets indésirables graves pendant la phase en double aveugle.

L'immunisation à l'Adalimumab est un obstacle souvent rencontré. En effet, cette protéine étant étrangère à l'organisme, avec le temps celui-ci peut développer des anticorps dirigés contre cette molécule pouvant engendrer une baisse d'efficacité.

Enfin quelques cas rares d'atteintes démyélinisantes centrales (tels que des névrites optiques rétrobulbaires ou des scléroses en plaques) ou périphériques (tels que le syndrome de Guillain-Barré) ont été décrits.

Les principaux effets indésirables sous HUMIRA doivent être connus de tous : à la fois des professionnels de santé comme le rhumatologue, le médecin généraliste prescripteur, le pharmacien, l'infirmière et le plus important le patient. D'où un intérêt particulier des entretiens thérapeutiques et d'une formation adaptée, ainsi qu'une coopération interprofessionnelle, une communication et une réactivité des différents acteurs de la prise en charge illustrant l'intérêt d'un dossier médical partagé.

La liste complète des effets indésirables connue est longue. Elle est répartie par classe de systèmes d'organes et par fréquence d'apparition, de plus au sein de chaque groupe les effets secondaires sont présentés par ordre décroissant de gravité. Cette liste est disponible dans le RCP du produit.

La déclaration de tout effet indésirable lié au traitement doit être faite à l'ANSM (agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) et au réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance sur le site [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr). En tant que patient, cette déclaration peut être faite auprès d'un professionnel de santé (médecin, pharmacien, infirmière) qui peut se charger d'effectuer la déclaration en ligne, ou bien elle peut être faite par le patient en ligne directement.

### 3.1.2 Un suivi médical individualisé

Durant tout le traitement sous HUMIRA®, le patient devra être suivi par son médecin traitant et son rhumatologue qui déciderons, si besoin est, de réaliser des examens de surveillance.

Depuis quelques années, l'évolution de l'utilisation des anti-TNF a évolué vers une prise en charge ambulatoire, un avantage pour la qualité de vie des patients, mais qui impose certaines contraintes. En effet, la gestion des malades ainsi que les décisions à prendre doivent être rapides, ce qui demande une surveillance stricte lors des consultations, ainsi qu'une connaissance des signes évocateurs d'une infection ou d'un effet indésirable par les patients eux-mêmes.

Il est généralement conseillé, lors d'une initiation de traitement de revoir le patient deux semaines après, puis six semaines après. Suite à cela des rendez-vous tous les 6 mois durant toute la durée du traitement seront organisés. Ce rythme de surveillance peut varier en fonction de l'activité de la maladie.

Durant ces rendez-vous individuels, le clinicien examinera à la fois les signes cliniques (signes d'infections, suivi dermatologique, la diminution des symptômes, l'état général du patient..) mais aussi biologique avec le dosage de la protéine CRP, marqueur

non spécifique de l'inflammation traduisant une réponse thérapeutique insuffisance en cas de taux trop élevé, la numération de la formule sanguine (qui est plutôt trimestrielle) permettant de détecter une anémie ainsi qu'un bilan hépatique.<sup>53</sup>

Enfin un suivi morphologique étant basé sur l'endoscopie est dans certain cas appliqué. En effet une amélioration des lésions des muqueuses d'un point de vue endoscopique peut apporter un intérêt pronostique sur les patients traités par anti-TNF.<sup>54</sup>

### 3.1.3 La carte de surveillance<sup>55</sup>

Une carte de surveillance sera remise aux patients traités par HUMIRA®. Elle est destinée aux patients mais, également aux professionnels de santé impliqués dans la prise en charge du patient (médecin généraliste, spécialiste, pharmacien, infirmière, kinésithérapeute ...). En effet, durant chaque consultation médicale, le patient se doit de présenter cette carte aux professionnels de santé.



Figure 21 : Versant n°1 de la carte de surveillance pour les patients sous Humira ® <[www.abbviecare.fr](http://www.abbviecare.fr)>

Cette carte a pour objectif premier d'informer les patients sous HUMIRA® des effets indésirables éventuels. Une liste non exhaustive est détaillée sur 3 versants de la carte, et permet aux patients d'avoir un récapitulatif ainsi que la marche à suivre en cas d'apparition d'un de ces effets. Le patient traité par l'anti-TNF est censé connaître tous les effets indésirables ainsi que le comportement à adopter, cependant il est rassurant d'avoir un rappel écrit constamment sur soi. D'autant plus pour les professionnels de santé que le

patient consulte qui n'ont peut-être pas toujours les connaissances sur ce traitement en particulier.

La liste des symptômes inhabituels nécessitant une prise en charge urgente sont rappelés tel que :<sup>56</sup>

- Les signes d'une infection grave (fièvre, frissons, faiblesse, irritation, rougeur...)
- Les signes de troubles sanguins (saignement, ecchymose...)
- Les signes d'une potentielle affection du système nerveux (engourdissement, fourmillement, troubles de la vision...)
- Les signes d'une aggravation d'une insuffisance cardiaque (essoufflement, fatigue, oedème des chevilles...)
- Les signes faisant penser à la survenue d'un cancer (sueur nocturne, démangeaison importante, perte de poids...)

De plus, il est rappelé que le patient doit informer son médecin en cas de :

- Toute modification de son état de santé
- Tout nouveau médicament
- Toute intervention chirurgicale programmée

Le versant n°6 est composé de renseignements pratiques concernant le patient : son nom, prénom, les numéros de téléphone à appeler en cas de réaction anormale, la dose d'HUMIRA® utilisée etc...

**Renseignements pratiques**

**Pour vous et tous les professionnels de santé impliqués dans votre prise en charge ou dans votre traitement**

Votre nom : \_\_\_\_\_

Nom de votre médecin (qui vous a prescrit Humira) : \_\_\_\_\_

N° de téléphone de votre médecin : \_\_\_\_\_

Date de votre première injection d'Humira : \_\_\_\_\_

Dose d'Humira injectée : \_\_\_\_\_

Date de votre dernière injection d'Humira (si vous avez arrêté le traitement) : \_\_\_\_\_

**Dépistage de la tuberculose (TB) et traitement préventif ou curatif.**  
Cochez les cases suivantes (demandez à votre médecin si vous ne savez pas).  
Type et date du test

Avez-vous eu un résultat positif au test de dépistage de la TB ?  
 OUI

Avez-vous reçu un traitement préventif ou curatif de la TB ?  
 OUI

*Pour plus d'informations, reportez-vous à la notice d'Humira.  
Pour toute autre question, consultez votre médecin.*

Figure 22 : Versant n°6 de la carte de surveillance pour les patients sous Humira ® [www.abbviecare.fr](http://www.abbviecare.fr)

Enfin les deux derniers versants sont libres d'écriture afin d'y noter les quelconques effets indésirables ressentis, les jours d'injection, l'évolution de ces effets... afin de garder une trace écrite.

### 3.1.4 Adaptation du traitement dans certaines situations de la vie quotidienne

#### 3.1.4.1 Grossesse et allaitement

La grossesse et l'allaitement ne sont pas formellement contre-indiqués en cas de prise en charge par l'Adalimumab. Cependant, par précaution, notamment à partir du troisième trimestre il est préférable d'éviter son utilisation. Tout désir de grossesse durant le traitement doit être discuté avec le médecin et c'est à lui que revient la décision qui sera prise au cas par cas. En effet, la question de la balance bénéfique risque se pose à ce moment-là.

Aujourd'hui, les données quant à la grossesse conjointement à HUMIRA®, sont plutôt rassurantes mais, reste limitées. Selon le CRAT (centre de référence sur les agents teratogènes), les données concernant l'Adalimumab au 1er trimestre sont nombreuses et positives, en cohérence avec l'analogie de la molécule notamment avec un passage placentaire des IgG1 native qui n'est possible qu'à partir de 14 semaines d'aménorrhée.

Cependant, un risque infectieux chez la mère est présent durant la grossesse. Le risque d'une administration à partir du 3eme trimestre est le passage de la molécule à travers la barrière placentaire ce qui pourrait engendrer un risque accru d'infection et notamment d'une efficacité moindre des vaccinations à réaliser obligatoirement.

Par prudence et pour une femme en âge de procréer, une contraception efficace est préférable durant le traitement et au cours des cinq mois après l'arrêt.

Concernant l'allaitement, son utilisation est possible. La concentration d'Adalimumab dans le lait et dans le sang des enfants allaités par des mères traitées est presque indetectable<sup>57</sup>. En effet, la molécule serait pratiquement entièrement détruite dans le tube digestif.

### **3.1.4.2 La chirurgie et les soins dentaires**

Il est indispensable de prévenir tous les professionnels de santé rencontrés lorsqu'un patient est sous HUMIRA®. Dans le cas d'une chirurgie, le chirurgien ainsi que l'anesthésiste doivent être au courant et prendrons la décision ou non d'arrêter le traitement, selon l'acte chirurgicale. En effet, HUMIRA® diminue les défenses immunitaires, ce qui peut être dangereux durant une intervention chirurgicale. Celui-ci sera repris après cicatrisation complète et en l'absence d'infection.

Concernant les soins dentaires demandant une opération et supposant un risque infectieux comme un abcès, une extraction ou encore la pose d'un implant, les recommandations sont les suivantes : un arrêt d'HUMIRA® 4 semaines avant l'intervention et une antibio-prophylaxie. Cependant, une carie ou un détartrage ne demandent pas de précautions particulières.

### **3.1.4.3 Les signes d'une infection**

Le moindre symptôme révélant une infection doit être immédiatement mentionné auprès d'un professionnel de santé et impose un arrêt temporaire du traitement ainsi qu'une prise rapide d'antibiotique si nécessaire. Chaque cas est différent et particulier et sera jugé par le spécialiste.

## **3.2 Contre-indication et précaution d'emploi**

Avant l'instauration du traitement sous HUMIRA®, le clinicien se doit de s'assurer qu'il n'y ai aucune situation contre-indiquant la prise du traitement. Celles-ci sont généralement voisines pour l'ensemble des biothérapies utilisées pour la PAR comme vu précédemment. C'est à la fois le rôle du médecin, mais également le rôle du pharmacien tout au long du suivi et de la dispensation du traitement à l'officine.

→ La contre-indication première serait l'hypersensibilité à la substance active ou à

l'un des excipients. La liste des excipients est donnée dans la fiche d'information du médicament sur la base de données publiques des médicaments. Elle est la suivante :

#### 6.1 Liste des excipients

Mannitol  
Acide citrique monohydraté  
Citrate de sodium  
Phosphate monosodique dihydraté  
Phosphate disodique dihydraté  
Chlorure de sodium  
Polysorbate 80  
Hydroxyde de sodium  
Eau pour préparations injectables

*Figure 23 : Liste des excipients (Base de données publiques des médicaments- 2021)*

Même si ces situations sont aujourd'hui peu fréquentes, en cas de certaines réactions allergiques graves tel qu'un choc anaphylactique, l'administration sera immédiatement interrompue et un traitement adapté sera instauré.

→ Le médecin s'assurera également d'une absence de maladie cardiaque sévère. En effet, HUMIRA® est contre-indiqué en cas d'insuffisance cardiaque modérée à sévère (NYHA III/IV). Une classification a été proposée par la New York Heart Association, répartissant l'insuffisance cardiaque en 4 stades de gravité croissante en fonction de l'intensité des symptômes<sup>58</sup> :

- Stade I (Classe NYHA I) : Pas de limitation ; Asymptomatique avec une gêne lors d'effort exceptionnels.
- Stade II (Classe NYHA II) : Limitation légère ; Une gêne modérée pour des efforts importants.
- Stade III (Classe NYHA III) : Limitation sensible ; Une gêne ressentie lors d'efforts modérés.
- Stade IV (Classe NYHA IV) : Aucune activité physique sans symptômes ; Une gêne lors du moindre effort ou au repos.

Concernant les patients de classe I/II, d'insuffisance cardiaque légère, HUMIRA® peut être utilisé mais, avec la plus grande prudence, notamment sur la survenue de nouveaux symptômes ou d'aggravation de ceux déjà présents. En effet, il a été remonté

un certain nombre de cas d'aggravation d'insuffisance cardiaque congestive ainsi qu'une augmentation de la mortalité des patients sous HUMIRA®.<sup>59</sup>

→ Une instauration de traitement sous HUMIRA® demande une vérification des vaccinations à jour ainsi que la dispensation des rappels utiles. Le traitement est contre indiqué avec l'administration de vaccins vivants.<sup>60</sup> HUMIRA® étant un traitement immunosuppresseur, il procure des effets immunodépresseurs pouvant, conjointement aux vaccins vivants, déclencher une infection, une poussée de la maladie auto-immune et même une poussée inflammatoire.

Les vaccins vivants disponibles en France sont :

- La fièvre jaune
- La rougeole
- Les oreillons
- La rubéole

Le statut vaccinal des patients doit être évoqué avant la mise en place du traitement mais, également tout au long de la prise en charge, en effet certains vaccins sont particulièrement indiqués chez les patients sous HUMIRA® telle que la vaccination anti grippale (par le vaccin inactivé) qui est faite annuellement et la vaccination contre le pneumocoque. De plus, si certains vaccins vivants sont jugés nécessaires, ils doivent être faits au moins 3 semaines avant le début du traitement.

→ Une vigilance toute particulière sur l'absence d'infection. Que ce soit des infections légères (localisés), graves (septicémie, pneumonie, pyélonéphrite), opportunistes (légiellose, listériose, infections fongiques), chroniques, doivent être étroitement surveillées avant, pendant et même après la prise en charge. En effet, les anti-TNF modifient l'immunité en diminuant les défenses immunitaires contre des infections. Ainsi ces patients sont plus prédisposés aux infections graves.

Il est donc important de sensibiliser les patients à la reconnaissance des signes cliniques représentatifs d'une infection (Figure 24) : une plaie infectée, de la fièvre, des frissons, de la toux, des troubles urinaires, des difficultés respiratoires... afin de pouvoir agir en conséquence.



Figure 24 : Recommandations en cas d'infection < [www.abbviecare.fr](http://www.abbviecare.fr) >

On peut également éviter le risque et le prévenir grâce à quelques règles d'hygiène quotidienne telle que :

- Lavage régulier des mains à l'eau et au savon
- Nettoyer et désinfecter régulièrement les plaies cutanées
- Laver les fruits et légumes
- Se protéger les mains lors de bricolage ou jardinage
- Être vigilant sur l'eau de boisson dans les pays en voie de développement
- ...

En cas d'apparition d'une nouvelle infection durant la prise en charge, HUMIRA® sous injection doit être interrompue et un traitement adapté à l'infection (antifongique, antimicrobien ...) sera instauré.

