

M. Le Maître 2016

DPC Médicaments majeurs



Les règles de prescription des médicaments majeurs en dermatologie

Michel Le Maître

M. Le Maître 2016

DPC Médicaments majeurs



Traitements systémiques du Psoriasis

Méthotrexate
Biothérapies

M. Le Maître 2016

DPC Médicaments majeurs

Champ d'utilisation des traitements systémiques : le Psoriasis modéré à sévère

M. Le Maître 2016

DPC Médicaments majeurs

Comment définir les Psoriasis modérés à sévères

→ Nécessite de connaître les outils de base d'évaluation de la sévérité

✓ Scores de sévérité clinique

- BSA (échelle simple)
- PASI

✓ Retentissement sur la qualité de vie

- DLQI

RAPPEL

BSA (Body Surface Area)
Se calcule par la Règle des 9
Adulte

Si des lésions sont constituées de multiples petites plaques sur une région donnée, on tient compte de la surface de la totalité de la région

MLM

RAPPEL

PASI

Prend en compte :

- ☐ **La surface cutanée atteinte**
 - ✓ Division en 4 régions : Tête, Mbre sup, Tronc, Mbre inf
 - ✓ Dans chaque région, surface cotée de 0 à 6

10%	29%	49%	69%	89%	100%
1	2	3	4	5	6

☐ Chaque zone est cotée pour les **signes clinique** de 0 à 4

PASI : calcul de la surface

Erythème Infiltration Desquamation

Dans la formule finale un coefficient de pondération tient compte de l'importance respective des surfaces de chaque zone

- ✓ H : 0,1
- ✓ U : 0,2
- ✓ T : 0,3
- ✓ L : 0,4

Le score calculé est compris entre 0 et 72

RAPPEL

Les Questionnaires Qualité de Vie

- ☐ Standardisés et validés
- ☐ Remplis par le patient
- ☐ Plusieurs dimensions de mesure
 - ✓ Physique (autonomie, capacité physique, capacité à réaliser tâches quotidiennes)
 - ✓ Psychologique (émotivité, anxiété, dépression, bien-être)
 - ✓ Sociale (rapport à environnement familial, amical, professionnel, loisirs..)
 - ✓ Somatique (symptômes liés à maladie et traitement)
 - ✓ Autres (douleur, sommeil, alimentation, sexualité)

		Enormément Beaucoup Un peu Pas du tout		
1	Au cours des 7 derniers jours, votre peau vous a-t-elle démangé , fait souffrir ou brûlé ?	Enormément Beaucoup Un peu Pas du tout		
2	Au cours des 7 derniers jours, vous êtes-vous senti gêné(e) ou complexé(e) par votre problème de peau ?	Enormément Beaucoup Un peu Pas du tout		
3	Au cours des 7 derniers jours, votre problème de peau vous a-t-il gêné(e) pour faire courses , vous occuper de votre maison ou pour jardiner ?	Enormément Beaucoup Un peu Pas du tout		
4	Au cours des 7 derniers jours, votre problème de peau vous a-t-il influencé(e) dans le choix des vêtements que vous portiez ?	Beaucoup Un peu Pas du tout		
5	Au cours des 7 derniers jours, votre problème de peau a-t-il affecté(e) vos activités avec les autres ou vos loisirs ?	Enormément Beaucoup Un peu Pas du tout		Non concerné
6	Au cours des 7 derniers jours, avez-vous eu du mal à faire du sport à cause de votre problème de peau ?	Enormément Beaucoup Un peu Pas du tout		Non concerné
7	Au cours des 7 derniers jours, votre problème de peau vous a-t-il complètement empêché(e) de travailler ou d' étudier ?	Oui Non		Non concerné
8	Si la réponse est « non » : au cours des 7 derniers jours, votre problème de peau vous a-t-il gêné(e) dans votre travail ou vos études ?	Beaucoup Un peu Pas du tout		
9	Au cours des 7 derniers jours, votre problème de peau a-t-il rendu difficiles vos relations avec votre conjoint(e), vos amis proches ou votre famille ?	Enormément Beaucoup Un peu Pas du tout		Non concerné
10	Au cours des 7 derniers jours, votre problème de peau a-t-il rendu votre vie sexuelle difficile ?	Enormément Beaucoup Un peu Pas du tout		Non concerné
11	Au cours des 7 derniers jours, le traitement que vous utilisez pour votre peau a-t-il été un problème, par exemple en prenant trop de votre temps ou en salissant votre maison ?	Enormément Beaucoup Un peu Pas du tout		Non concerné

DLQI

Le plus utilisé

Définition du Psoriasis modéré à sévère

- ☐ **PASI > 10 BSA > 10 DLQI > 10**
- ☐ **MAIS passage de léger à sévère si**
 - ✓ Localisations spécifiques
 - zones visibles
 - organes génitaux,
 - ongles,
 - cuir chevelu,
 - paumes/plantes
 - ✓ Lésions résistantes aux traitements topiques
 - ✓ Prurit sévère



Mrowietz U *et al.* Arch Dermatol Res. 2011 Jan;303(1):1-10 .

Quand faut-il passer au traitement systémique?

- ❑ Si les traitements locaux sont, peu ou pas, efficaces, si la qualité de vie du patient s'altère (DLQI>10), si le patient se décourage
 - ✓ Le dermatologue ne doit pas se laisser aller à l'inertie thérapeutique et doit savoir proposer un traitement systémique

L'inertie thérapeutique est définie comme « un retard non justifié à l'initiation ou à l'intensification d'un traitement, alors que le diagnostic est correctement posé et que le risque encouru par le patient est connu du médecin »

Scheen A.J. A propos de l'inertie et de la non observance thérapeutiques *Rev Med Suisse* 2010 ; 6 : 1571-1572

Méthotrexate

Mode d'action

- ❑ Analogue de l'acide folique, inhibant par compétition la dihydrofolate réductase nécessaire pour la synthèse des acides nucléiques.
- ❑ Action
 - ✓ anti-proliférative,
 - ✓ anti-inflammatoire (chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles)
 - ✓ immunomodulatrice (lymphocytes T et cellules de Langerhans).
- ❑ Bonne biodisponibilité orale
 - ✓ absorption digestive variable au delà de 20 mg/semaine.
 - ✓ Elimination est à 85% rénale.

M. Le Maître 2016

DPC Médicaments majeurs



Toxicité hématologique

- ❑ Cytopénie
- ❑ Pancytopenie potentiellement mortelle.
 - ✓ Survenue précoce (réaction d'idiosyncrasie)
 - ✓ Plus tardive de 4 à 6 semaines après l'introduction, ou lors d'une augmentation des doses.
 - ✓ Rare en dehors de facteurs de risque
 - Insuffisance rénale, âge avancé, hypoalbuminémie, dénutrition.
 - Si absence de supplémentation en acide folique,
 - Interactions médicamenteuses)
 - Mauvaise compréhension de l'ordonnance (prise 1 fois par semaine)

M. Le Maître 2016

DPC Médicaments majeurs



Toxicité hépatique

M. Le Maître 2016
DPC Médicaments majeurs

- ❑ Fibrose à long terme: moins important que décrit autrefois
 - ✓ Attention aux facteurs de risque
 - Syndrome métabolique
 - Stéatose hépatique
 - Alcool.