Des tests sanguins à la recherche d'une infection par le virus du SIDA (VIH) et le virus de l'hépatite B (VHB) seront également réalisés.

→ Une autre contre-indication à ne pas manquer : la tuberculose active. De nombreux tests seront réalisés avant l'instauration du traitement :

- Un IDR (intra-dermo-reaction) qui est un test dermique à la tuberculine ainsi qu'une radiographie pulmonaire à la recherche d'une tuberculose active. La recherche de tuberculose connue est également réalisée dans l'entourage du malade. En effet, des cas de tuberculose ont été rapportés pour des patients recevant ce traitement. Dans le cas d'une tuberculose active, HUMIRA® ne pourra être instauré. Dans le cas d'une tuberculose latente, une prophylaxie sera mise en place.<sup>61</sup>
- Une vérification de la vaccination par le BCG

### **3.3 Bénéfice attendu dans la PEC de la PAR**

HUMIRA® a fait l'objet d'études approfondies et s'est révélé efficace pour réduire les symptômes chez les patients atteints de maladies inflammatoires.

Le principal objectif thérapeutique d'HUMIRA® dans la prise en charge de la PAR est la rémission de la maladie. Cependant, il est difficile de parler de rémission car il en existe plusieurs définitions. Aujourd'hui, en théorie et selon les critères de l'ACR (american college of rheumatology), vu précédemment, la rémission est atteinte si le patient remplit au moins 5 critères sur une période d'au moins deux mois consécutifs. La pratique en est tout autre et se base sur le *disease activity score* (DAS). C'est un indice qui prend en compte l'appréciation du patient quant aux nombres d'articulations douloureuses et gonflées. La rémission de la maladie est considérée lorsque le DAS44 (basé sur 44 articulations) est inférieur à 1,6 ou quand le DAS28 (basé sur 28 articulations) est inférieur à 2,6.<sup>62</sup>

En outre la rémission, le deuxième objectif de cette prise en charge est la prévention de l'apparition ou de la progression de signes cliniques de la polyarthrite, en d'autres termes : les lésions ostéocartilagineuses. Afin de pouvoir évaluer cette progression, un score est utilisé, prenant en compte la chondrolyse et les érosions

osseuses, établi par Sharp<sup>63</sup>.

Le soulagement des signes cliniques et des symptômes est un des bénéfices attendus les plus importants, notamment pour les patients quant à l'amélioration de leur qualité de vie.

Enfin, la prévention du risque cardiovasculaire est également un des bénéfices attendus de cette prise en charge.

### **3.4 Modalité d'utilisation dans la prise en charge de la PAR**

#### **3.4.1 Examens cliniques nécessaires avant le début de la prise en charge**

Un bilan initial est à réaliser avant toute prise en charge par HUMIRA®. La prescription est effectuée à la suite d'un examen clinique complet ainsi qu'un bilan biologique, para clinique.

##### **3.4.1.1 Interrogatoire<sup>64</sup>**

Ce bilan est commun à tous les anti-TNF, et débute par un interrogatoire au patient et son entourage afin de vérifier l'absence d'infection sévère, chronique ou récidivante. Il peut s'agir d'une infection fongique, virale (VHB, varicelle, herpes simplex...) ou bactérienne (infection urinaire). En discutant simplement avec le patient, en lui posant des questions, il est probable de déceler une infection.

Cet interrogatoire va également permettre au clinicien de vérifier l'absence de tuberculose (latente ou active) :

- En s'intéressant aux antécédents du patient, à savoir s'il a déjà reçu un traitement de tuberculose, et aux antécédents de la famille.
- En vérifiant la date de la dernière vaccination

- En vérifiant s'il y a eu contact avec des patients tuberculeux (ainsi que l'entourage proche du malade)
- En demandant s'il a séjourné dans un pays endémique pour la tuberculose

Cet interrogatoire va également s'attarder sur d'autres sujets tel que :

- Un désir de grossesse chez la femme en âge de procréer
- Une vaccination datant de moins de trois semaines avec un vaccin vivant (ROR, varicelle, fièvre jaune)
- Une vérification et mise à jour des vaccinations
- Un séjour en zone tropicale ou endémique
- Une recherche des antécédents cardio-vasculaires afin d'éliminer une insuffisance cardiaque (notamment de stade III ou IV)
- Une vérification des antécédents d'affection auto-immune
- Une recherche d'antécédent néoplasique ou neurologique

### **3.4.1.2 Examens physique**

A la suite de l'interrogatoire aura lieu un examen physique du patient afin d'approfondir certains sujets abordés ci-dessus et afin de détecter d'éventuelles contre-indications. Cet examen comprend notamment<sup>65</sup>:

- La recherche de signes d'infections que ce soit localement ou généralement tel que des candidoses, des gingivites, des intertrigos ... ainsi que la recherche de foyer infectieux (ORL, cutané, urinaire...)
- La recherche de signe broncho-pulmonaire
- La recherche de signe d'insuffisance cardiaques
- La recherche d'adénopathies ou de signes orientant vers une hémopathie ou une néoplasie
- La recherche de signes d'auto-immunité

### **3.4.1.3 La tuberculose**

Même si à l'interrogatoire aucun signe ne justifie la présence d'une tuberculose, des examens approfondis sont obligatoires tel qu'une IDR (intra-dermo-réaction) à la tuberculine effectuée à l'aide d'un tuber-test. Une réponse est interprétable au bout de 48 à 72h. Une radiographie des poumons de face est également indispensable.

#### **3.4.1.4 Le bilan sanguin**

Avant la mise en route d'un traitement immunosuppresseur, un bilan sanguin est obligatoire afin de connaître le statut immunitaire des patients. Pour cela, le clinicien réalise<sup>53</sup> :

- Une NFS, CRP
- Une sérologie des hépatites B et C et avec l'accord du patient, une sérologie VIH
- Un bilan hépatique : ASAT, ALAT, la bilirubine et l'albumine
- Une électrophorèse des protéines sériques
- Un dosage de Béta-HCG si la femme est en âge de procréer
- Une sérologie EBV, VZV et CMV si absence de varicelle documentée

#### **3.4.1.5 Examens supplémentaires**

Certaines consultations chez des spécialistes peuvent être demandées de façon non systématique, comme :

- Une consultation ORL pour la recherche de foyer infectieux
- Une consultation gynécologique pour la réalisation d'un frottis pour éliminer HPV et dysplasie
- Une consultation chez un dermatologue si un doute survient, lors de l'examen clinique, quant à une suspicion de mélanome ou autre
- Une consultation dentaire pour la réalisation d'un bilan
- Une consultation chez un cardiologue si le clinicien remarque une anomalie lors de l'examen physique.

#### **3.4.2 Mode d'administration**

HUMIRA® s'administre en injection sous cutanée et dispose de deux présentations pré remplies disponibles en officine : la seringue et le stylo. L'avantage de ces deux présentations est que le traitement peut être administré à domicile. Soit par une infirmière libérale ou directement par le malade lui-même, un aidant ou une personne de son entourage après avoir réalisé une formation à la technique des injections. Cette technique sera détaillée un peu plus bas.



Figure 25 : Présentation de la boîte d'HUMIRA ® en seringue 40mg < [www.abbviecare.fr](http://www.abbviecare.fr) >



Figure 26 : Présentation de la boîte d'HUMIRA ® en stylo en dosage 40mg < [www.abbviecare.fr](http://www.abbviecare.fr) >

Chaque stylo ou seringue pré rempli est utilisé pour une seule injection, après utilisation, celui-ci doit être éliminé et n'est plus réutilisable.

Avant toute injection il est important que le patient ou le professionnel de santé vérifie certaines situations où le médicament n'est pas utilisable tel que<sup>66</sup>:

- Une date de péremption expirée
- Une solution trouble, jaunie, contenant des particules ou des "flocons"
- Un stylo ou une injection cassée, fissurée, ayant été écrasée ou tombée
- Un liquide congelé ou ayant séjourné au soleil.

Si une de ces situations est retrouvée avant l'injection, le patient doit appeler le médecin ou le pharmacien afin de l'en informer et de trouver une solution.

### 3.4.3 Modalité de prise en charge <sup>67</sup>

HUMIRA® est un médicament d'exception soumis à une prescription initiale hospitalière annuelle (ordonnance à 4 volets) conforme au modèle CERFA 12708\*02 (Figure 27). Le premier volet est destiné au patient, le volet 2 et 3 sont destinés aux caisses et le 4eme volet est destiné au pharmacien.

Cette ordonnance d'exception doit comporter les différentes mentions obligatoires requises pour la prescription habituelle du médicament :

- Le nom et le prénom du patient, âge, sexe, poids et taille
- L'identification complète du prescripteur (nom, qualification et numéro d'identification)
- La posologie ainsi que la forme galénique
- La durée du traitement
- La date de rédaction de l'ordonnance
- Le nombre de renouvellement de prescription
- La signature du spécialiste

Sans cette prescription initiale hospitalière, le médicament ne pourra être délivré en pharmacie et donc ne pourra être remboursé.

**cerfa**  
n° 12708\*02

## ordonnance de médicaments, de produits ou de prestations d'exception

articles R. 163-2, 3ème alinéa et R. 165-1 dernier alinéa du Code de la sécurité sociale  
article L. 212-1 du Code des pensions militaires d'invalidité et des victimes de guerre

**VOLET 1  
à conserver  
par l'assuré(e)**

**personne recevant les soins** (la ligne "nom et prénom" est obligatoirement remplie par le médecin)

nom et prénom \_\_\_\_\_  
(nom de famille (de naissance) suivi du nom d'usage (facultatif et s'il y a lieu))

numéro d'immatriculation \_\_\_\_\_

date de naissance \_\_\_\_\_

**assuré(e)** (à remplir si la personne recevant les soins n'est pas l'assuré(e))

nom et prénom \_\_\_\_\_  
(nom de famille (de naissance) suivi du nom d'usage (facultatif et s'il y a lieu))

numéro d'immatriculation \_\_\_\_\_

**adresse de l'assuré(e)** \_\_\_\_\_

**identification du prescripteur et de la structure dans laquelle il exerce**

nom et prénom \_\_\_\_\_

raison sociale \_\_\_\_\_

adresse \_\_\_\_\_

identifiant \_\_\_\_\_

n° structure \_\_\_\_\_  
(AM, FINESS ou SIRET)

**à compléter par le prescripteur**

médicament, indiquer son nom (marque ou générique) : \_\_\_\_\_

produit ou prestation, indiquer sa désignation précise : \_\_\_\_\_

**s'il s'agit d'un médicament**, préciser la forme, le dosage, la posologie, la voie d'administration \_\_\_\_\_

**s'il s'agit d'un produit ou d'une prestation**, préciser la quantité de produits nécessaires ou la posologie \_\_\_\_\_

**durée du traitement, le cas échéant** \_\_\_\_\_

**conditions de prise en charge**

**maladie**  soins en rapport avec une ALD : oui  non  **soins dispensés au titre de l'art. L. 212-1**

**accident du travail ou maladie professionnelle**  date \_\_\_\_\_

Je soussigné(e), Docteur....., atteste que la prescription concernant le patient susvisé est conforme aux indications et aux conditions des prescription et d'utilisation prévues par la fiche d'information thérapeutique établie par la Haute Autorité de Santé. S'il existe, le volet patient de ladite fiche a été remis par mes soins à ce patient.

si prescription initiale par un établissement, date limite de la prochaine consultation dans l'établissement \_\_\_\_\_

date \_\_\_\_\_ signature du prescripteur \_\_\_\_\_

**identification du pharmacien ou du fournisseur et de la structure dans laquelle il exerce**

nom et prénom \_\_\_\_\_

raison sociale \_\_\_\_\_

adresse \_\_\_\_\_

identifiant \_\_\_\_\_

n° structure \_\_\_\_\_  
(AM, FINESS ou SIRET)

**à compléter par le pharmacien ou le fournisseur qui délivre le médicament, le produit ou la prestation**

mentions obligatoires à reporter sur l'ordonnance \_\_\_\_\_

date de délivrance \_\_\_\_\_

Quiconque se rend coupable de fraude ou de fausse déclaration est passible de pénalités financières, d'amende et/ou d'emprisonnement (articles 313-1 à 313-3, 433-19, 441-1 et suivants du Code pénal et article L. 114-17-1 du Code de la sécurité sociale).

Figure 27 : Volet n°1 d'une ordonnance d'exception [www.ameli.fr](http://www.ameli.fr)

La prescription d'HUMIRA® est réservée à certains spécialistes en rhumatologie, en gastroentérologie, en dermatologie, en pédiatrie, en chirurgie digestive ou en médecine interne.

La délivrance de ce médicament peut être réalisée en pharmacie de ville et sous la responsabilité d'un pharmacien.

### 3.4.4 Posologie

Il existe différentes monographies d'HUMIRA® actuellement commercialisé en France.<sup>68</sup>

- HUMIRA® 20mg en seringue pré remplie
- HUMIRA® 40mg/0,4ml en stylo pré remplie
- HUMIRA® 40mg/0,4ml en seringue pré remplie
- HUMIRA® 80 mg en seringue pré remplie
- HUMIRA® 80 mg en stylo pré remplie

Ces 3 dosages et 2 présentations sont utilisables en fonction des besoins thérapeutiques et de la décision du spécialiste pour chacun des patients.

La posologie recommandée d'HUMIRA®, chez les patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde, est une dose unique de 40 mg d'Adalimumab administrée toutes les deux semaines, par voie sous-cutanée selon les recommandations de la HAS.

Une augmentation de la posologie peut être observé chez certains patients : 40 mg toutes les semaines ou 80mg toutes les deux semaines. Cela concerne les patients en mono thérapie chez qui, une diminution de la réponse à HUMIRA® 40 mg est observée. Cette décision sera prise par le médecin spécialiste.

Il est estimé à 12 semaines de traitements le délai pour obtenir une réponse clinique optimale.

## 3.5 Efficacité et tolérance de l'Adalimumab dans la PEC de la PAR

### 3.5.1 Essais cliniques

Il est important de mentionner que, selon des données internes d'AbbVie en date de janvier 2021 plus de 1,4 million de patients se sont vus prescrire HUMIRA® dans le monde pour toutes indications confondues. Ce qui signifie, qu'aujourd'hui, avec ce grand nombre de patients, les cliniciens, chercheurs et scientifiques dispose d'un recul considérable quant à l'utilisation et aux bénéfices de ce médicament.