Autres effets indésirables

M. Le Maître 2016
DPC Médicaments majeurs

- ❑ Cutanéomuqueux
 - ✓ Aphtes
 - ✓ Chute des cheveux, régressive à la baisse de la dose
 - ✓ Photosensibilisation
- ❑ Généraux (asthénie, baisse de la libido)
- ❑ Digestifs (douleurs abdominales, nausées) :
 - ✓ **Fréquent** (→ passage à forme injectable)
 - ✓ L'association à l'acide folique améliore
- ❑ Toxicité pulmonaire : exceptionnelle (immunoallergique)

Contre-indications du méthotrexate ⁽¹⁾

<i>Absolues</i>	<i>Relatives</i>
☐ Infections graves	☐ Maladie hépatique ou rénale
☐ Maladie hépatique sévère	☐ Sujet âgé
☐ Insuffisance rénale	☐ Antécédent d'hépatite
☐ Conception (homme et femme) / allaitement	☐ Manque d'observance
☐ Alcoolisme	☐ Désir de grossesse
☐ Immunodéficience	☐ Antécédent de cancer
☐ Fonction pulmonaire significativement réduite	

Vérifier l'absence d'incompatibilité médicamenteuse

M. Le Maître 2016
 DPC Médicaments majeurs

15
 (1) RCP Methotrexate Bellon®

Interactions médicamenteuses

- ☐ pouvant diminuer l'élimination rénale, la sécrétion tubulaire et/ou modifier liaison à l'albumine, (majoration du risque de pancytopenie)
 - ✓ probénécide,
 - ✓ cyclines,
 - ✓ pénicilline,
 - ✓ anti-inflammatoires non stéroïdiens,
 - ✓ aspirine au-delà de 500 mg par prise ou de 2 gr par jour
 - ✓ Bactrim® inhibition compétitive de l'excrétion urinaire du MTX.
- ☐ Risque plus grand si :
 - ✓ Dose de MTX est élevée
 - ✓ Clairance de la créatinine de base altérée (sujet âgé polymédicamenté)

M. Le Maître 2016
 DPC Médicaments majeurs

M. Le Maître 2016
DPC Médicaments majeurs

Bilan initial méthotrexate. Fiche de surveillance Groupe psoriasis ⁽¹⁾

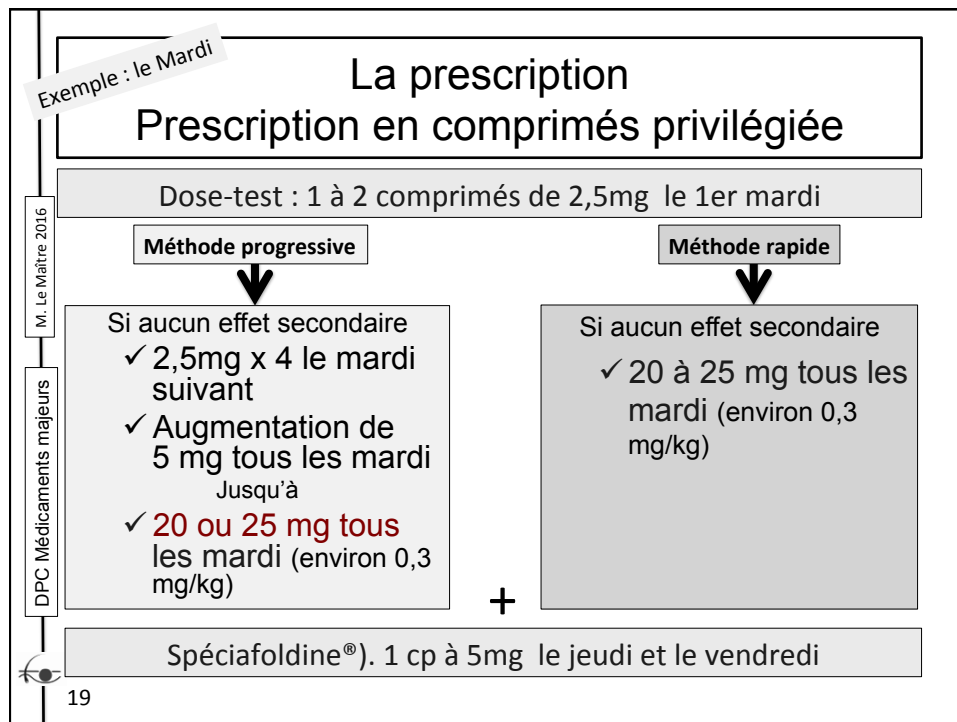
Bilan initial ¹
○ → Vérifier antécédents, prises médicamenteuses, calendrier vaccinal [¶]
○ → NFS plaquettes [¶]
○ → Transaminases, gGT, phosphatases alcalines [¶]
○ → Albuminémie [¶]
○ → Urée, créatinémie (calcul clairance) [¶]
○ → Sérologies Hépatites B et C, VIH [¶]
○ → bHCG (contraception obligatoire) [¶]
○ → Radiographie pulmonaire ¹

17 (1) Beylot-Barry M., Le Maître M. Annales Dermatol Venereol 2011;138:833-835.

M. Le Maître 2016
DPC Médicaments majeurs

Sous quelle forme?

Per Os	Injectable
NOVATREX 2,5 mg cp méthotrexate <i>Liste I - Remb 65%</i>	METOJECT 7,5 mg/0,15 ml sol inj en seringue préremplie méthotrexate sodique <i>Liste I - Remb 65%</i>
IMETH 10 mg cp séc méthotrexate <i>Liste I - Remb 65%</i>	METOJECT 10 mg/0,2 ml sol inj en seringue préremplie méthotrexate sodique <i>Liste I - Remb 65%</i>
	METOJECT 15 mg/0,3 ml sol inj en seringue préremplie méthotrexate sodique <i>Liste I - Remb 65%</i>
	METOJECT 20 mg/0,4 ml sol inj en seringue préremplie méthotrexate sodique <i>Liste I - Remb 65%</i>
	METOJECT 25 mg/0,5 ml sol inj en seringue préremplie méthotrexate sodique <i>Liste I - Remb 65%</i>
+ génériques...	



Suivi sous méthotrexate (1,2)

- ☐ Examen clinique
- ☐ Evaluation objective de la maladie (PASI,... atteinte articulaire)
- ☐ Evaluation de la qualité de vie (DLQI...)
- ☐ Vérification des traitements associés
- ☐ Procollagène III en début de traitement pour référence si le traitement est envisagé au long cours
- ☐ Rappel (3) : Grossesse et conception (homme) contre-indiquées sous méthotrexate et pendant au moins 3 mois après l'arrêt du méthotrexate

M. Le Maître 2016

DPC Médicaments majeurs

(1) RCP Methotrexate Bellon®
 (2) Beylot-Barry M., Le Maître M. Annales Dermatol Venereol 2011;138:833-835.
 (3) Centre de référence sur les agents tératogènes - www.lecrat.org

Suivi sous méthotrexate. Fiche de surveillance Groupe psoriasis ⁽¹⁾

Bilan de surveillance ¹²

- → NFS plaquettes [¶]
- → Transaminases, gGT [¶]
- → Urée, créatinémie [¶]
- → Albuminémie [¶]

1 fois / semaine le 1er mois puis 1 fois/mois puis tous les 3 mois (à réaliser au moins 5 jours après la dernière prise de MTX) [¶]

Si augmentation des transaminases < à 2 fois la normale : poursuivre le MTX et rapprocher les contrôles biologiques. [¶]

Si élévation entre 2 et 3 fois la normale : demander avis hépatologique. ¹²

21

(1) Beylot-Barry M., Le Maître M. Annales Dermatol Venerol 2011;138:833-835.

Selon la nouvelle recommandation européenne (2015)

Parameter*	Period in weeks/months			
	Pre-treatment	After first week	During first two months, 1x every 2 weeks	Thereafter, every 2-3 months
Blood count	x	x	x	x
Liver enzymes	x		x	x
Serum creatinine	x		x	x
Urine status	x		x	x
Pregnancy test (urine)	x			
HBV/HCV	x			
HIV	x			
Serum albumin**	x		x	x
PIIINP where available	x		Every 3 months***	

European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris
Update 2015 EDF in cooperation with EADV and IPC JEADV oct 2015

M. Le Maître 2016

DPC Médicaments majeurs



Faut-il arrêter un traitement par Méthotrexate si la tolérance est bonne? Surveillance

M. Le Maître 2016

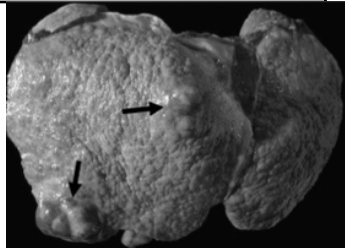
DPC Médicaments majeurs



Pourquoi arrêter?