HUMIRA® a fait l'objet de plus de 100 essais cliniques dans le monde entier et dans des indications approuvées aux Etats-Unis et compte plus de 350 publications d'essais cliniques et plus de 200 publications en ouvert <sup>69</sup>

Ces essais ont commencé il y a 25 ans, en 1997, avec un premier patient traité par HUMIRA® dans la polyarthrite rhumatoïde<sup>70</sup>. Suite à cela, la FDA a donné son approbation, en 2002, dans la polyarthrite modérée à sévère chez les adultes et s'en suit une continuité d'essais cliniques dans toutes les indications et d'approbations quelques années pour tard d'autorisation de mise sur le marché.

Concernant la sécurité et l'innocuité du médicament, de nombreux essais cliniques ont été menés dans les 8 indications adultes. Une étude, en particulier, a évalué les événements indésirables graves d'intérêt (EIG)<sup>71</sup> chez les patients sous HUMIRA®. Une étude qui a été menée jusqu'au 31 décembre 2016 prenant en compte les études randomisées contrôlées, ouvertes et d'extension à long terme.

Les résultats sont mentionnés sous forme d'événement par 100 AP (patient année), une unité de mesures utilisé en épidémiologie des personnes temps.

Concernant la polyarthrite rhumatoïde elle a été réalisée sur 37 106 AP avec N= 15 512 (incidence) et voici les résultats plutôt rassurants :

Tableau 4 : Résultat de l'étude sur l'innocuité à long terme de l'adalimumab. Burmester GR, Gordon KB, Rosenbaum JT, 2020.

<b>Infection Grave</b>	<b>Tuberculose</b>	<b>Infection opportuniste</b>	<b>Troubles démyélinisants</b>	<b>Syndrome pseudolupique</b>	<b>Insuffisance cardiaque</b>
3,9	0,2	<0,1	<0,1	<0,1	0,2
<b>Malignité</b>	<b>Lymphome</b>	<b>Cancer de la peau autre que le mélanome</b>	<b>Mélanome</b>	<b>Sarcoïdose</b>	<b>Tout EI entraînant la mort</b>
0,7	0,1	0,2	<0,1	<0,1	0,6

Cependant, il est difficile d'en tirer une réelle conclusion. En effet, les taux d'effets indésirables observés dans ces essais ne peuvent malheureusement pas prédire les taux observés dans une population plus large en pratique clinique.

Parlons maintenant de l'efficacité, une étude prénommé " PREMIER " composée de patients adultes atteints de PAR précoce modérée à sévère (durée < 3 ans) et n'ayant jamais reçu de MTX a été menée sur une période de deux ans. Cette étude a été menée en double aveugle sur 799 patients ayant reçu HUMIRA® 40 mg.

- 268 patients recevant HUMIRA® 40 mg toutes les deux semaines : (EOW) + MTX hebdomadaire
- 274 patients recevant HUMIRA® 40 mg toutes les deux semaines
- 257 patients recevant le MTX hebdomadaire

Intéressons-nous à deux critères d'évaluations :

### **3.5.1.1 La réponse ACR50**

Les critères ACR proposés par le Collège Américain de Rhumatologie et recommandés par les sociétés scientifiques internationales pour une évaluation de la réponse thérapeutique sont classés en 3 catégories : ACR20, ACR50, ACR70 et correspondent à une amélioration respective de 20 %, 50%, 70% dans les items suivants :

- > 50% d'amélioration du nombre d'articulations douloureuses
- > 50% d'amélioration du nombre de synovites
- > 50% d'amélioration de 3 parmi les 5 items suivants :

- Évaluation de la douleur par le patient (EVA)
- Appréciation globale par le patient (EVA).
- Appréciation globale par le praticien (EVA).
- Auto questionnaire évaluant le handicap fonctionnel.
- Marqueur biologique de l'inflammation

### **3.5.1.2 La réponse DAS28<2,6**

Le DAS (*Disease Activity Score*) un des critères de référence d'activité de la maladie. Le calcul du DAS prend en compte divers calculs tels que :

- Le nombre d'articulations gonflées (NAG)
- Le nombre d'articulations douloureuses (NAD)
- Évaluation par le patient de la douleur (EVA)
- Évaluation globale par le patient de l'activité de la maladie
- Évaluation globale par le praticien de l'activité de la maladie
- Protéine C de l'inflammation (CRP)
- Vitesse de sédimentation\* (VS)

Le DAS 28 prend en compte 28 articulations douloureuses et gonflées. Le résultat du DAS 28 peut varier :

- La rémission clinique. **DAS28 < 2,6**
- Une Activité faible. **2,6 < DAS28 < 3,2**
- Une Activité modérée. **3,2 < DAS28 < 5,1**

- Une Activité forte. **DAS28 > 5,1**

La première étude clinique<sup>71</sup> met en exergue deux catégories de patients: les 268 patients recevant HUMIRA 40mg toutes les deux semaines (EOW) + MTX hebdomadaire et les 257 patients recevant le MTX hebdomadaire. Elle compare le taux de réponse ACR50 en se concentrant sur les semaines 52 et 104.

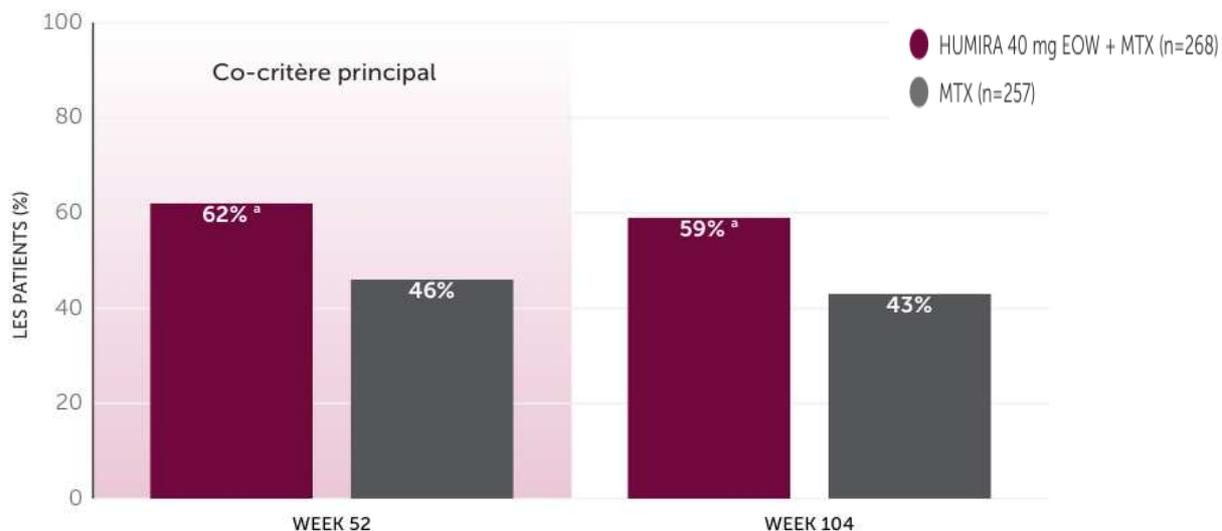


Figure 28 : Signes et symptômes : taux de réponse ACR50 aux semaines 52 et 104 <https://www-humirapro-com>.

On remarque immédiatement que parmi les patients recevant HUMIRA 40mg toutes les deux semaines (EOW) + du MTX de façon hebdomadaire, 62% sont classés comme répondant à une amélioration thérapeutique de 50%, faisant partie de la catégorie ACR50, contre 46% pour les patients recevant uniquement du MTX de façon hebdomadaire. Notant bien l'efficacité démontrée du médicament.

La seconde étude clinique<sup>71</sup> compare pour ces mêmes patients la rémission clinique à 1 et 2 ans en se basant sur le critère de réponse DAS28<2,6.

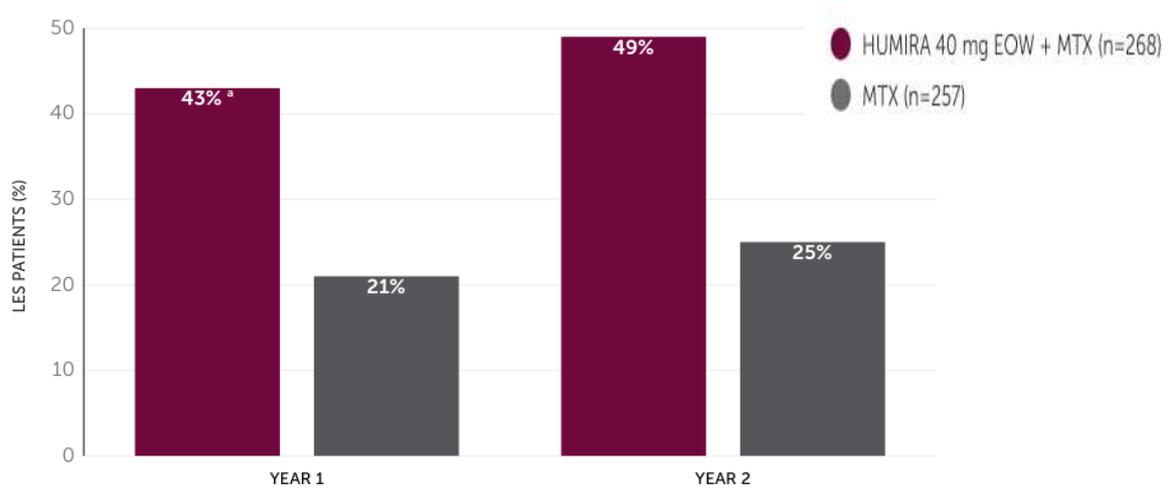


Figure 29 : Rémission clinique à 1 et 2 ans <<https://www-humirapro-com>>

On comprend bien que parmi les 268 patients recevant HUMIRA® 40 mg toutes les deux semaines (EOW) + du MTX de façon hebdomadaire la première année, 48% sont considérés en rémission clinique due à une réponse au critère DAS28<2,6 contre 21% des 257 patients recevant uniquement du MTX.

Si on se réfère à ces deux études, il est considéré plus efficace l'association HUMIRA® +MTX chez les patients atteint de polyarthrite rhumatoïde que le MTX à lui seul. Ce qui démontre un réel avantage du médicament.

### 3.6 Recommandation selon la commission de transparence

#### 3.6.1 SMR

Le SMR (service médical rendu) est utilisé en santé publique pour établir un classement des médicaments ou des dispositifs médicaux. En effet, ce critère prend en compte différents aspects du médicament : l'efficacité et les effets indésirables, la place dans la stratégie thérapeutique ainsi que l'intérêt pour la santé publique. D'un point de vue thérapeutique ou diagnostique, ce critère amène à définir le taux de remboursement du médicament.

Il existe 3 niveaux de SMR :

- SMR majeur / important
- SMR modéré ou faible
- SMR insuffisant

Ce niveau de SMR est établi et évalué par la commission de transparence de la haute autorité de santé (HAS) et peut évoluer en fonction des années et des nouvelles données. Concernant la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde, 3 avis de la commission de transparence ont eu lieu : le 16 juin 2004, le 15 septembre 2004 et le 2 novembre 2005, plaçant HUMIRA® a un niveau de SMR important.

Le niveau SMR important signifie que le remboursement d'HUMIRA® par l'assurance maladie est fixée à 65% + 35% de prise en charge par les mutuelles.

### 3.6.2 ASMR

L'ASMR - amélioration du service médical rendu - est également répartie en différents niveaux :

- ASMR I : majeure
- ASMR II : importante
- ASMR III : modérée
- ASMR IV : mineure
- ASMR V : inexistante

Le niveau d'ASMR est lui aussi attribué par la commission de transparence de la haute autorité de santé et correspond au progrès thérapeutique du médicament et intervient dans la fixation du prix du médicament.

HUMIRA® en association au MTX dispose d'une ASMR de niveau II donc importante. Cette décision se base sur l'efficacité clinique et le ralentissement de la progression des dommages structuraux articulaires selon la HAS <sup>72</sup>. Cependant, en mono thérapie, il n'y a pas d'études qui ont démontré de supériorité d'HUMIRA® par rapport au MTX.

### 3.6.3 Place dans la stratégie thérapeutique de nos jours

De nos jours, l'Adalimumab tient une place importante au coeur de l'arsenal thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde. En effet, utilisé en seconde intention dans la PAR modérément à sévèrement active, en association au MTX en cas de réponse inadéquate aux traitements de fond conventionnels ou en monothérapie en cas d'intolérance au MTX et utilisé en première intention dans la PAR sévère active et évolutive en association au MTX chez les patients non précédemment traités par celui-ci.

De plus, son rapport efficacité/effets indésirables est important dans son utilisation pour la PAR. Sa place dans la stratégie thérapeutique est chaque année réévaluée en fonction des nouvelles indications et des nouveautés sur le marché. Cependant, contrairement à certains traitements, la commission de transparence est capable d'affirmer qu'HUMIRA® répond au besoin thérapeutique de la population malade pouvant bénéficier de ce traitement.<sup>73</sup>

### 3.7. La place des biosimilaires d'HUMIRA®

Ces dernières années, les biosimilaires d'HUMIRA® ont acquis une place significative dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde. Ils sont de plus en plus développés afin d'offrir une alternative plus abordable tout en maintenant une efficacité et une sécurité similaires à Humira. En effet ils contiennent la même substance active et sont approuvés pour les mêmes indications thérapeutiques.

Ils sont approuvés par des organismes de réglementations tels que la *Food and Drug Administration* (FDA) ou encore l'Agence européenne des médicaments (EMA). Leur utilisation reste limitée dans certains pays, d'autant plus qu'HUMIRA® dispose d'une expérience clinique plus vaste.

Nous retrouvons quelques exemples de biosimilaires d'HUMIRA® disponible sur le marché<sup>74</sup> :

- Amgevita (Amgen)
- Cyltezo (Boehringer Ingelheim)
- Hyrimoz (Sandoz)
- Hulio (Mylan)
- Imraldi (Samsung Bioepis)
- Idacio (Fresenius Kabi)
- Halmatoz (Teva)

C'est à partir d'octobre 2018 qu'HUMIRA® a perdu son exclusivité en Europe. En 2019 cinq nouveaux acteurs en plus du biomédicament font leur apparition sur le marché. La décision préférant l'utilisation d'un bio similaire sont prise au cas par cas, cela dépend de facteurs tels que la disponibilité, la politique d'assurance, les réglementations et les préférences cliniques, notamment en tenant compte des facteurs spécifiques à chaque patient. Chaque biosimilaire dispose de ses propres caractéristiques :

- Présence ou non de latex
- Taille de l'aiguille (oscillant entre 27 et 29 gauges)
- Le volume d'injection (0,8mL ou 0,4mL)
- La durée de conservation et la stabilité du produit
- Les différents excipients

Il faut également tenir compte des marchés hospitaliers et des appels d'offres dans la prise de décision. Le choix du praticien dans les hôpitaux est souvent influencé en fonction des affinités avec les laboratoires ou des références connues dans l'établissement.