☐ Parce qu'on craint une fibrose hépatique

- ✓ C'est le problème de la dose cumulée



- Parce que l'efficacité n'est plus suffisante
 - Soit par une diminution réelle de l'efficacité
 - Soit parce que le niveau d'exigence des patients est plus grand (« effet biothérapie »)

Quelle est la réalité du danger de dépasser une dose cumulée de MTX?

- ❑ Le danger identifié : fibrose hépatique et cirrhose
- ❑ Depuis le début de l'utilisation du MTX, de nombreuses études montrent que :
 - ✓ ce danger est considérablement moins élevé que ce qui avait été rapporté initialement
 - ✓ que la PBH n'est plus un moyen de surveillance ⁽¹⁾

Kalb RE, Strober B, Weinstein G, Lebwohl M. Methotrexate and psoriasis: 2009 National Psoriasis Foundation Consensus Conference. J Am Acad Dermatol. 2009 May;60(5):824-37

M. Le Maître 2016

DPC Médicaments majeurs



Quelle est la réalité du danger de dépasser une dose cumulée de MTX?

- ❑ Revue systématique (JEADV 2011) sur incidence de la fibrose sous méthotrexate dans la littérature
 - ✓ 7 articles retenus (Critère : biopsie avant MTX et au moins une biopsie pendant le traitement)
 - ✓ Conclusion « Extrême rareté de l'incidence de la fibrose hépatique : ne permet pas de quantifier le risque »
- ❑ Revue d'études observationnelles (Br J Dermatol. 2014)
 - ✓ Pas de relation claire entre dose cumulée et fibrose
 - ✓ Risque (poolé) de développer une fibrose hépatique 0.09 [95% CI -0.03 -0.20] (mais qualité études faible, et non prise en compte facteur de risque)

Montaudié H, & al. Methotrexate in psoriasis: a systematic review of treatment modalities, incidence, risk factors and monitoring of liver toxicity. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2011;25 Suppl 2:12-8.
 Maybury & al. Methotrexate and liver fibrosis in people with psoriasis: a systematic review of observational studies Br J Dermatol. 2014;171(1):17-29)

M. Le Maître 2016

DPC Médicaments majeurs



L'évolution des recommandations se fait vers un assouplissement (2)

- ❑ La Conférence de consensus américaine (1998) recommandait une biopsie hépatique (patient sans facteur de risque) à 1,5 g de dose cumulée (1)
- ❑ 11 ans plus tard : La Conférence de consensus américaine (2009) ne l'impose plus.
 - ✓ Elle fixe à 3,5-4g une éventuelle biopsie hépatique ou une suspension du traitement

1-Roenigk HH & al Methotrexate in psoriasis: consensus conference. J Am Acad Dermatol 1998;38:478-85.
 2-Kalb RE, Strober B, Weinstein G, Lebwohl M. Methotrexate and psoriasis: 2009 National Psoriasis Foundation Consensus Conference. J Am Acad Dermatol. 2009 May;60:824-37

MAIS :toutes les guidelines s'accordent sur une **vigilance particulière** chez les patients ayant des **facteurs de risque** (1) (2)

- Facteurs de risque (1) (3)
 - Consommation excessive d'alcool
 - Diabète
 - Obésité
 - ATCD d'hépatite
 - Maladie hépatique familiale
 - Médicaments hépatotoxiques
 - Hyperlipidémie



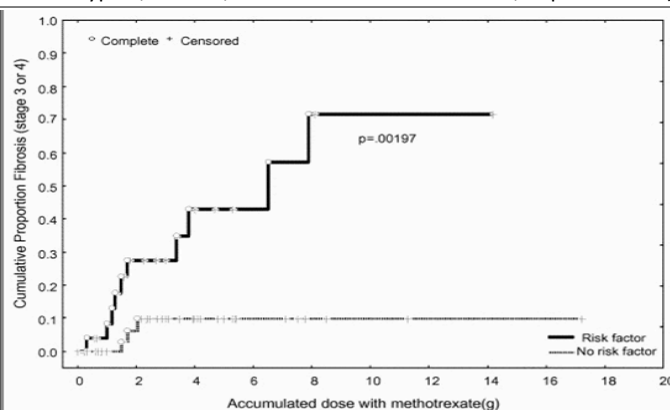
Il semble raisonnable chez ces patients à risque d'arrêter le traitement au delà d'une dose cumulée de 4 g.

S'il n'y a pas d'alternative (contreindication autre traitement) la PBH peut se discuter.

1-J. Barker,†, & al,†Assessment and management of methotrexate hepatotoxicity in psoriasis patients: report from a consensus conference to evaluate current practice and identify key questions toward optimizing methotrexate use in the clinic J EADV 2011, 25, 758–764
 2-Guidelines on the Use of Methotrexate in Psoriasis Acta Derm Venereol. 2010;101(7):600–613
 3-Kuitunen T et al. Scand J Rheumatol 2005;34:238. Rosenberg P et al J Hepatol 2007;46:1111-18.

Méthotrexate : Risque de fibrose chez les patients avec 1 facteur de risque*

*Diabète type 2, obésité, consommation élevée alcool, hépatite virale)



Rosenberg P et al J Hepatol 2007;46:1111-18.

Quelles sont les raisons rapportées par les patients pour arrêter leur traitement par MTX? (1)

- Etude sur 2 221 patients (1997–2007) dans le département de dermatologie de l'hôpital universitaire de Copenhague ⁽¹⁾
 - 156 patients ayant arrêté le MTX ont été interrogés sur les raisons de l'arrêt du traitement.
 - 35 effets secondaires hépatiques dont 5 fibroses et

Table I. Reasons for discontinuation of methotrexate (MTX) and the MTX treatment regimen. One (0.6%) was lost to follow-up

	n (%) [*]	Male sex n (%)	Discontinuation (age, years) Mean (range)	Oral route of administration n (%)	Folate supple- mentation n (%)	MTX dose at the end of the treatment (mg/week) Median (range)
All patients	156 (100)	94 (60.3)	53 (19–86)	142 (91.0)	94 (60.3)	12.5 (2.5–30.0)
Remission	37 (24)	18 (48.6)	59 (19–84)	36 (97.3)	20 (54.1)	7.5 (2.5–25.0)
Adverse liver reactions	35 (22)	20 (57.1)	56 (24–86)	31 (88.6)	21 (60.0)	10.0 (2.5–25.0)
Adverse gastrointestinal reactions	24 (15)	14 (58.3)	50 (19–84)	18 (75.0)	12 (50.0)	15.0 (7.5–30.0)
Other adverse reactions	30 (19)	20 (66.7)	55 (19–84)	28 (93.3)	22 (73.3)	12.5 (2.5–20.0)
Lack of clinical response	32 (21)	20 (62.5)	47 (19–82)	28 (87.5)	21 (65.6)	15.0 (5.0–25.0)
Non-drug-related reasons	26 (17)	18 (69.2)	45 (24–81)	25 (96.2)	13 (50.0)	14.0 (2.5–30.0)

^{*}Some patients reported more than one reason for discontinuation; thus, the accumulation of percentages exceeds 100%.

Quelles sont les raisons rapportées par les patients pour arrêter leur traitement par MTX? (2)

- ❑ En rhumatologie : Polyarthrite Rhumatoïde (PR) et Rhumatisme psoriasique (Rpso) : étude (rétrospective) sur une cohorte de 1257 patients

→ 260 (34 %) patients avec PR and 71 (36 %) patients avec Rpso ont arrêté leur trt, le plus souvent pour une intolérance gastro-intestinale

Nikiphorou E1, & al Indispensable or intolerable? Methotrexate in patients with rheumatoid and psoriatic arthritis: a retrospective review of discontinuation rates from a large UK cohort. Clin Rheumatol. 2014;33:609-14.

M. Le Maître 2016

DPC Médicaments majeurs



Et dans la vraie vie que se passe-t-il?

- Enquête par questionnaire du Psoriasis International Network*

481 dermatos

63 pays

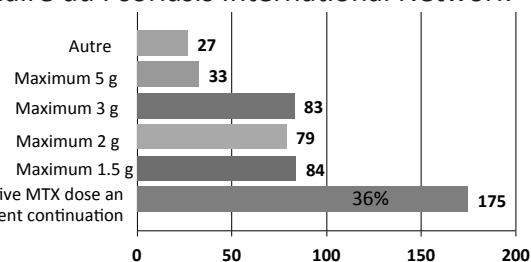
Expérimentés

Pratique très hétérogène

* Gyulai & al J Eur Acad Dermatol

Venerol. 2014

I do not consider cumulative MTX dose an important factor in treatment continuation



- Etude israélienne des facteurs associés à abandon du traitement

- Syndrome métabolique ($p = 0,033$)
- Voie d'administration intramusculaire d'injection ($p < 0,001$)
- Absence de supplémentation en acide folique ($p < 0,001$)

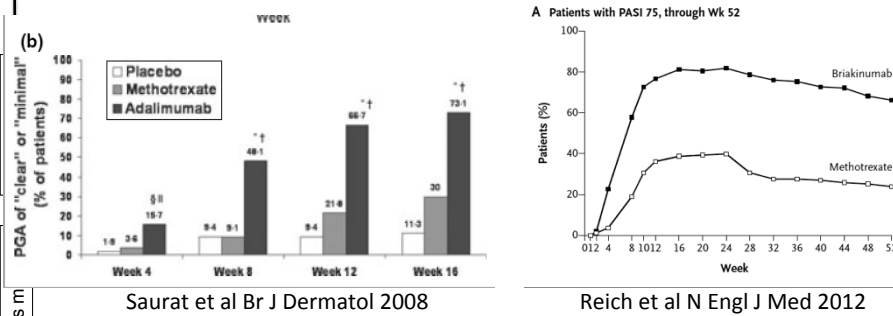
Shalom G & al Acta Derm Venerol. 2015;95:973-7. Factors Associated with Drug Survival of Methotrexate and Acitretin in Patients with Psoriasis.

M. Le Maître 2016

DPC Médicaments majeurs



La diminution de l'efficacité ou l'efficacité modérée : une bonne raison d'arrêter le traitement par méthotrexate



- Les patients connaissent aujourd'hui la supériorité des biothérapies en terme d'efficacité.
- Ce sont les patients eux-mêmes qui souhaitent le switch

Alors quand arrêter si la tolérance est bonne?

- ☐ Après 4g de doses cumulées (3 à 4 ans de traitement) quand les facteurs de risque font craindre une évolution vers la fibrose hépatique
 - ✓ La surveillance des patients à risque est difficile en pratique courante et mal codifiée
- ☐ Quand l'efficacité n'est plus au rendez-vous
 - ✓ Le psoriasis échappe petit à petit au traitement
 - ✓ Le DLQI s'élève
- ☐ Au final, seule une minorité de patients (pas de facteurs de risque, maintien du PASI-75) sont maintenus sous méthotrexate au long cours (20% environ)

Suivi sous méthotrexate dépistage de la fibrose hépatique (2)

- ❑ Guidelines, européennes de 2011, fiche pratique du Groupe psoriasis de la SFD (2) s'appuient :

- ✓ Sur surveillance des tests hépatiques,
- ✓ Elévation du Procollagen type III N-terminal peptide (PIIINP)* (1) seuls ou combinés à des tests morphologiques (fibroscan®)



Photo L. Lavoill Besançon

*Patient présentant un dosage anormal du PIIINP (>4.2 mcg/L à 3 dosages successifs sur une période de 12 mois)

1-3-Pathirana D, European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. J Eur Acad Dermatol Venereol 2009; 23(Suppl. 2): 1-70

2-Beylot-Barry M, Le Maitre M. [Methotrexate]. Ann Dermatol Venereol. 2011;138:833-5.

M. Le Maître 2016

DPC Médicaments majeurs



M. Le Maître 2016

DPC Médicaments majeurs



Biothérapies

M. Le Maître 2016

DPC Médicaments majeurs

Le rendez-vous à l' hôpital

M. Le Maître 2016

DPC Médicaments majeurs

Eliminer une contre-indication

- ☐ Foyer infectieux chronique, infection virale répliquative
- ☐ Tuberculose +++
- ☐ Insuffisance cardiaque
- ☐ Néoplasie / lymphome
- ☐ Maladie démyélinisante
- ☐ Maladie auto-immune évolutive
- ☐ Désir de grossesse / allaitement
- ☐ Hypersensibilité au produit

38

Eliminer une tuberculose active

- ☐ Toux ≥ 3 semaines
- ☐ Hémoptysie ou expectoration
- ☐ Douleurs thoraciques
- ☐ Fièvre
- ☐ Sueurs nocturnes
- ☐ Fatigue
- ☐ Anorexie
- ☐ Perte de poids $\geq 10\%$

M. Le Maître 2016

DPC Médicaments majeurs



(1) AFSSAPS. Recommandations nationales sur la prévention et prise en charge des tuberculoses survenant sous anti-TNF- α . Juillet 2005

39

Evaluation du risque de tuberculose latente

- ☐ Interrogatoire orienté
 - ✓ BCG, IDR
 - ✓ Exposition (Afrique, Amérique centrale et du sud, ex-URSS, Asie sauf Japon)
 - ✓ ATCD personnels et familiaux
 - ✓ Traitement anti-tuberculeux antérieur (avant 1970 ou n'ayant pas eu un traitement)
 - ✓ ≥ 6 mois avec ≥ 2 mois d'association rifampicine et pyrazinamide)
- ☐ Radiographie pulmonaire systématique
- ☐ Si besoin TDM + avis spécialisé
- ☐ IDR tuberculine 5UI (tubertest®) ou QUANTIFERON
- ☐ Examen clinique



M. Le Maître 2016

DPC Médicaments majeurs



(1) AFSSAPS. Recommandations nationales sur la prévention et la prise en charge des tuberculoses sous anti-TNF- α (www.afssaps.sante.fr)

40

Rechercher les facteurs de risque d'activation d'une tuberculose latente

- ☐ Être né ou avoir vécu dans des régions où la tuberculose est endémique
- ☐ Contact récent avec des personnes atteintes de tuberculose active
- ☐ Personnes travaillant ou vivant en milieu confiné à risque
- ☐ Personnel de laboratoire de mycobactériologie
- ☐ Enfant ou adolescent exposé à des adultes à haut risque
- ☐ Immunosuppression due à un traitement
- ☐ Usage de drogues
- ☐ Diabète
- ☐ Silicose
- ☐ Greffe d'organe
- ☐ Insuffisance rénale chronique
- ☐ Gastrectomie ou bypass jéjuno-iléal
- ☐ Cancer ORL, leucémie, lymphome
- ☐ Immunosuppression

*ITL : Infection tuberculeuse latente

(1) AFSSAPS. Recommandations nationales : prévention et prise en charge des tuberculoses survenant sous anti-TNFα. Juillet 2005

(2) HAS. Test de détection de la production d'interféron gamma pour le diagnostic des infections tuberculeuses. Décembre 2006 Mazurek Gh *et al.* Updated guidelines for using IGRA to detect

41 Mycobacterium tuberculosis infection-United States 2010. MMWR Recomm Rep 2010;59(RR-5):1-25.

Quand traiter par anti-tuberculeux?