L'arrivée des médicaments biosimilaires en ville a permis une économie importante des dépenses. Le prix TTC de varie de 367,34 € pour HUMIRA® solution injectable de 20mg à 653,27 € pour HUMIRA® solution injectable de 40 mg. Il peut monter jusqu'à 720,44 € pour la solution injectable pour usage pédiatrique.<sup>75</sup>

Concernant les prix des biosimilaires, ils sont identiques entre eux et sont fixé par le CEPS puis publié au Journal Officiel. Ils présentent généralement un prix 30% inférieur à celui des biomédicaments de référence, de plus leur arrivée sur le marché entraîne la baisse du prix du produit de référence. Depuis 2021 un nouvel accord a été passé et signé entre le CEPS et le LEEM (les entreprises du médicament) : " la fixation des taux de décote initiale pour le marché de ville à 40% pour le biosimilaire et à 20% pour le biomédicament de référence dès la commercialisation du médicament biosimilaire ".<sup>76</sup> Ce qui signifie qu'à la perte de son brevet en 2023, HUMIRA® baisse son prix de 20%, et les biosimilaires sont encore 20% plus économiques que ce nouveau prix.

Voici quelques prix des biosimilaires :

- Le prix public d'IMRALDI® s'élève à 501,72 € pour la solution injectable de 40mg.
- Le prix public d'AMGEVITA® s'élève à 422,32 € pour la solution injectable de 40mg et 118,07 € pour la solution injectable de 20mg.
- Le prix public d'IDACIO® s'élève à 422,32 € pour la solution injectable de 40mg et 234,81 € pour la solution injectable pour usage pédiatrique.

Le choix d'un biosimilaire permet de réaliser une économie non négligeable pour le système de soin.

## 4. Conseils à l'officine

### 4.1 Le rôle du pharmacien

#### 4.1.1 L'éducation thérapeutique

L'éducation thérapeutique consiste à un accompagnement personnalisé du patient atteint de pathologie chronique. Selon la HAS, l'éducation thérapeutique est *un processus continu faisant partie intégrante et de façon permanente de la prise en charge du patient, visant à aider les patients à gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique.*<sup>77</sup>

La loi HPST (Hôpital, patients, santé et territoires) du 21 juillet 2009 permet une nouvelle approche thérapeutique pour les patients atteints de pathologie chronique en donnant la priorité aux soins de premier recours (prévention, éducation, dépistage, diagnostic, traitement, surveillance et suivi), permettant une meilleure organisation et collaboration entre les différents professionnels de santé pour une prise en charge globale. Elle encadre cette nouvelle approche thérapeutique dans son article 84.<sup>78</sup>

Selon l'OMS (organisation mondiale de la santé), aujourd'hui, plus de 80% des consultations médicales concernent les maladies chroniques.<sup>79</sup> Le patient atteint de polyarthrite rhumatoïde doit vivre tout au long de sa vie avec sa maladie, cette nouvelle approche thérapeutique permet d'impliquer le patient dans le suivi de sa maladie tout en étant accompagné de professionnel de santé. Elle va permettre aux patients intelligibles d'appréhender un certain nombre de connaissances et de compétences en rapport avec sa maladie dans le but d'améliorer sa qualité de vie, de diminuer certains effets indésirables ou complications liées à sa pathologie en adoptant des comportements de vie adaptés.<sup>80</sup>

Il s'agit d'une démarche centrée sur le patient et avant tout de prendre en compte la personne dans son environnement. Les professionnels de santé tels que les pharmaciens, médecin généraliste, médecin hospitalier sont formés à cette activité éducative personnalisée. Cette démarche est avant tout multidisciplinaire et la coordination entre les différents acteurs de santé doit être optimale afin de permettre la prise en charge du patient de façon globale.<sup>81</sup>

Dans la polyarthrite rhumatoïde, l'éducation thérapeutique fait partie intégrante des recommandations de prise en charge. Elle est proposée aux patients mais également à la famille et aux proches afin de les impliquer au mieux dans la gestion de la maladie.

Une fois l'accord du patient obtenu, la démarche de l'éducation thérapeutique du patient se planifie en 4 étapes proposées par l'HAS :

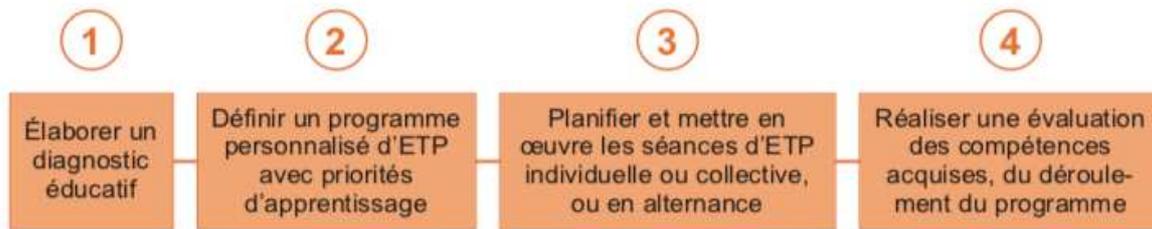


Figure 30 : Les 4 étapes de l'éducation thérapeutique (HAS-2007)

L'objectif étant pour les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde d'acquérir ou renforcer des compétences d'adaptation dans la gestion de leur maladie et leurs traitements.

#### 4.1.2 Les entretiens pharmaceutiques : mise en pratique à l'officine

La prise en charge de la polyarthrite doit s'accompagner de démarches éducatives afin de compléter au mieux l'approche purement thérapeutique. L'ETP fait aujourd'hui partie intégrante des nouvelles missions du pharmacien d'officine.

Dans le cas du patient sous HUMIRA®, le rhumatologue et le médecin traitant vont coordonner l'éducation thérapeutique du patient. Le pharmacien d'officine, avec l'accord de ces deux derniers, va pouvoir intégrer un programme d'ETP existant ou élaborer un programme complet en collaboration avec d'autres professionnels de santé.

Afin de pouvoir réaliser un programme d'ETP, le pharmacien d'officine doit disposer d'un espace de confidentialité adapté afin d'y recevoir son patient confortablement.

**L'étape numéro 1**, le diagnostic éducatif, permet d'évaluer les connaissances et les besoins du patient. Cela se traduit généralement par une série de tests rapides. Pour cela, il est important d'apprendre à connaître le patient ainsi que ses besoins et attentes vis à vis de sa maladie. Avant de recevoir le patient, le pharmacien doit préparer cet entretien en faisant la liste de ses traitements noté dans son historique par exemple.

Il existe des documents pouvant aider le pharmacien à évaluer le niveau d'observance du patient notamment le questionnaire de Girerd <sup>82</sup>

**La deuxième étape** consiste à la mise en place et la planification du programme

personnalisé en fonction des besoins attendus. Des objectifs clairs seront formulés avec le patient.

**La troisième étape** est généralement la plus complète, elle concerne la réalisation des séances. Elles peuvent être collectives, accompagné ou non de ses proches, afin de pouvoir partager les expériences et ressenti des patients atteint de la même pathologie, mais également individuelle et plus spécifique selon les besoins de chacun. Généralement elles regroupent les sujets suivants<sup>83</sup> :

L'observance, la polymédication

La gestion du traitement médicamenteux avec les conditions d'injection, les difficultés d'administration, le calendrier vaccinal et le risque infectieux

La gestion de la chaîne du froid et les règles de recyclage des déchets médicaux

Les effets indésirables et les contre-indications

Connaitre les bons réflexes sous biothérapie

Savoir bouger au quotidien : le repérage des gestes permettant de maintenir le mouvement, l'autonomie et la qualité de vie, ainsi que les informations sur les aménagements de l'environnement au quotidien

La gestion de la douleur et de la fatigue

Enfin, **la dernière étape** est celle de l'évaluation. Elle consiste à faire le point avec le patient sur ce qu'il sait ou ce qu'il reste à acquérir et d'actualiser le diagnostic éducatif. Des questionnaires d'évaluation des connaissances sont remis aux patients de façon à analyser les résultats comparativement à la première étape. Suite à cela, un nouveau programme d'ETP peut être proposé au patient. Le pharmacien d'officine partage les informations entre les différents professionnels de santé afin de proposer ou non une nouvelle offre d'éducation thérapeutique avec de nouveaux objectifs.

#### **4.1.3 Guide pratique d'utilisation de l'HUMIRA®<sup>84</sup>**

Lors de la dispensation au comptoir du médicament, le pharmacien d'officine se doit d'éduquer son patient au mieux afin qu'il puisse reproduire les bons gestes à la maison lors de son injection.

A ce moment-là, un grand nombre d'information est donné aux patients en très peu

de temps, il est donc primordial de s'assurer de sa bonne compréhension. On conseil toujours de bien se référer à la notice d'utilisation du traitement ou d'appeler son pharmacien si les patients ont un doute.

Le patient aura préalablement choisi un jour d'injection, on n'hésite pas à lui conseiller de choisir un moment calme de la journée. HUMIRA® étant conservé au réfrigérateur, on va préconiser aux patients de sortir la boîte 15 à 30 min avant l'injection et de la laisser à température ambiante. Cela permet au produit de se réchauffer et d'être moins douloureux lors de l'injection. On rappelle aux patients qu'il ne faut pas réchauffer HUMIRA® par un autre moyen.

Pendant ce temps, le patient doit toujours vérifier la date de péremption du produit. Elle est notée comme ceci "EXP 04/2023" ce qui signifie expire en avril 2023. Bien entendu, si celle-ci est dépassé le patient ne peut réaliser l'injection. On rappel aux patients de n'enlever aucun capuchon avant les 15 à 30min de passé. On pose le stylo ou l'injection sur une surface plane et propre et on se lave les mains au savon et les essuyer avec une serviette propre.

Le patient va ensuite choisir une zone à piquer : sur le devant de la cuisse ou au niveau de l'abdomen en respectant bien une distance de 5 cm du nombril. Il est conseillé de choisir un site différent à chaque injection, en variant une cuisse sur deux par exemple. De plus, on rappelle que l'injection ne peut être faite sur une peau lésée, présentant des contusions ou rougeurs, on évite les zones avec des cicatrices ou vergetures. L'injection se fait directement sur la peau et non à travers les vêtements. Avant l'injection, la peau doit être nettoyé avec un tampon d'alcool puis laissée séchée.

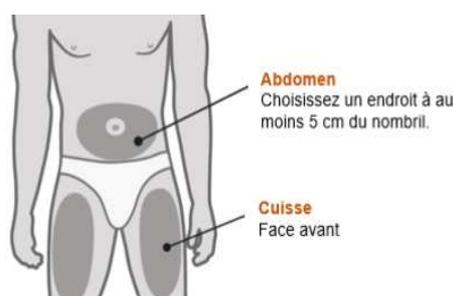


Figure 31 : Zones d'injection d'HUMIRA® <[www.abbviecare.fr](http://www.abbviecare.fr)>

Avant toutes injections il est important de s'assurer que le liquide ne soit pas trouble ou avec des particules, mais également que le stylo ou l'injection ne soit pas tombé ou n'ait pas été écrasé.

Les étapes suivantes diffèrent si HUMIRA® est sous forme d'injection ou de stylos préremplis :

#### 4.1.3.1 Le stylo pré-rempli

Il suffit de tirer d'un coup sec le capuchon n°1 (capuchon gris) puis de le jeter immédiatement. Une protection (petite poche noire) doit se retirer en même temps que le capuchon afin de laisser apparaître l'aiguille.

On précise au patient qu'il est normal de voir apparaître une ou deux gouttes sortir de l'aiguille. Dans un second temps, le patient tire le capuchon n°2 (capuchon prune) puis le jette immédiatement. On va pouvoir diriger le stylo avec la flèche blanche pointant vers le site d'injection.



Figure 32 : Stylo HUMIRA® < [www.abbviecare.fr](http://www.abbviecare.fr) >



Le patient va pouvoir pincer la peau au niveau du site d'injection avec ses deux doigts et placer le manchon blanc de l'aiguille à 90° par rapport au site d'injection tout en tenant le stylo et en laissant visible la fenêtre de contrôle.

Figure 33 : Injection à 90° < [www.abbviecare.fr](http://www.abbviecare.fr) >

Une fois l'injection est prête à être réalisée le patient peut appuyer sur le bouton déclencheur (le bouton prune). Un grand clic signale le début de l'injection et celle-ci se termine lorsqu'un indicateur jaune arrête de bouger.



Figure 34 : Indicateur fin d'injection < [www.abbviecare.fr](http://www.abbviecare.fr) >

### 4.1.3.2 L'injection

Lorsque le patient est prêt à réaliser l'injection, il va tenir la seringue fermement par le corps et venir tirez doucement le protège aiguille vers le haut tout en maintenant l'aiguille à distance du corps. On précise au patient qu'il est normal de voir apparaître une ou deux gouttes sortir de l'aiguille. Il va pouvoir jeter directement le protège aiguille dans le DASRI.

Il est essentiel d'être prudent lors de la manipulation de l'injection lorsque l'aiguille est à découvert.



Figure 35 : Stylo HUMIRA® < [www.abbviecare.fr](http://www.abbviecare.fr) >



Le patient va pouvoir pincer la peau au niveau du site d'injection avec ses deux doigts et venir insérez l'aiguille complètement dans la peau à un angle de 90°.

Figure 36 : Représentation de l'injection à 90°c avec la seringue < [www.abbviecare.fr](http://www.abbviecare.fr) >

Lorsque l'injection est terminée, le patient va retirer doucement le stylo ou l'injection et venir placer un coton sur la peau au niveau du site d'injection pour réaliser un point de compression. On peut rappeler au patient que cela ne sert à rien de frotter et qu'une petite goutte de sang peut apparaître au niveau du site d'injection.

Le stylo ou l'injection sont utilisés uniquement pour une seule utilisation, ils sont donc jetés dans le DASRI directement après l'auto-injection. Une formation des patients a souvent lieu lors de la première utilisation par une infirmière ou par le pharmacien afin de s'assurer de la bonne compréhension et des bons gestes des utilisateurs.

## 4.2 La dispensation

### 4.2.1 Réglementation

HUMIRA® est un médicament d'exception à prescription initiale hospitalière réservée à certains spécialistes.

Un médicament d'exception en officine est un médicament qui est considéré comme assez couteux. C'est à dire que son prix est élevé par rapport à son prix individuel ou au regard des dépenses globales qu'il représentent dans le cadre d'indication précises.