IDR	Quantiféron	Rx pulmonaire	Décision
< 5mm	négatif	normale	Pas de traitement
< 5mm	négatif	anormale	Traitement recommandé
< 5mm	positif	normale	Traitement recommandé
≥ 5mm	positif	anormale	Avis spécialisé

Comment traiter une tuberculose latente?

- ☐ **Rifampicine** 10 mg/kg/J + Isoniazide 4 mg/kg/J
- ou
- ☐ **Rifinah®** 2 comprimés/J x 3 mois

Si absence de contre indication hépatique.
Surveillance mensuelle des transaminases

(1) AFSSAPS. Recommandations nationales : prévention et prise en charge des tuberculoses survenant sous anti-TNFα. Juillet 2005

43

Les autres éléments du Bilan pré-thérapeutique

- ☐ Hémogramme
- ☐ Électrophorèse des protéines sériques
- ☐ Transaminases
- ☐ Sérologies hépatites B et C et, avec accord du patient, sérologie VIH
- ☐ Ac anti-nucléaires et, si positifs, Ac anti-ADN natifs

(1) Pham T, *et al.* Traitements anti-TNFα et suivi de la tolérance. Fiches pratiques élaborées par le Club Rhumatismes et Inflammations (CRI). Mise à jour décembre 2010. Rev Rhum. 2010;77(HS n°3):13-14.

(2) MA Richard Ann Derm Vénéréol 2011; 138:813-820.

44

Contrôle des vaccinations

❑ Systématiquement :

- ✓ Une **vaccination contre le pneumocoque**
 - Si non effectuée dans les 3 à 5 ans précédents
- ✓ Une **vaccination anti-grippale** saisonnière

M. Le Maître 2016

DPC Médicaments majeurs



Les Biothérapies

M. Le Maître 2016

DPC Médicaments majeurs



Les biothérapies

- ❑ Molécules destinées à bloquer la formation des lésions, en ciblant un stade précis du processus inflammatoire
- ❑ Fabriqué par biotechnologie
 - ✓ Gènes spécifiques, codant la molécule souhaitée, insérés dans des cellules.
 - ✓ Cultures cellulaires → protéine
 - ✓ Purification .
 - ✓ Processus très complexe
 - ✓ Molécule de grande taille, de structure complexe,

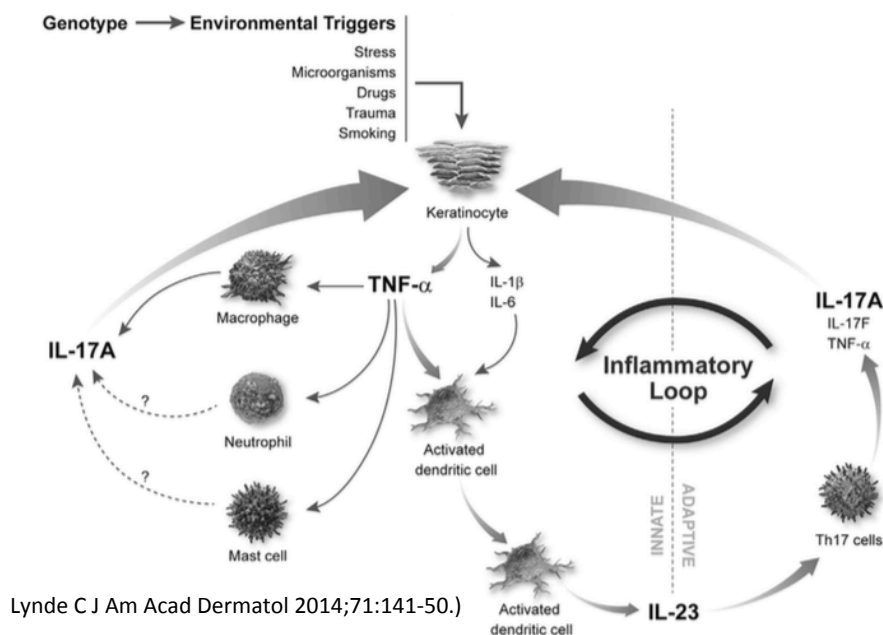


M. Le Maître 2016

DPC Médicaments majeurs



Mode d'action



Nomenclature

- ❑ -ximab = anticorps monoclonal chimérique
 - ✓ Infliximab : Remicade®. Anti TNF α
- ❑ -umab = anticorps monoclonal humain
 - ✓ Adalimumab : Humira® Anti TNF α
 - ✓ Ustekinumab : Stelara® Anti IL12/IL23
 - ✓ Secukinumab : Cosentix® Anti IL 17
- ❑ -cept = protéine de fusion récepteur-anticorps
 - ✓ Etanercept : Enbrel® Anti TNF α

M. Le Maître 2016

DPC Médicaments majeurs



M. Le Maître 2016

DPC Médicaments majeurs



M. Le Maître 2016
DPC Médicaments majeurs

Les Fiches de GrPSO

- ❑ Publiées par le Groupe de recherche français sur le psoriasis (2011)
- ❑ Une fiche pour chaque traitement avec un plan identique + une lettre d'information
- ❑ Qu'est-ce que l'ADA / l'INFL / l'ETN / l'UST?
 - ✓ Comment se déroule le traitement ?
 - ✓ Comment est pris en charge le traitement ?
 - ✓ Quels sont les bénéfices attendus du traitement ?
 - ✓ Durée du traitement
 - ✓ Le traitement peut-il présenter des effets indésirables ?
 - ✓ Autres précautions à prendre pendant le traitement

PSORIASIS
Lettre d'information pour le traitement du psoriasis par l'infliximab (Remicade®)
Information letter on treatment of psoriasis with infliximab (Remicade®)
Groupe de recherche sur le psoriasis de la Société française de dermatologie, mai 2011

PSORIASIS
Lettre d'information pour le traitement du psoriasis par l'adalimumab (Humira®)
Information letter on treatment of psoriasis with adalimumab (Humira®)
Groupe de recherche sur le psoriasis de la Société française de dermatologie, mai 2011

PSORIASIS
Lettre d'information pour le traitement du psoriasis par l'etanercept (Enbrel®)
Information letter on treatment of psoriasis with etanercept (Enbrel®)
Groupe de recherche sur le psoriasis de la Société française de dermatologie, mai 2011

PSORIASIS
Lettre d'information pour le traitement du psoriasis par l'ustekinumab (Stelara®)
Information letter on treatment of psoriasis with ustekinumab (Stelara®)
Groupe de recherche sur le psoriasis de la Société française de dermatologie, mai 2011

(1) Groupe de recherche sur le psoriasis de SFD Fiches patients Ann Derm Vénéréol 2011;138:857-875.

M. Le Maître 2016
DPC Médicaments majeurs

Les biothérapies du psoriasis

NOMS	ENBREL Etanercept (Wyeth)	REMICADE Infliximab (schering Pl)	HUMIRA Adalimumab (Abbott)	STELARA Ustekinumab (Janssen cilag)
	anti TNFalpha			
Indications	<i>Psoriasis en plaques modérés à sévères de l'adulte si échec, intolérance ou contre indication à 2 des ttt systémiques : ciclosporine, méthotrexate et photothérapie</i>			
	S C	I V perf	S C	S C
Modalités	50mg par semaine (en 1 ou 2 x)	5mg/kg J0, S2, S6 Puis toutes les 8 semaines	80mg J1 puis 40mg/ 2 semaines	45 mg S0 et S4 puis toutes les 12 semaines 90 mg si >100kg)
	Pas de durée limitée			
	Prescription Initiale hôpital	Traitement à usage Hospitalier	Prescription Initiale hôpital	Prescription Initiale hôpital

Bientôt : Sécukinumab = Cosentix® Anticorps monoclonal anti-interleukine **17 A**

Commission de transparence : Cosentix 150 mg Pso plaque de l'adulte

- SMR Important dans les formes chroniques sévères
- En cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance à au moins deux traitements systémiques conventionnels parmi le méthotrexate, l'acitrétine, la ciclosporine et la photothérapie.

Posologie Consentix®

- ☐ La dose recommandée 300 mg de sécukinumab, en injection sous-cutanée,
- ☐ Administrée aux semaines 0, 1, 2 et 3 en traitement d'initiation, puis tous les mois à partir de la 4^{ème} semaine
- ☐ en traitement d'entretien. Chaque dose de 300 mg est administrée en deux injections sous-cutanées de 150 mg.

Ref. RCP Consentix

M. Le Maître 2016

DPC Médicaments majeurs



Ordonnance

- ☐ Renouvellement possible en ville pendant un an, puis nouvelle consultation hospitalière
- ☐ Ordonnance d'exception

ORDONNANCE DE MÉDICAMENTS
OU DE PRODUIT ET/OU DE PRESTATION D'EXCEPTION
(art. R 163-3, 3ème alinéa et R 163-5 dernier alinéa du Code S.S.)
RENSEIGNEMENTS CONCERNANT L'ASSURÉ

N° 12708/01

NUMÉRO D'IMMATRICULATION []

NOM et Prénom []

ADRESSE []

SI LA PERSONNE RECEVANT LES SOINS N'EST PAS L'ASSURÉ(S)

NOM [] **Prénom** [] **Sexe** [] **Date de naissance** []

1 Informations patient
Nom, prénom, sexe, âge, taille et le poids si nécessaire

2 **A REMPLIR PAR LE PRESCRIPTEUR**

1 **Médicament prescrit**
Produit ou prestation prescrite []
S'il s'agit d'un médicament :
Présentation : forme, dosage, voie d'administration, posologie []
S'il s'agit d'un produit ou d'une prestation :
Présentation : nombre d'unités ou posologie []
Durée du traitement, le cas échéant []

2 **Si le patient est atteint d'une affection de longue durée, la prescription est-elle en rapport avec celle-ci ?** ☐ OUI ☐ NON

3 **Le prescripteur, Docteur** [] **Atteste que la prescription concerne le patient sus-**
qui est conforme aux indications et aux conditions de prescription et d'utilisation prévues par la fiche
d'information thérapeutique validée par la Haute Autorité de Santé.
S'il existe, le volet patient de cette fiche a été remis par mes soins à ce patient.

Le [] **à** []

Signature du praticien [] **3**

Qualification ou titre du prescripteur [] **Cachet**
ou identification
du praticien
ou du lieu de prescription
ou du lieu de soins

Date limite de la prescription [] **à** []

à la prescription initiale par le Dr. de santé

M. Le Maître 2016

DPC Médicaments majeurs



Les effets secondaires des biothérapies Infliximab

Infectieux	Cancers	Dysimmunitaires
- Tuberculose - Inf. Bactériennes (Notamment cutanées : furonculose, cellulite, érysipèle) - virales - fongiques et parasitaires peu fréquentes	Impact du traitement sur le risque de cancer non exclu, mais inconnu dans le cadre de registres post-AMM pour le psoriasis	- Effets immunoallergiques de survenue immédiate ou précoce après la perfusion (3 à 6 % des patients) : réactions d'hypersensibilité d'intensité variable chez 3 à 6 % des patients, pouvant aller jusqu'au choc et corrélées à la présence d'anticorps anti-infliximab [1]. - Plus différés : réactions cutanées - Rares lupus cutanés et/ou articulaires mais auto-immunité biologique fréquente - Hépatites - Rares cas d'atteintes démyélinisantes centrales



55

C. Goujon a, *, H. Bachelez b Ann Derm Vénéréol 2011; 842:844

Les effets secondaires des biothérapies Etanercept

Infectieux	Cancers	Dysimmunitaires
- Tuberculose - Inf. Bactériennes (Notamment cutanées : furonculose, cellulite érysipèle) - Voies aériennes plus rarement légionellose - Virales - Fongiques et parasitaires peu fréquentes	Impact du traitement sur le risque de cancer non exclu, mais inconnu dans le cadre de registres post-AMM pour le psoriasis	- Réactions au site d'injection (14–16 % des patients) à type de plaques érythémateuses et œdémateuses survenant dans les 48h après l'injection et régressant généralement en trois à cinq jours. - Plus différés : réactions cutanées - Rares lupus cutanés et/ou articulaires mais auto-immunité biologique fréquente - Hépatites - Rares cas d'atteintes démyélinisantes centrales



56

V. Descomps Ann Derm Vénéréol 2011; 138 : 845-47

Les effets secondaires des biothérapies Adalimumab

Infectieux	Cancers	Dysimmunitaires
• Tuberculose • Inf. Bactériennes (Notamment cutanées : furonculose, cellulite érysipèle) • Voies aériennes plus rarement légionellose • virales • fongiques et parasitaires peu fréquentes	Impact du traitement sur le risque de cancer non exclu, mais inconnu dans le cadre de registres post-AMM pour le psoriasis	• Réactions au site d'injection (14–16 % des patients) à type de plaques érythémateuses et œdémateuses survenant dans les 48h après l'injection et régressant généralement en trois à cinq jours. • Plus différés : réactions cutanées (1%) • Rares lupus cutanés et/ou articulaires mais auto-immunité biologique fréquente • Hépatites • Rares cas d'atteintes démyélinisantes centrales



57

Cf. Aubin H. Barthelemy Ann Derm Vénéréol 2011; 138 : 842:44

Les effets secondaires des biothérapies ustékinumab

Infectieux	Cancers	Dysimmunitaires
• Tuberculose (non retrouvé dans les études cliniques mais vigilance identique vs anti-TNF alpha) • Cellulites, diverticulites, ostéomyélites, infections virales, gastroentérites, pneumonies et infections des voies urinaires	• Impact du traitement sur le risque de cancer non exclu. • Pas de donnée actuelle de registres post-AMM	Réaction au point d'injection rares (0,1%) Rash et urticaire ont été observés chez < 2 % des patients.



58

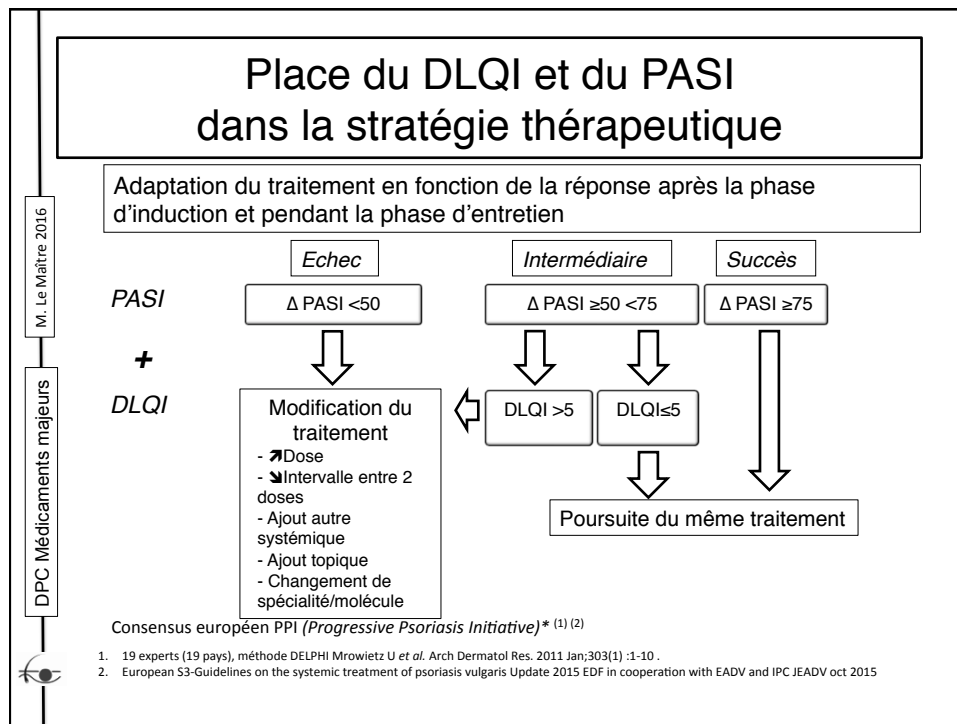
J.-P. Ortonne Ann Derm Vénéréol 2011; 138 : 848-50. RCP Ustékinumab