Une liste des médicaments considérés comme médicaments d'exception est disponible sur le site de meddispar.fr. Selon le site, concernant les médicaments d'exceptions " *l'inscription sur la liste des médicaments remboursables peut être assortie d'une clause prévoyant qu'ils ne soient remboursés ou pris en charge qu'après information du contrôle médical. Dans ce cas, une fiche d'information thérapeutique établie par la commission de la transparence, après avis du haut comité médical de la sécurité sociale, est annexée à l'arrêté portant inscription.* " <sup>85</sup>

En tant que pharmacien d'officine et comme précisé précédemment, il est de notre devoir de vérifier, au comptoir, certaines modalités :

- Que le patient nous présente une ordonnance de médicament ou produits et prestation d'exception conforme au modèle CERFA 12708\*02 comportant 4 volets.
- De conserver le volet 4 au moins pendant 3 ans
- Que la prescription ne dépasse pas 1 ans.
- Que pour une première délivrance le délai de présentation de l'ordonnance ne dépasse pas 3 mois.
- Que la durée de traitement délivrable soit de 30 jours
- Que lors du renouvellement, le patient présente bien le volet 1 de l'ordonnance hospitalière
- Qu'il y ai bien toutes les mentions obligatoire sur l'ordonnance (rappelé dans la partie 3)

## 4.2.2 La gestion de la chaîne du froid

HUMIRA® fait partie des médicaments dit thermosensible comme la plupart des anti-TNF qui peuvent avoir des conditions de conservations particulières.

Celui-ci doit être conserver au froid entre +2°C et +8°C (au réfrigérateur). Il ne peut pas être congelés ni exposés à des températures élevées.

Que ce soit à l'officine ou chez le patient, le médicament doit être placé au milieu du réfrigérateur (on évite la porte qui se réchauffe plus facilement lors des ouvertures), à l'abri de la lumière et dans sa boîte d'origine. Il est important de nettoyer régulièrement son réfrigérateur avec des produits ménager.

HUMIRA® peut être conserver à température ambiante ne dépassant pas 25°C pendant une durée de maximum 2 semaines (14 jours), si celui-ci n'a pas été utilisé dans les 2 semaines suivant le retrait du réfrigérateur il doit être jeté. La question peut se poser lors d'un départ en vacances par exemple. On peut conseiller au patient de noter la date et l'heure de sortie du réfrigérateur sur la boîte d'HUMIRA® ainsi que celle à laquelle le médicament doit être jeter afin d'éviter toutes confusions et le moindre risque.

Lorsque le patient vient chercher son traitement à la pharmacie, et que les températures dehors dépassent facilement les températures de conservations conseillées (notamment dans les pays chaud), le pharmacien d'officine propose un sachet isotherme afin de transporter au mieux le traitement. Certains patients habitués viennent également avec leur propre sachet ou glacière.



Figure 37 : Poche isotherme < <https://rubex-pharma.fr/transport-des-thermosensibles/5845-pochette-isotherme.html>>

On peut rappeler au patient qu'au moindre doute, ils peuvent appeler leur pharmacien d'officine afin d'avoir les conseils adaptés.

### 4.2.3 Élimination du médicament

HUMIRA® ne peut pas être jeté dans une poubelle d'ordure ménagère ou encore dans le tout-à-l'égout. En effet celui-ci doit être jeté dans un collecteur avec fermeture hermétique appelé plus communément DASRI qui signifie " déchet d'activités de soins à risques infectieux ".

Ce sont des boîtes jaunes et verte qui portent la mention " NF " qui atteste de la conformité des boîtes selon la norme ISO 23907, le numéro vert (0805693536) et le pictogramme déchet médical.



Figure 38 : DASRI <<https://www.federationdesdiabetiques.org/diabete/traitements/dechets-de-soins>>

→ *Où trouver ces DASRI ?*

Ces collecteurs sont disponibles gratuitement chez le pharmacien d'officine sur présentation de l'ordonnance.

→ *Comment l'utiliser ?*

Le collecteur doit être rangé dans un endroit stratégique de la maison : à la fois facile d'accès mais hors de la portée des enfants. Le patient jette les stylos dans la boîte avec les aiguilles. Le collecteur est plein lorsqu'il est rempli de stylos jusqu'au trait supérieur de la boîte.

→ *Où le déposer une fois plein ?*

Une fois rempli, le patient ferme le collecteur hermétiquement (définitivement). Il peut être déposé soit dans sa pharmacie d'officine qui se chargera par la suite de le déposer dans une borne de collecte, ou soit dans un point de collecte directement prévu à cet effet.

Les points de collectes peuvent être trouver sur le site : <http://www.dasri.fr> ou à l'aide du numéro vert inscrit sur la boîte.

## **4.3 Conseils**

### **4.3.1 Règles hygiéno-diététiques**

Les règles hygiéno-diététiques sont la base de la prise en charge avant tout traitement médicamenteux.

#### **4.3.1.1 L'alimentation**

L'alimentation est fondamentale pour une bonne gestion de la maladie, notamment dans la polyarthrite rhumatoïde. En plus d'avoir une alimentation variée et équilibrée, certains aliments seront à éviter et d'autre à privilégier.

Il a été démontré que le gluten dans l'alimentation pourrait favoriser l'inflammation notamment les poussées douloureuses. En effet, une protéine de gluten stimule un médiateur inflammatoire de l'intestin favorisant les poussées. Il est donc conseillé de réduire la consommation de gluten.

On va conseiller aux patients d'éviter de consommer en trop grande quantités les aliments favorisant l'inflammation : ce sont les aliments composés d'oméga-6 tel que la charcuterie, la viande rouge ou certaines huiles riche en oméga-6 (huile de soja, huile de tournesol...) <sup>86</sup>

Il existe certains aliments à privilégier notamment les oméga-3 qui ont des propriétés anti-inflammatoires <sup>87</sup> tel que les poissons gras (saumon, truite, maquereau, hareng...) ainsi que les huiles de poisson. Un apport en oméga-3 supplémentaire peut également se faire sous forme de comprimé. On peut parler d'un régime de type méditerranéen qui met en avant l'augmentation de ce type d'aliment et deux études sur l'homme <sup>88</sup> ont été retenus dans la littérature.

Les bienfaits du régime végétarien ou végétalien ont également été étudiés. En effet il est connu que les fruits et les légumes sont riches en vitamine A et C ainsi qu'en acide folique et antioxydants permettant de réduire les atteintes articulaires et améliorant l'efficacité du système immunitaire.

Enfin, il a été démontré que le jeune améliore souvent la polyarthrite rhumatoïde. En effet, Skoldastm et coll (1979) ont soumis 16 malades à un jeune presque complet et amènent à conclure à l'efficacité de ce régime au bout de 7 à 10 jours.<sup>89</sup>

Il est également important de conseiller une supplémentation calcique chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Dans un premier temps il existe un risque d'ostéoporose chez ces patients, d'autant plus que la pathologie touche principalement les femmes pré-ménopausées. Dans un second temps, si les patients suivent un régime d'éviction des produits laitiers, cette supplémentation devrait presque être obligatoire. Une supplémentation en vitamine D est également recommandée afin de permettre une meilleure absorption du calcium.<sup>90</sup>

#### **4.3.1.2 L'activité physique**

Il est important de rappeler que la polyarthrite rhumatoïde s'accompagne d'un risque cardiovasculaire important. Les recommandations de l'OMS sont précises quant au type d'activité physique à réaliser dans le cadre de ce risque. Cela pourrait sembler paradoxale étant donné que la polyarthrite est synonyme de fatigue, cependant il a été démontré que maintenir une activité physique modérée et adaptée à chacun, apporterait de nombreux effets bénéfiques aux patients.

Une activité physique est définie par l'OMS par "tout mouvement corporel produit par les muscles qui requiert une dépense d'énergie"<sup>91</sup>. Il n'est donc pas question de parler de sport au sens brut mais plutôt d'une activité modérée adaptée au besoin et aux capacités physiques du patient. Les recommandations sont simples : 30 min d'activité quotidienne pouvant être fractionnée en plusieurs fois (de la marche, du vélo, faire ses courses à pied, faire du ménage, du yoga, des étirements...)

Les bénéfices attendus sur la maladie sont nombreux. Dans un premier temps l'activité physique diminue le risque cardiovasculaire en améliorant les capacités cardiaques, de plus elle permet de diminuer considérablement le DAS 28. Une activité physique régulière permet également d'améliorer la santé mentale, de réduire les symptômes de dépression ou encore d'améliorer la qualité du sommeil, en effet en libérant de la sérotonine, une hormone source de bonne humeur. Enfin, une activité physique renforce les muscles, les articulations et les os ce qui permet de lutter contre l'ostéoporose.

## 4.3.2 Prise en charge de la douleur

### 4.3.2.1 La douleur provoqué par l'injection

La douleur au point d'injection est récurrente sous HUMIRA®, on parle plus souvent de réaction au point d'injection souvent prurigineuse, douloureuse, chaude, érythémateuse. Il existe quelques conseils afin d'éviter, de limiter ces risques.

Dans un premier temps, sortir le stylo / l'injection 30 min du réfrigérateur avant permet de réchauffer le produit et de limiter la douleur. On peut conseiller de venir appliquer un glaçon au niveau du point d'injection (avant celle-ci) afin de venir " anesthésier" la peau. Il est important de ne pas appliquer le glaçon directement sur la peau mais à travers un tissu.

On rappelle au patient de varier les sites d'injection afin de limiter les lipodystrophie

On rappelle également de ne pas frotter la peau, après l'injection

Et pour terminer, il est conseiller d'injecter le produit lentement s'il s'agit d'une seringue.

### 4.3.2.2 La douleur provoqué par la pathologie

La douleur est un symptôme majeur et handicapant dans le quotidien d'un patient atteint de polyarthrite rhumatoïde. Elle a à la fois un impact sur la qualité de vie du patient mais également un retentissement socio-économique considérable. Le pharmacien d'officine a un rôle important dans la prise en charge thérapeutique mais également psychologique de cette douleur.<sup>92</sup>

La prise en charge de la douleur peut à la fois être :

- Pharmacologique avec la prise d'antalgique et d'anti-inflammatoire
- Non pharmacologique avec la physiothérapie antalgique<sup>93</sup> qui correspond à une application d'agents physiques sur le corps dans un but antalgique. Cela peut être la thermothérapie (utilisation de chaleur), la balnéothérapie (utilisation de l'eau et ses propriétés mécaniques, chimiques et physiques), l'électrothérapie (avec l'application de différent courant électriques afin de contrôler la douleur) ou encore la thérapie au laser de

faible niveau.

- Psychologique, qui passe par le fait d'être entouré, soutenue, de ne pas s'isoler. La douleur d'un patient peut l'amener à consulter un médecin psychologue parce que ses douleurs sont trop difficilement supportables au quotidien.
- Physique, comme évoqué précédemment une activité physique régulière peut renforcer le système musculaire et articulaires et par conséquent diminuer les douleurs associées.

### 4.3.3 Réponses aux questions fréquentes au comptoir

L'administration d'une biothérapie, notamment d'un Anti-TNF, nécessite une adaptation dans certains moments de la vie quotidienne. Le pharmacien d'officine joue un rôle de conseils auprès des patients. Au comptoir celui-ci peut être amené à répondre à des questions notamment quant à l'utilisation d'une biothérapie complexe tel que HUMIRA®.

Voici quelques questions fréquemment rencontrer au comptoir :

#### **4.3.3.1 Puis-je voyager avec mon traitement ?**

Il est possible de voyager avec HUMIRA® tout en suivant quelques recommandations <sup>94</sup>

Dans un premier temps, il est impératif de prendre suffisamment d'injection pour l'ensemble du voyage, et conseillé de prévoir un supplément en cas de retard.

Afin de transporter HUMIRA® pendant un voyage en voiture, en avion ou en bateau, si celui-ci dure plus de 15 jours, le patient doit préalablement se munir d'un coffret isotherme pouvant être fourni gratuitement par le pharmacien. Il est important de rappeler au patient de remettre la boîte au réfrigérateur dès son arrivé

Il faut également rappeler au patient de prévoir une copie de l'ordonnance notamment lors d'un voyage en avion, avec, de préférence, un certificat du médecin

généraliste précisant que vous devez garder le médicament en cabine. De plus, le traitement doit toujours être conservé dans son emballage d'origine.

#### **4.3.3.2 Doi-je arrêter mon traitement avant une chirurgie ?**

Cette question est aléatoire, en effet elle dépend du type d'intervention programmée, et de l'avancée de la pathologie. Le médecin généraliste ou le rhumatologue prendra la décision au cas par cas. En général, il est conseillé d'arrêter une biothérapie entre 2 à 10 semaines avant une intervention. <sup>95</sup>

#### **4.3.3.3 Puis-je m'exposer au soleil ? <sup>96</sup>**

Il n'a été démontré aucun risque de photosensibilité avec HUMIRA®. On rappelle qu'il est essentiel d'appliquer une protection solaire en cas d'exposition.

#### **4.3.3.4 Puis-je boire de l'alcool ?**

Les données à ce sujet sont assez faibles. Il est important de rappeler au patient qu'une hygiène de vie saine et équilibrée doit être adoptée. La réponse à cette question dépend également de l'avancé de la pathologie et de la consommation d'alcool, elle sera prise par le médecin généraliste. On rappelle qu'un abus d'alcool expose à des lésions hépatiques chroniques. De plus une association HUMIRA®- alcool pourrait amener à une diminution de l'efficacité de la biothérapie.

#### **4.3.3.5 Que faire en cas d'oubli ?<sup>97</sup>**

La question de l'oubli est primordiale et doit être intégrée dès le début du traitement par le patient. Il est important de lui rappeler que le pharmacien, le médecin généraliste ou n'importe quel professionnel de santé reste à son écoute, en cas de doute, afin de le guider dans la conduite à tenir.

Si un oubli survient, le patient doit le notifier dans son carnet de suivi pour pouvoir

en parler à son médecin référent lors de la prochaine consultation.

Dès qu'un patient se rend compte d'avoir oublié son injection, il doit injecter la dose le plus tôt possible. Suite à ça, il injectera la prochaine dose conformément à la date d'injection habituel.

Si le patient se rend compte que les oublis ont lieux régulièrement, il existe des méthodes simples, pouvant être abordé avec le pharmacien ou le médecin généraliste, comme d'afficher un calendrier sur le frigo afin de rappeler la date d'injection, ou d'activer une alarme sur le téléphone, ou encore de se faire aider par un quelqu'un de confiance qui lui rappelle au moment venu. L'objectif étant de limiter ces oublis au maximum.