Les effets secondaires des biothérapies Secukinumab

- ☐ Les plus fréquemment rapportés
 - ✓ Infections des voies respiratoires hautes, légères ou modérées.
 - ✓ Infections cutané-muqueuses non graves à *Candida* rapportées
- ☐ Aucune augmentation de la sensibilité à la tuberculose dans les études : mais même vigilance qu'avec les autres biothérapies
- ☐ Une neutropénie (légère, transitoire et réversible).
- ☐ Urticaire Réaction anaphylactique au Cosentyx (1cas).
- ☐ Moins de 1 % des patients anticorps dirigés contre le sécukinumab sans association avec perte d'efficacité

HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

Cas clinique (suite) Le suivi en ville



Evaluer la tolérance et l'absence de signe clinique inquiétant

- ✓ Réaction au point d'injection
- ✓ Fièvre
- ✓ Signes d'infection (douleurs dentaires, toux, etc..)
- ✓ Adénopathies
- ✓ Signes orientant vers une néoplasie et/ou une hémopathie
- ✓ Signes d'insuffisance cardiaque
- ✓ **Examen cutané complet**

62

Fiches pratiques du CRI Revue du rhumatisme 2010; 77 HS n°3 13-189.

Rechercher des comorbidités

M. Le Maître 2016
DPC Médicaments majeurs

- ☐ Obésité
- ☐ HTA
- ☐ Tabagisme
- ☐ Atteinte articulaire
 - ✓ La présence d'articulations « gonflées » et douloureuses
 - ✓ douleurs (articulaires ou péri-articulaires) - enthésite
 - ✓ dérouillage matinal > 30 minutes

63

F. Aubin Ann Derm Vénéréol 2011; 138:851-853.

Vérifier l'état des vaccinations

M. Le Maître 2016
DPC Médicaments majeurs

- ☐ La vaccination contre le pneumocoque a-t-elle été réalisée?
- ☐ Vaccination anti-grippale à prévoir dès l'automne

64

Fiches pratiques du CRI Revue du rhumatisme 2010; 77 HS n°3 13-189.

Examens biologiques

Paramètres	Semaines			
	Avant traitement	4	12	Tous les 3 à 6 mois
NFS	x	x	x	x
Enzymes hépatiques	x	x	x	x
Créatinine	x	x	x	x
Examen d'urine	x	x	x	x
Test de grossesse	x			
CRP	x			
HBV/HCV	x			
HIV	x			

Not all tests may be necessary for all patients. Patient history, risk exposure and patient characteristics have to be taken into account. Further specific testing may be required according to clinical signs, risk, and exposure.

European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris
Update 2015 EDF in cooperation with EADV and IPC JEADV oct 2015

La surveillance des biothérapies

Rôle actif du patient

M. Le Maître 2016
DPC Médicaments majeurs

- ❑ Première consultation hospitalière: moment fort pour l'information du patient
 - ✓ Signes d'alerte d'un effet secondaire
 - ✓ Gestion des auto-injections
 - ✓ Remise des outils de l'auto-surveillance
- ❑ Consultations de suivi: consolidation de cette information



Apprentissage des bons gestes

M. Le Maître 2016
DPC Médicaments majeurs

- ❑ Etre attentif vis-à-vis des signes d'infection et diminuer leur risque de survenue :
 - ✓ Hygiène corporelle rigoureuse
 - ✓ Lavage régulier des mains
 - ✓ Bons gestes en cas de plaie cutanée
 - Nettoyage (à l'eau et au savon), désinfection
 - ✓ Bon geste avant l'injection :
 - Lavage des mains. Environnement propre
 - ✓ Bons gestes après l'injection :
 - Seringues dans les collecteurs



Fiches pratiques du CRI Revue du rhumatisme 2010; 77 HS n°3 13-189.

Les outils de l'auto-surveillance : le carnet de suivi

- ☐ Dates des injections réalisées
- ☐ Dates des prochaines injections
- ☐ Evènements survenus entre les consultations
- ☐ Symptômes liés, ou non, à la maladie
- ☐ Réactions allergiques, difficultés lors de l'injection
- ☐ Coordonnées des acteurs de la prise en charge



Rappel : en cas d'évènement indésirable le patient doit pouvoir joindre facilement un des acteurs de la prise en charge

M. Le Maître 2016
DPC Médicaments majeurs

Tuberculose

- ☐ Rigueur du dépistage initial d'une tuberculose latente → diminution du risque
- ☐ Cependant, le risque existe au cours du suivi d'une contamination par le BK
 - ✓ Les signes d'alerte
 - Asthénie, amaigrissement, fièvre, sueur
 - Toux, dyspnée, hémoptysie
 - Dans plus de la moitié des cas : tuberculose extra-pulmonaire
 - Rechercher des signes d'appel locaux
 - ✓ Rechercher une notion de contagie (entourage, voyage dans une zone d'endémie...)

M. Le Maître 2016
DPC Médicaments majeurs

Fiches pratiques du CRI Revue du rhumatisme 2010; 77 HS n°3 13-189.

Tuberculose

- ❑ Diagnostic : avis spécialisé
 - ✓ Poumon : repose sur la recherche de BK dans les crachats ou tubage, l'IDR/QUANTIFERON, la Rx pulmonaire/scanner thoracique
- ❑ En cas du tuberculose avérée
 - ✓ Arrêt des anti-TNFα
 - ✓ Quadrithérapie antituberculeuse en fonction des organes atteints, de 6 à 18 mois

M. Le Maître 2016

DPC Médicaments majeurs



Fiches pratiques du CRI Revue du rhumatisme 2010; 77 HS n°3 13-189.

Autres infections bactériennes

Les signes d'appel clinique d'une infection

- | | |
|-------------|--|
| ✓ Fièvre | ✓ Signes ORL |
| ✓ Frissons | ✓ Douleurs dentaires |
| ✓ Asthénie | ✓ Éruption cutanée |
| ✓ Toux | ✓ Brûlures mictionnelles |
| ✓ Dyspnée | ✓ Mono ou oligo-arthrite très fluxionnaire |
| ✓ Céphalées | |

M. Le Maître 2016

DPC Médicaments majeurs

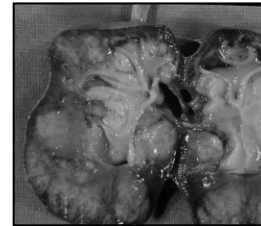


Fiches pratiques du CRI Revue du rhumatisme 2010; 77 HS n°3 13-189.

Autres infections bactériennes

☐ En fonction de la localisation du foyer infectieux

☐ Douleurs lombaires →
Pyélonéphrite
Spondylodiscite



☐ Douleurs abdominales :
Diverticulite →
Sigmoïdite
Péritonite
Cholécystite



Fiches pratiques du CRI Revue du rhumatisme 2010; 77 HS n°3 13-189.

Autres infections bactériennes

☐ En fonction de la localisation du foyer infectieux

☐ Toux, dyspnée : pneumopathies



Fiches pratiques du CRI Revue du rhumatisme 2010; 77 HS n°3 13-189.

Autres infections bactériennes

- ☐ Hyperleucocytose
- ☐ Majoration de la Protéine C Réactive (CRP)

L'absence de fièvre, d'élévation de la CRP
et d'hyperleucocytose est possible
et ne doit pas conduire à écarter l'hypothèse
d'une complication infectieuse

M. Le Maître 2016

DPC Médicaments majeurs



Fiches pratiques du CRI Revue du rhumatisme 2010; 77 HS n°3 13-189.