#### **4.4 Fiche informative**

Lors de mes premières expériences en pharmacie, je me suis vite rendue compte que le discours à tenir au comptoir, lors d'une première délivrance de médicament, était déterminant sur la continuité de la prise en charge du patient à domicile. En rentrant à la maison, le patient appliquera à la lettre les conseils donnés lors de cette rencontre.

Il est donc du devoir du pharmacien d'officine d'être le plus clair possible, d'avoir un discours adapté à chaque patient, s'assurer de ne pas oublier de transmettre les informations importantes et surtout s'assurer de la compréhension du patient. En effet, plus le discours du pharmacien sera clair, mieux les patients adhéreront au traitement, et cette étape est d'autant plus importante lorsqu'il s'agit d'un traitement tel que HUMIRA, par injection, avec des conditions de conservation particulières et une surveillance stricte.

##### **4.4.1 En tant que pharmacien d'officine**

La communication patient-pharmacien est un élément essentiel de la pratique du pharmacien. La dispensation médicamenteuse et le conseil du pharmacien d'officine doit être adapté à chaque patient mais également à chaque médicament. En effet, le conseil, le bon usage du médicament, la compréhension du patient, l'observance du patient ainsi que la transmission de l'entièreté des informations au patient sont des domaines

d'expertises du pharmacien.

Selon l'article 35 du code de déontologie médicale (article R.4127-35 du code de la santé publique) le médecin ou pharmacien " *doit à la personne qu'il examine, soigne ou qu'il conseille une information loyale, claire et appropriée sur son état, les investigations et les soins qu'il lui propose. Tout au long de la maladie, il tient compte de la personnalité du patient dans ses explications et veille à leur compréhension* " <sup>98</sup>

Lors d'une première délivrance d'HUMIRA® et à travers ses conseils, le pharmacien réalise l'éducation thérapeutique du patient, une étape primordiale et importante. Cependant, durant ce laps de temps, une grosse quantité d'informations sont à transmettre, et j'ai voulu faciliter le travail du pharmacien en réalisant une fiche récapitulative des informations à transmettre lors d'une première délivrance d'HUMIRA®.

Cette fiche peut être utilisée à la fois par les pharmaciens d'officine mais également par les préparateurs en pharmacie, leur permettant d'avoir à porter de main une liste d'informations à transmettre impérativement au comptoir en s'assurant de n'avoir rien oublié avant de laisser le patient rentrer chez lui.

Il faut également prendre en compte que le patient, en arrivant à la pharmacie, a reçu au préalable, un certain nombre d'information concernant son traitement par son médecin généraliste ou son rhumatologue. Il n'est pas nécessaire de lui dicter la liste entière des effets indésirables ou des contres indications, il faut aller à l'essentiel.

Selon moi, lors d'une première délivrance d'HUMIRA®, les informations à vérifier et à transmettre sont :

- Il doit en premier lieu vérifier la validité de la prescription : présentation d'une ordonnance hospitalière de produit d'exception à 4 volets. Elle doit être établie par un spécialiste (en dermatologie, médecine interne, ophtalmologie, pédiatrie ou rhumatologie) avec un délai de présentation de l'ordonnance de 3 mois maximum.
- Contrôle de la posologie et explication du schéma thérapeutique à suivre, notamment les rythmes d'injection.
- Vérification des dates de péremption
- Démonstration pratique de l'utilisation du traitement à l'aide d'un stylo "d'essai" qui

doit être disponible à l'officine. Même si normalement, les premières injections doivent être réalisées par un professionnel de santé, il est important d'initier le patient à l'officine. Afin de s'assurer de la bonne compréhension de son interlocuteur, après la démonstration, on peut lui demander de répéter et reproduire les différentes étapes.

- Rappeler les différents sites d'injection : abdomen à 5cm du nombril et la face avant des cuisses et varier les sites d'injection.
  - Rappeler les modalités de conservation d'HUMIRA® : au réfrigérateur entre 2 et 8°C et à l'abri de la lumière. Il est conseillé d'éviter la porte du réfrigérateur, et sortir le dispositif 30 min avant l'injection.
- Donner un DASRI au patient et lui expliquer de le retourner à l'officine une fois plein ou dans un point de récupération.
- Expliquer au patient les principaux effets indésirables et lui rappeler qu'ils sont sur la carte de surveillance à toujours avoir sur soi : réaction au point d'injection, céphalée, vomissement, éruption cutanée et douleurs musculo-squelettiques. Il faut rappeler au patient la nécessité de signaler le traitement à tous les professionnels de santé.
- Faire un point sur les différents signes cliniques représentatifs d'une infection et si c'est le cas, prévenir directement un professionnel de santé : plaies infectées, fièvre, frisson, toux, troubles urinaires, difficultés respiratoires. L'injection devra être reportée.
  - Rappeler que les vaccins vivants sont contre-indiqués. Avant toute vaccination, bien préciser au professionnel de santé que le patient est sous HUMIRA®.
  - Enfin, dans certaine officine, il peut être important de rappeler au patient que quelques jours peuvent être nécessaires pour la commande d'HUMIRA® auprès du laboratoire, ne pas d'y prendre à la dernière minute.
- Ne pas oublier de délivrer l'emballage isotherme pour le transport et pour ne pas rompre la chaîne du froid.

#### 4.4.2 En tant que patient

Un patient sous HUMIRA® dans la polyarthrite rhumatoïde est une situation thérapeutique où l'adhésion du patient est primordiale mais difficile à obtenir. C'est à nous, en tant que pharmacien d'officine de réduire ce phénomène de non adhésion de par notre discours et la qualité de nos informations données au comptoir afin d'encourager une utilisation appropriée du traitement.

Jusque-là, la délivrance de l'information se fait oralement et prend environ une quinzaine de minute, ce qui ne suffit généralement pas pour retenir tous les détails abordés. J'ai voulu aider le pharmacien d'officine mais également le patient en créant un document écrit qui viendrait en complément des informations orales, afin qu'il puisse s'y reporter, tranquillement, une fois à la maison.

Ce document écrit contient des informations importantes à retenir pour la bonne utilisation du traitement par le patient. Il doit être clair, succinct et compréhensible. De plus, afin de faciliter son utilisation et d'éviter de l'égarer, il est muni au dos d'une étiquette adhésives permettant de le coller sur le réfrigérateur dans le quel sera conserver HUMIRA®.

Selon moi, les informations essentielles pouvant être mentionnés sur le document écrit à destination du patient sont :

- Les dates d'injection qui auront été établi avec le médecin
- La conservation : au réfrigérateur entre 2 et 8°C et à l'abris de la lumière. Éviter la porte, sortir le stylo 30 min avant l'injection, à conserver maximum 14 jours à température ambiante
- Vérification des dates de péremption avant toute injection
- Rappeler les différents sites d'injection : abdomen à 5cm du nombril et la face avant des cuisses et varier les sites d'injection
- Rappeler les différentes étapes lors de l'injection à l'aide d'image pour une meilleure compréhension du patient: Lavage des mains, on peut poser une poche de glace sur le site d'injection quelque minutes afin de réduire la sensibilité à ce niveau, désinfection à l'aide d'une compresse imbibé d'alcool, tirer le capuchon 1 et 2, choisir une zone d'injection, pincer la peau et placer le stylo à 90°C , appuyer sur le bouton jusqu'à entendre un clic puis suivre l'indicateur jaune pour savoir quand retirer le stylo, le jeter dans le DASRI
- Lister les différents signes cliniques représentatifs d'une infection : plaies infectés, fièvre, frisson, toux, troubles urinaires, difficultés respiratoires. Si c'est le cas, le patient pourra appeler son médecin généraliste ou son rhumatologue. En effet l'injection devra surement être reporté. Le numéro de téléphone sera noté au préalable par le patient sur la plaquette.

- Pas de vaccins vivants
- Rappeler que les effets indésirables sont sur la carte de surveillance
- N° vert du DASRI
- Le patient doit également être sensibilisé au respect de la chaîne du froid et penser à venir à l'officine muni du sachet isotherme pour chercher sa prochaine injection.

#### 4.4.3 La plaquette

Elle a pour objectif de répondre à deux contraintes : aider les pharmaciens ou préparateurs en pharmacie dans leur discours auprès du patient lors de la dispensation d'HUMIRA® et aider le patient quant à l'utilisation et à la manipulation du dispositif à la maison. Autrement dit, elle présente un double intérêt, servir de support lors de la dispensation pour la délivrance des principaux conseils, mais aussi pour rappeler aux patients les informations essentielles à connaître et éviter les problèmes lors de la manipulation des stylos auto-injecteurs.

Cette plaquette doit contenir des informations claires et simples garantissant une parfaite utilisation du médicament.

J'ai choisi pour cela de réunir les deux parties (la partie "patient" et la partie "pharmacien") sur une seule plaquette. Cependant, les deux parties seront séparées par des pointillés détachable permettant d'isoler la partie " patient ". En effet, le pharmacien d'officine, lors de la dispensation d'HUMIRA®, va utiliser la plaquette en se concentrant sur sa partie afin d'adopter le discours adéquat auprès de l'utilisateur et de ne rien oublier. Suite à cela, il va détacher la partie centrée sur le patient et lui remettre afin qu'il puisse repartir au domicile avec la partie qui le concerne, ce qui facilite la lecture.

Le fait de pouvoir remettre une fiche au patient lors de la dispensation du médicament permet la continuité du dialogue en insistant sur les précautions essentielles concernant son traitement, en lui présentant brièvement l'intérêt et le contenu de sa partie.

Enfin, l'intérêt étant qu'une fois à domicile, le patient utilise cette fiche récapitulative. Je me suis demandé ce qui pourrait amener le patient à regarder cette fiche de façon automatique avant l'injection. Ou encore de ne pas la laisser trainer et finir par la perdre.

J'ai opté pour le réfrigérateur. En effet, HUMIRA® se conserve au réfrigérateur et l'utilisateur devra le sortir avant chaque injection. La version " patient " de la plaquette sera muni à l'arrière d'une surface magnétique permettant son adhésion sur la porte du réfrigérateur. Cela permettra au patient d'avoir les informations essentielles à disposition, sous les yeux, au moment de la manipulation du dispositif.

# GUIDE PRATIQUE de délivrance et d'utilisation d'Humira®

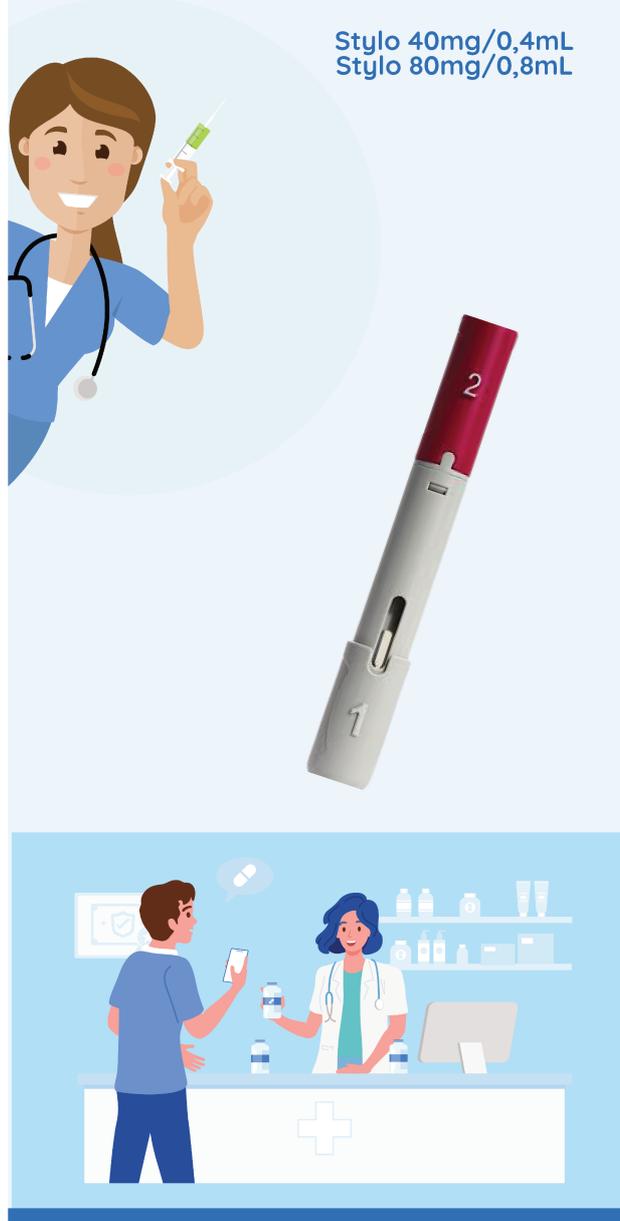


Figure 39 : Page de couverture de la plaquette. Alice Grabiec

# INFORMATIONS A TRANSMETTRE AU PATIENT LORS D'UNE PREMIERE DELIVRANCE



- 1 - Explication du schéma posologique
- 2 - Conservation du stylo au frigo (2-8°C) + à l'abris de la lumière
- 3 - Variation du site d'injection (à 5cm du nombril/face avant de la cuisse)
- 4 - Démonstration au comptoir
- 5 - Effets indésirables : réaction point d'injection, céphalées, vomissements, éruptions cutanées, douleurs musculo-squelettiques
- 6 - Rappel des signes d'infection : plaies, fièvre, frissons, toux, troubles urinaires, difficultés respiratoires



Ne laissez pas votre patient partir sans son DASRI et sa pochette de conservation

A vérifier au comptoir :

- Présentation d'une prescription réservée aux spécialistes
- Présentation de l'ordonnance d'exception hospitalière
- Vérification de la date de péremption

Figure 40 : Seconde page de la plaquette "information à transmettre au patient lors d'une première délivrance" Alice Grabiec

# VOTRE GUIDE PRATIQUE



- Conservation au frigo (2°- 8°)
- À sortir 30mn avant l'injection
- 14 jours maximum à t° ambiante



Afin d'obtenir un nouveau DASRI veuillez vous rapprocher de votre pharmacien muni de l'ancien.



Si vous remarquez le ou les signes d'infection suivant:

- FIÈVRE/FRISSON
- INFECTION URINAIRE
- TOUX
- PLAIES
- DIFFICULTÉS RESPIRATOIRES...

**Prévenez immédiatement un professionnel de santé.**

## Pour une injection optimale:



1. Lavage des mains
2. Désinfection du point d'injection avec alcool
3. Tirer le capuchon 1 et 2
4. Pincer la peau + stylo à 90°
5. Appuyer jusqu'au clic et suivre l'indicateur jaune.