Infections bactériennes Conduite à tenir

- ☐ En cas de suspicion d'infection bactérienne ou d'infection opportuniste : arrêt du traitement biothérapique
- ☐ Signes infectieux généraux (fièvre élevée, frissons, état de choc) :
 - ✓ Hospitalisation d'urgence dans une unité spécialisée.
 - Mention du traitement par biothérapie

M. Le Maître 2016

DPC Médicaments majeurs



Fiches pratiques du CRI Revue du rhumatisme 2010; 77 HS n°3 13-189.

Infections bactériennes
Conduite à tenir

M. Le Maître 2016
DPC Médicaments majeurs

En l'absence de signes généraux d'urgence

- ☐ Prélèvements bactériologiques en fonction du contexte, avant toute antibiothérapie
- ☐ L'examen bactériologique doit tenir compte du terrain : cultures sur milieux usuels ou spécifiques pour BK
- ☐ Antibiothérapie débutée sans délai
- ☐ Choix de l'antibiotique : en fonction des points d'appel, des signes généraux, et des comorbidités

Fiches pratiques du CRI Revue du rhumatisme 2010; 77 HS n°3 13-189.

Infections bactériennes
Conduite à tenir

M. Le Maître 2016
DPC Médicaments majeurs

- ☐ Durée de l'antibiothérapie adaptée
 - ✓ À la situation clinique
 - ✓ À la localisation de l'infection
 - ✓ Au germe
- ☐ Elle sera au moins poursuivie jusqu'à correction complète de la symptomatologie

Les infections sévères sous traitement anti-TNFα doivent faire l'objet d'une déclaration de pharmaco-vigilance

Fiches pratiques du CRI Revue du rhumatisme 2010; 77 HS n°3 13-189.

Altération de l'état général

- ☐ Suspendre le traitement par biothérapie
- ☐ Faire les explorations à la recherche de
 - ✓ Maladie sérique, hypersensibilité aux agents biologiques
 - ✓ Infection
 - ✓ Lymphome, cancer
 - ✓ Hépatite (réactivation d'hépatite B ou C)

M. Le Maître 2016

DPC Médicaments majeurs



Fiches pratiques du CRI Revue du rhumatisme 2010; 77 HS n°3 13-189.

Infection et biothérapies Quand reprendre le traitement par biothérapie ?

- ☐ Après guérison complète
- ☐ Vérification de l'absence de réapparition des signes infectieux
- ☐ Après au moins 8 jours d'arrêt du traitement anti-infectieux
- ☐ Sous étroite surveillance

Réapparition rapide de la symptomatologie infectieuse :
arrêt définitif du traitement à discuter

M. Le Maître 2016

DPC Médicaments majeurs



Fiches pratiques du CRI Revue du rhumatisme 2010; 77 HS n°3 13-189.

Eruption cutanée

- ☐ Eruption eczématiforme, séborrhéique
- ☐ Eruption psoriasiforme paradoxale
- ☐ Vasculite
- ☐ Infection virale ou bactérienne

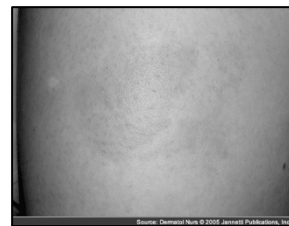


Eruption paradoxale à type de Psoriasis Pustuleux Palmo-Plantaire au cours d'un traitement par Anti-TNF α

Fiches pratiques du CRI Revue du rhumatisme 2010; 77 HS n°3 13-189.

Réactions au point d'injection

- ☐ Fréquence différente selon les produits : etanercept>adalimumab>ustekinumab
- ☐ Infliximab problème particulier des effets immunoallergiques de survenue immédiate ou précoce après la perfusion
- ☐ Prurit, douleur, rougeur, ecchymose, gonflement
- ☐ Moins fréquentes après un mois de traitement
- ☐ Durée moyenne de trois à cinq jours
- ☐ Ne contre-indiquent pas la poursuite du traitement



Conseil : réchauffement de 15 mn à température ambiante avant l'injection lente

Fiches pratiques du CRI Revue du rhumatisme 2010; 77 HS n°3 13-189.

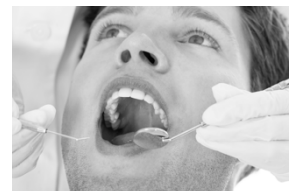
Conduite à tenir avec les anti-TNF α en cas de vaccination

- ❑ **Vaccins vivants**
 - « **inactivés** » **non contre-** indiqués sous anti-TNF α
 - ✓ Grippe (saisonnière et autre)
 - ✓ Hépatites A et B
 - ✓ Pentacoq
 - ✓ Méningocoque
 - ✓ Pneumocoque
 - ✓ Fièvre typhoïde
 - ✓ Polio par voie injectable
- ❑ **Vaccins vivants contre-** indiqués sous anti-TNF α
 - ✓ BCG
 - ✓ Rougeole-Oreillons-Rubéole (ROR)
 - ✓ Varicelle
 - ✓ Polio par voie buccale (situations épidémiques)
 - ✓ Fièvre jaune

Fiches pratiques du CRI Revue du rhumatisme 2010; 77 HS n°3 13-189.

Les questions que peuvent vous poser les patients

- ❑ **Voyages**
 - ✓ Respecter la chaîne du froid
 - ✓ Formellement contre-indiqué de se faire vacciner contre la fièvre jaune (obligatoire pour se rendre dans certains pays)
 - ✓ Préférable de réaliser la dernière injection juste avant le départ, la suivante dès le retour
- ❑ **Soins dentaires**
 - ✓ Soins usuels (caries, détartrage)
 - ✓ Soins à risque infectieux (extraction, granulome apical, abcès...)
 - ✓ Arrêt des anti-TNF α + antibioprophylaxie
 - ✓ Implants : pas d'arrêt, mais vigilance.



Fiches pratiques du CRI Revue du rhumatisme 2010; 77 HS n°3 13-189.

Les questions que peuvent vous poser les patients

- ❑ Intervention chirurgicale **programmée**
 - ✓ Tenir compte de la $\frac{1}{2}$ vie selon le risque septique

Risque septique per-opératoire :		Faible	Très élevé
Molécule	Demi-vie	2 demi-vies	5 demi-vies
Etanercept	(70h) :	10j ~ 2 sem	25j ~ 4 sem
Infliximab	(~10j) :	20j ~ 3 sem	50j ~ 8 sem
Adalimumab	(~15j) :	30j ~ 4 sem	75j ~ 10 sem
Ustékinumab	3 semaines	6 semaines	15 semaines
Cosentyx	4 semaines	8 semaines	20 semaines



- ❑ Intervention chirurgicale **en urgence** :
 - ✓ arrêt, surveillance++, Antibiotrophylaxie à discuter.



Fiches pratiques du CRI Revue du rhumatisme 2010; 77 HS n°3 13-189.

Grossesse et allaitement

- ❑ Pas de données chez la femme enceinte
- ❑ L'effet anti-TNF α pourrait affecter les réponses immunitaires normales du nouveau-né
- ❑ L'administration des anti-TNF α n'est pas recommandée pendant la grossesse
- ❑ Femmes en mesure de procréer
 - ✓ Conseiller une contraception efficace
 - ✓ A poursuivre au moins 5 à 6 mois après la dernière administration d'anti-TNF α
- ❑ Allaitement : pas pendant au moins 5 à 6 mois après la dernière administration, quelque soit la biothérapie (cette durée théorique d'arrêt ne repose sur aucune donnée réelle et reflète un «principe de précaution»)

Grossesse et allaitement

M. Le Maître 2016

DPC Médicaments majeurs