**Pensez à varier vos sites d'injection !**  
5 cm du nombril / face avant des cuisses

Figure 41 : Troisième page de la plaquette "Votre guide pratique" Alice Grabiec

#### 4.3.4 Discussion avec l'équipe et les patients

Depuis la création de ce projet, j'ai eu l'opportunité de travailler dans plusieurs officines, où j'ai eu l'occasion d'échanger à la fois avec l'équipe officinale et certains patients sous HUMIRA® au sujet de ma plaquette.

Lors de ces discussions, j'ai eu l'occasion de dialoguer avec deux patients récemment traités par HUMIRA®. Ils ont partagé avec moi certaines difficultés qu'ils ont rencontrées, notamment le fait que les informations fournies au comptoir lors de la première dispensation du médicament étaient riches et diverses, mais qu'elles n'étaient souvent pas répétées lors des dispensations suivantes. En tant que pharmaciens, nous avons conscience que nous devons transmettre de nombreuses informations aux patients en peu de temps, ce qui peut rendre difficile leur rétention et compréhension.

C'est pourquoi j'ai demandé à ces deux patients quelles informations leur semblait essentielle à retenir concernant HUMIRA®. Il est rapidement apparu que certaines informations cruciales étaient souvent négligées, telles que la variation des sites d'injection, l'importance de signaler tout signe d'infection à un professionnel de la santé, ainsi que certaines étapes du protocole d'injection, comme la désinfection de la zone ou la façon de tenir le stylo à 90°C.

Ces patients m'ont également fait part de leur intérêt pour un système de plaquette magnétique à placer sur le réfrigérateur, notamment avec le rappel des dates d'injections.

Notons que l'un de ces patients, âgé de 71ans et le second âgé de 33 ans ont tous deux trouvé ce guide pratique à la fois clair, compréhensible et contenant les informations essentielles, pouvant faciliter l'utilisation à domicile de ce médicament.

Les diverses équipes officinales avec qui j'ai pu discuter ont toutes été unanime sur le fait qu'un petit rappel des informations à transmettre ne faisait pas de mal. Notre métier nous oblige à une constante évolution dans nos connaissances, nos discours. Il y a à la fois l'aspect réglementaire à ne pas

négliger lorsqu'on nous présente une ordonnance, puis notre discours à adapter au patient que nous avons en face de nous mais également au médicament que nous délivrons. Le discours du pharmacien au comptoir est un élément essentiel de la relation entre le pharmacien et le patient. Il vise à fournir des informations claires et précises sur, à répondre aux questions du patient et à offrir un soutien pour garantir une utilisation sûre et efficace des médicaments.

La partie de la plaquette destinée aux pharmaciens et aux préparateurs en pharmacie est un récapitulatif qui répertorie les points clés à aborder lors de la délivrance d'HUMIRA®. Après discussion avec les équipes, il est envisagé de mettre cette brochure à disposition, soit avec l'emballage du médicament, soit à proximité des comptoirs réservés aux professionnels de santé ou encore dans un classeur de référence spécialement prévu à cet effet.

## CONCLUSION

La polyarthrite rhumatoïde (PAR) est une maladie auto-immune inflammatoire chronique qui affecte principalement les articulations. Aujourd'hui, à l'échelle mondiale, environ 5 à 10 personnes sur 1000 sont atteintes de PAR, un nombre non négligeable. Cette pathologie émanant à la fois de facteurs génétiques, environnementaux, hormonaux, psychologiques et immunologiques et, touchant d'avantage les femmes, peut provoquer des symptômes tels que la douleur articulaire, la raideur, le gonflement et la perte de mobilité dans les articulations touchées. Elle dispose d'un arsenal thérapeutique varié distinguant les traitements de crise agissant sur la prise en charge des symptômes et les traitements de fond visant à restreindre la propagation de la maladie.

Adalimumab, commercialisé sous le nom de HUMIRA®, est un médicament biologique approuvé par la Food and Drug Administration dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde en 2002. Il obtient ainsi son autorisation de mise sur le marché en 2003. Cet anticorps monoclonal, inhibiteur du facteur de nécrose tumorale a son intérêt pour les patients ne répondant pas à d'autres traitements de fond. Il permet une réduction de l'inflammation articulaire, une amélioration des symptômes notamment à travers la réduction de la douleur ainsi que le gonflement et la raideur articulaire. Il permet également un ralentissement de la progression de la maladie en réduisant les dommages articulaires à long terme. Enfin HUMIRA® est administré par injection sous-cutanée, ce qui peut être plus pratique pour de nombreux patients par rapport à d'autres traitements par voie intraveineuse ou orale d'autant plus que l'auto-administration s'est largement développée.

En tant que pharmacien, nous sommes confrontés à une constante évolution de l'information à transmettre au comptoir notamment avec l'arrivée de ces nouveaux biomédicaments. En concevant cette plaquette, j'ai cherché à apporter un soutien double : d'une part, aider les pharmaciens et les préparateurs en pharmacie dans leurs explications aux patients lors de la dispensation d'HUMIRA®, et d'autre part, offrir aux patients des conseils utiles quant à l'utilisation et la manipulation du dispositif à la maison.

Une plaquette présentant des informations claires et faciles à comprendre pour assurer une utilisation et une observance optimale du traitement, une étape clef dans la dispensation de celui-ci.

## Bibliographie

1. Libbe John. *La polyarthrite rhumatoïde de l'adulte*. Eurotext. 1999. Vol 67. 283.
2. Ghozlani Imad, Achemlal Lahsen, Rezqi Asmaa, Mounach Aziza, Bezza Ahmed, El Magharoui Abdellah. *Physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde*. Rev Mar Rhum. 2012. Vol 19. 6-9.
3. FJ. Diaz, JC. Salazar, A. Iglesias-Gamarra, RD. Mantilla. *Les anticorps anti-CCP sont associés avec un âge de début précoce de la polyarthrite rhumatoïde*. Revue du rhumatisme. 2011. Vol 78. 151-154.
4. Seunghwan Shin, Eun Hye Park, Eun Ha Kang, Yun Jong Lee, Yeong Wook Song, You-Jung Ha. *Influence du sexe sur les caractéristiques cliniques et leur évolution dans une cohorte de 5376 patients atteints de polyarthrite rhumatoïdes*. Revue du rhumatisme. 2022. Vol 89. 260-266.
5. Le quotidien du pharmacien. *La polyarthrite rhumatoïde*. 2010.
6. Kawtar Nassar, Saadia Janani, Houcine Bouftal, Wafae Rachidi, Naima Samouh, Ouafaa Mkinsi. *Effet de la contraception orale sur la polyarthrite rhumatoïde*. Rev Mar Rhum 2013. Vol 25. 14-9.
7. A. Saraux, C. Guedes, J. Allain, V. Devauchelle, P. Le Goff. *Épidémiologie de la polyarthrite rhumatoïde en France et dans le monde*. La Lettre du Rhumatologue. 1999. Vol 83. A2-A318.
8. Perdriger Aleth. *Qui est touché par la polyarthrite rhumatoïde ?* Société française de rhumatologie. 2016.
9. Libbey John. *La polyarthrite rhumatoïde de l'adulte*. Eurotext. 1999. Vol 67. 283.
10. Hayem, G. *La polyarthrite rhumatoïde*. La revue du Praticien. 2018. Vol 3. 193.
11. Lard LR, Visser H, Speyer I, et al. *Early versus delayed treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: comparison of two cohorts who received different treatment strategies*. The American Journal of Medicine. 2001. Vol 111. 446-451.
12. Juizinga TWJ, Machold KP, Breedveld FC, et al. *Criteria for early rheumatoid arthritis*. Arthritis Rheum. 2002. Vol 46. 1155-1159.
13. HAS. Haute autorité de santé. Les recommandations professionnelles. [Internet]. [Consulté en juillet 2022]. Disponible sur [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/polyarthrite\\_rhumatoide\\_synthese\\_de\\_lensemble\\_des\\_recommandations.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/polyarthrite_rhumatoide_synthese_de_lensemble_des_recommandations.pdf)
14. Rahal F, al Batna J Med Sci. *Diagnostic d'une polyarthrite rhumatoïde débutante*. Med Sci. 2014. Vol 1. 12-17.
15. Nielen MM, van Schaardenburg D, Reesink HW, et al. *'Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors*. Arthritis Rheum. 2004. Vol 50. 380-386.
16. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ et coll. *Rheumatoid arthritis classification criteria : an American College of Rheumatology. European League Against Rheumatism collaborative initiative*. 2010. Vol 62. 2569-2581.

17. VIDAL. Recommandations Polyarthrite Rhumatoïdes. [Internet]. [Consulté en juillet 2022]. Disponible sur <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/polyarthrite-rhumatoide-1481.html#d524e210>
18. Van Everdingen, A.A., D.R. Siewertsz van Reesema, J.W. Jacobs, et J.W. Bijlsma. *The clinical effect of glucocorticoids in patients with rheumatoid arthritis may be masked by decreased use of additional therapies*. *Arthritis Rheum.* 2004. Vol 15. 233-238.
19. HAS. Haute autorité de santé. Recommandations professionnelles. Polyarthrite rhumatoïde : Traitements de fond. 2007. [Internet]. [Consulté en septembre 2022]. Disponible sur [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/synthese\\_des\\_resumes\\_traitements\\_de\\_fond.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/synthese_des_resumes_traitements_de_fond.pdf)
20. Wessels, J.A., T.W. Huizinga, et H.J. Guchelaar. *Recent insights in the pharmacological actions of methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis*. *Rheumatology (Oxford)*. 2008. Vol 47. 249-255.
21. Cantagrel, A. *Prise en charge actuelle de la PAR : les biothérapies*. *La revue du praticien*, 2012.
22. Belarbi, " traitement de la polyarthrite rhumatoïde". 2019.
23. Jason Kielly B, Pharm. D. Professeur adjoint, école de pharmacie, Université Memorial de Terre-Neuve. Pharmacien clinicien, Programme de santé rhumatologique, Eastern Health. *Société.arthrite*. 2013
24. VIDAL. Roactemra. [Internet]. [Consulté en septembre 2022]. Disponible sur <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/roactemra-41807.html>
25. Teillaud Jean-Luc. *Qu'est-ce qu'une biothérapie ? L'exemple des anticorps monoclonaux*. *La presse médicale*. 2009. Vol 38. 825-831.
26. Legifrance. Code de la santé publique. Article L5121-1, Chapitre 1er, aout, 2021. [Internet]. [Consulté en mai 2022]. Disponible sur [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000044628485](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000044628485)
27. Litalien Roselyne, Leblanc Benoit. *Production d'anticorps monoclonaux*. *Projetbleu*. 2008. 31-32.
28. Oladipo S, Jenny L Craigen, Gareth J Veal, David Jameison. *Development and Validation of an ELISA Assay for the Quantification of Monoclonal Antibodies in Biological Samples*. 2022.
29. Oladipo S, Jenny L Craigen, Gareth J Veal, David Jameison. " Development and Validation of an ELISA Assay for the Quantification of Monoclonal Antibodies in Biological Samples " 2022.
30. ACTHERA. *Guide des anticorps monoclonaux et protéines de fusion à usage thérapeutique*. Service d'immunologie de la faculté de pharmacie de Lille. 2021.
31. Bernard, J. *Biomédicaments en France état des lieux 2014*. Leem. 2014. 6-18.
32. C. Gennigens, J. Collignon, G. Jerusalem, A. Rorive, B. Sautois. *Anticorps monoclonaux à usage thérapeutique en hémato-oncologie*. *Rev Med Liège*. 2009. Vol 64. 264-267.
33. GETAID. Fiche médicament Adalimumab [Internet]. [Consulté en mai 2022].

- 34.EMA. Human medicine European public assessment report (EPAR) [Internet]. [Consulté en juin 2022]. Disponible sur [https://www.ema.europa.eu/en/documents/all-authorized-presentations/humira-epar-all-authorized-presentations\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/all-authorized-presentations/humira-epar-all-authorized-presentations_en.pdf)
- 35.J. Le Garrec, C. Marcelli, F. Mouriaux, *Les anti-tnf peuvent-ils induire des scléro-uvéites ?* Journal Français d'ophtalmologie. 2009. Vol 32. 511 e1- 511 e6.
- 36.Hiroki Mitoma, Takahiko Horiuchi, Tsukamoto Hiroshi, Naoyasu Ueada. *Molecular mechanisms of action of anti-TNF- $\alpha$  agents - Comparison among therapeutic TNF- $\alpha$  antagonists.* Cytokine. 2018. Vol 101. 56-63.
- 37.Lequerre.T, VittecoqO. *Les anti-TNF $\alpha$  : comment ça marche dans la polyarthrite rhumatoïde ?* La lettre du pharmacologue. 2010. Vol 24. 96-101.
- 38.Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. *Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. 2007, Gastroenterology, 52-65.*
- 39.Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. *Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis.* Gastroenterology. 2006. Vol 130. 323-33.
- 40.Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, et al. *Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial.* Gastroenterology 2012. Vol 142. 257-265.
- 41.Menter A, Tying SK, Gordon K, et al. *Efficacy and safety of adalimumab every other versus methotrexate once weekly in children and adolescents with severe chronic plaque psoriasis: a randomized, double-blind, controlled trial.* The Lancet, 2008. Vol 371. 1675-1684.
- 42.Leonardi C, Strober B, Gottlieb AB, et al. *Adalimumab for the treatment of moderate to severe psoriasis: subanalysis of effects on scalp and nails in the BELIEVE study.* Journal of Dermatological Treatment. Vol 23. S11-17.
- 43.Julien Paccou, Daniel Wendling. *Revue du Rhumatisme.* January 2015. 7-13. Vol 82.
- 44.Jachiet M, Rybojad M, Bouaziz JD. *What's new in internal medicine?* Annales de dermatologie et vénérologie. Decembre 2016. Vol 143. S23-28.
- 45.Mease PJ, Galdman DD, Ritchlin CT, et al. *Tofacitinib for Psoriatic Arthritis in Patients with an inadequate response to TNF inhibitors: results from a phase 3 randomized, placebo-controlled study.* Annals of the Rheumatic Diseases. 2016. Vol 76. 1245-1258.
- 46.LA Matheson, A Huber, A Warner, A Rosenberg. *Ethics application protocols for multicentre clinical studies in Canada: a paediatric rheumatology experience.* Pediatrics and child health. 2012. Vol 17. 313-316.
- 47.Kimball AB, Sobbell JM, Zouboulis CC, Williams DA, Sundaram M, Teixeira HD, Jemec G. *Hidradenitis suppurativa clinical response, a novel clinical endpoint to*

- evaluate therapeutic outcomes in patients with hidradenitis suppurativa from the placebo-controlled portion of a phase 2 adalimumab study.* *Dermatology and venerology.* 2016. Vol 30. 939-994.
48. Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, et al. *Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis: two year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial.* *Arthritis and Rheumatism.* 2004. Vol 50. 3432-3443.
  49. Van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, et al. *Efficacy and Safety of Subcutaneous Ibtacept vs placebo plus adalimumab therapy in patients with rheumatoid arthritis: results from a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study.* *Arthritis and Rheumatology.* 2017. Vol 69. 1774-1783.
  50. RCP, Résumé des caractéristiques du produit. HUMIRA. [Internet]. [Consulté en novembre 2022]. Disponible sur [https://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2021/20211216154189/annex\\_154189\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2021/20211216154189/annex_154189_fr.pdf)
  51. VIDAL. Humira. [Internet]. [Consulté en novembre 2022]. Disponible sur <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/humira-23865.html>
  52. H. Montaudié, T. Passeron, J.P. Lacour, P. Bahadoran. *Effets indésirables cutanés des anti-TNF $\alpha$ , Cutaneous adverse events during anti-TNF $\alpha$  therapy. La lettre de l'hépatogastroentérologue.* 2013. Vol 4.
  53. Peyrin-Biroulet L, Reinisch W, Colombel JF, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Diamond R, Rutgeerts P, Tang LK, Cornillie FJ, Sandborn WJ. *Clinical disease activity, C-reactive protein normalisation and mucosal healing in Crohn's disease in the SONIC trial.* 2014. Vol 63. 89-95.
  54. Peyrin-Biroulet L, Reinisch W, Colombel JF, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Diamond R, Rutgeerts P, Tang LK, Cornillie FJ, Sandborn WJ. *Clinical disease activity, C-reactive protein normalisation and mucosal healing in Crohn's disease in the SONIC trial.* *Randomized Controlled Trial.* 2014. Vol 63. 88-95.
  55. Schnitzler F, Fidler H, Ferrante M, Noman M, Arijs I, Van Assche G, Hoffman I, Van Steen K, Vermeire S, Rutgeerts P. *Mucosal healing predicts long-term outcome of maintenance therapy with infliximab in Crohn's disease.* *Inflamm Bowel Dis.* 2009. Vol 15. 1295-301.
  56. ABBVIE. Carte de surveillance. [Internet]. [Consulté en décembre 2022]. Disponible sur <https://www.abbvie.fr/content/dam/abbvie-dotcom/fr/produits/humira/carte-de-surveillance/carte%20de%20surveillance%20HUMIRA%20pour%20adulte.pdf>
  57. Masson Elsevier. *Indications of the main monoclonal antibodies at the community pharmacy.* *J Control Release.* 2013. Vol 10. 87-95.
  58. CRAT. Centre de référence des agents tératogènes. [Internet]. [Consulté en novembre 2022]. Disponible sur <https://lecrat.fr/>
  59. Jason Kielly B, Pharm. D. Professeur adjoint, école de pharmacie, Université Memorial de Terre-Neuve. Pharmacien clinicien, Programme de santé

- rhumatologique, Eastern Health. Société.arthrite. 2013
60. Rickenbacher, P. *Insuffisance cardiaque : épidémiologie, pathophysiologie*. Swiss Medical Forum, 2001. Vol 3.
  61. Wendling D, combe B. *Prescrire et surveiller une biothérapie de la polyarthrite rhumatoïde en pratique courante. Biotherapies in RA : prescription and management in clinical practice*. La lettre du Rhumatologue. 2016. Vol 299.
  62. Salmon Dominique. *Les recommandations dans le traitement et la prévention de la tuberculose sous anti-TNF*. Groupe hospitalier COCHIN-SAINT VINCENT DE PAUL. 2004.
  63. Maniken H, Kautiainen H, Hannonen P, Sokka T. *Is DAS28 an appropriate tool to assess remission in rheumatoid arthritis?* Ann Rheum Dis. 2005. Vol 64. 1410-1413.
  64. F. Aubin. *Adalimumab*. Groupe de recherche sur le Psoriasis de la Société Française de Dermatologie. CHU de Besançon. 2019.
  65. V Goëb et al. *Conseils d'utilisation des traitements anti-TNF et recommandations nationales de bonne pratique labellisées par la Haute Autorité de Santé Française*. Revue du rhumatisme. 2013. 8-15.
  66. ABBVIE. "Modalité d'utilisation d'HUMIRA" [Internet]. [Consulté en décembre 2022]. Disponible sur <https://www.abbvie.fr/content/dam/abbvie-dotcom/fr/produits/humira/bon-usage-guide-autoinjection/Bon%20Usage%20-%20Guide%20auto-injection%20Humira%2040%20mg%20stylo%20-%202019.pdf>
  67. VIDAL. Humira. [Internet]. [Consulté en décembre 2022]. Disponible sur <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/humira-23865.html>
  68. HAS. Haute autorité de santé. Fiche d'information thérapeutique HUMIRA. [Internet]. [Consulté en décembre 2022]. Disponible sur [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-01/humira\\_fit\\_14122012.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-01/humira_fit_14122012.pdf)
  69. ABBVIE. Humira. [Internet]. [Consulté en décembre 2022]. Disponible sur <https://www.humiraconnect.com/about>
  70. Burmester GR, Mease P, Dijkmans BAC, et al. *Innocuité de l'Adalimumab et taux de mortalité des essais cliniques mondiaux de six maladies inflammatoires à médiation immunitaire*. Ann Rheum Dis. 2009. Vol 68. 1863-1869.
  71. Burmester GR, Gordon KB, Rosenbaum JT, et al. *Innocuité à long terme de l'adalimumab chez 29 967 patients adultes issus d'essais cliniques mondiaux portant sur plusieurs indications : une analyse mise à jour*. Adv Ther. 2020. Vol 37. 364-380.
  72. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, et al. *L'étude PREMIER: un essai clinique multicentrique, randomisé, en double aveugle de la thérapie combinée avec l'adalimumab plus le méthotrexate par rapport au méthotrexate seul ou à l'adalimumab seul chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde précoce et agressive qui n'avaient pas reçu de traitement antérieur par méthotrexate*. 2006.

73. HAS. Haute autorité de santé. *Avis de la commission de la transparence*. [Internet]. [Consulté en décembre 2022]. Disponible sur [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-05/humira\\_-\\_ct7304.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-05/humira_-_ct7304.pdf)
74. ANSM. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Liste des médicaments biosimilaires d'Humira®. [Internet]. [Consulté en mai 2023]. Disponible sur [https://archiveansm.integra.fr/Activites/Medicaments-biosimilaires/Les-medicaments-biosimilaires/\(offset\)/0](https://archiveansm.integra.fr/Activites/Medicaments-biosimilaires/Les-medicaments-biosimilaires/(offset)/0)
75. Legifrance. Arrêté du 31 janvier 2019. [Internet]. [Consulté en mai 2022]. Disponible sur <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000038103826>
76. Sante.gouv.fr. *Accord cadre du 05/03/2021 entre le Comité économique des produits de santé et les entreprises du médicament*. [Internet]. [Consulté en mai 2022]. Disponible sur [https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/accord\\_cadre\\_21-24\\_signe.pdf](https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/accord_cadre_21-24_signe.pdf)
77. HAS. Haute autorité de santé. *Éducation thérapeutique du patient. Définition, finalités et organisation*. 2007.
78. Article 84 de la loi HPST. [Internet]. [Consulté en février 2022]. Disponible sur [https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/article\\_jo/JORFARTI000020879791#:~:text=%2DL%27éducation%20thérapeutique%20s%27,améliorant%20sa%20qualité%20de%20vie](https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/article_jo/JORFARTI000020879791#:~:text=%2DL%27éducation%20thérapeutique%20s%27,améliorant%20sa%20qualité%20de%20vie)
79. OMS. Organisation Mondiale de la Santé. [Internet]. [Consulté en février 2022]. Disponible sur <https://www.who.int/fr/news/item/09-12-2020-who-reveals-leading-causes-of-death-and-disability-worldwide-2000-2019>
80. Yves MICHIEL, François PILLON. *L'accompagnement du patient atteint de polyarthrite rhumatoïde à l'officine*. 2013. Vol 52. 14-17
81. Fevre C. *Le rôle du pharmacien d'officine dans l'offre de soins de premier recours*. Université Paul Cezanne Aix-Marseille III Faculté de droit et de sciences politiques. 2012.
82. AMELI. *Evaluation de l'observance d'un traitement médicamenteux*. [Internet]. [Consulté en Décembre 2022]. Disponible sur [https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/5074/document/evaluation-observance-traitement\\_assurance-maladie.pdf](https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/5074/document/evaluation-observance-traitement_assurance-maladie.pdf)
83. Lager G, Giordan A, Chambouleyron M, Lasserre Moutet A, Golay A. *L'éducation thérapeutique. Partie 2 : Mise en pratique des modèles en 5 dimensions*. Médecine. 2008. Vol 4. 269-273.
84. ABBVIE. Monographie HUMIRA – Révision 2021. [Internet]. [Consulté en décembre 2022]. Disponible sur [https://www.abbvie.ca/content/dam/abbvie-dotcom/ca/fr/documents/products/HUMIRA\\_PM\\_FR.pdf](https://www.abbvie.ca/content/dam/abbvie-dotcom/ca/fr/documents/products/HUMIRA_PM_FR.pdf)
85. Meddispar. Médicaments à dispensation particulière à l'officine. [Internet]. [Consulté en Décembre 2022]. Disponible sur <https://www.meddispar.fr/Medicaments-d-exception/Criteres#nav-buttons>
86. Wall R, Ross RP, Fitzgerald GF et al. *Fatty acids from fish: the anti-inflammatory potential of long-chain omega-3 fatty acids*. Nutrition reviews. 2010. Vol 68. 280-289.

87. Lorente-Cebrián S, Costa AGV, Navas-Carretero S, Zabala M, Laiglesia LM, Martínez JA, et al. *An update on the role of omega-3 fatty acids on inflammatory and degenerative diseases*. J Physiol Biochem. 2015. Vol 71. 341-349.
88. Hagen KB, Byfuglien MG, Falzon L et al. *Dietary interventions for rheumatoid arthritis*. Cochrane Database Syst Rev. 2009. Vol 21.
89. Solau-gervais E. *Enquête sur les pratiques alimentaires dans la polyarthrite rhumatoïde: étude de 112 patients*. Revue du rhumatisme et des maladies ostéo-articulaires. 2010. 1-3.
90. Seignalet J, Pauthe C, Reynier J et al. *Preliminary results of a wheat-free and milk-free diet in rheumatoid arthritis*. Presse Medecine. 1989. Vol 25. 1931-1932.
91. OMS. Organisation mondiale de la santé. "Activité physique". [Internet]. [Consulté en Février 2023]. Disponible sur <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/physical-activity>
92. Association Française des Polyarthritiques & des RIC. [Internet]. [Consulté en Décembre 2022]. Disponible sur <http://polyarthrite.tv/prog/programme.html>
93. Mohammed Ait Moussa, Iman Akhrif, Khalid El Youbi, Sara Skalli, Hind Balkhadir, Samia Karkouri. *Physiothérapie antalgique dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde*. Unité de Médecine physique et de réadaptation, Hôpital El Ayachi, Maroc. 2016. Vol 56. 3-10.
94. Bien connaître HUMIRA® pour mieux vivre son traitement. [Internet]. [Consulté en Février 2023]. Disponible sur [https://polyarthrite-andar.com/IMG/pdf/a4\\_notice\\_humira\\_ok-2-2.pdf](https://polyarthrite-andar.com/IMG/pdf/a4_notice_humira_ok-2-2.pdf) ANDAR. 2013.
95. Virginie Pannérec, Sylvain Catros, Jean-Christophe Fricain. *Évaluation du rapport bénéfice-risque de la suspension des anti-TNF alpha en chirurgie orale*. Med Buccale Chir Buccale. 2014. Vol 20. 89-97.
96. OMEDIT. "L'essentiel sur l'adalimumab - Anti-TNF alpha". [Internet]. [Consulté en Février 2023]. Disponible sur <https://www.omedit-idf.fr/wp-content/uploads/2019/10/Plaqueette-adalimumab-VD-102019-A4.pdf>
97. Base de données publique des médicaments. "Notice HUMIRA® 80 mg, solution injectable en stylo pré rempli". [Internet]. [Consulté en Décembre 2022]. Disponible sur <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=65325739>
98. Conseil national de l'ordre des médecins. *Information du patient*. [Internet]. [Consulté en Février 2023]. Disponible sur <https://www.conseil-national.medecin.fr/code-deontologie/devoirs-patients-art-32-55/article-35-information-patient>

Université de Lille  
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2023/2024

**Nom :** Grabiec  
**Prénom :** Alice

**Titre de la thèse :** HUMIRA® dans la prise en charge de la Polyarthrite Rhumatoïde

**Mots-clés :** Polyarthrite rhumatoïde – Adalimumab - HUMIRA® - biomédicament – auto-injection - observance – communication - plaquette

---

**Résumé :**

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie auto-immune, inflammatoire, chronique se manifestant par des douleurs, une raideur et un gonflement des articulations. La prise en charge thérapeutique de la maladie distingue les médicaments destinés à soulager les symptômes et les traitements de fond visant à ralentir la progression de la maladie. Adalimumab, apparu sur le marché sous le nom de HUMIRA® en 2002, est un biomédicament utilisé pour traiter la polyarthrite rhumatoïde. Son objectif est de réduire l'inflammation, soulager les symptômes et ralentir la progression de la maladie. Ce nouvel anticorps monoclonal peut s'utiliser en auto-injection à domicile, mais cela nécessite une certaine observance de la part des patients ainsi qu'une communication appropriée et claire en amont de la part du pharmacien. Afin de faciliter la délivrance du médicament et de garantir une utilisation optimale d'HUMIRA® à la maison, j'ai envisagé la création d'une plaquette informative. Ce document est un résumé clair et compréhensible, regroupant les informations essentielles à ne pas négliger.

---

**Membres du jury :**

**Président :** Mr Emmanuel Hermann, Professeur des universités à la faculté pharmaceutiques et biologiques de Lille

**Directeur, conseiller de thèse :** Mr Christophe Carnoy, Professeur des universités à la faculté pharmaceutiques et biologiques de Lille

**Membre extérieur :** Mr Christophe Urbaniak, Docteur en pharmacie d'officine, Pharmacie de Bruay sur Escaut et Mlle Johanna Sferrazza, Docteur en pharmacie d'officine.