



Université de Bourgogne
UFR des Sciences de Santé
Circonscription Médecine



ANNEE 2020

N°

**TRAÇABILITE DU BILAN PRE-BIOTHERAPIE ET DES VACCINATIONS APRES IMPLANTATION D'UN QUESTIONNAIRE
INFORMATISE. EVALUATION DES PRATIQUES PROFESSIONNELLES DANS LE SERVICE DE RHUMATOLOGIE DU CHU DE
DIJON.**

THESE
Présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 26 JUIN 2020

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

Par Marine VANTARD

Née le 31 mars 1993

A Chalon-sur-Saône

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à la disposition de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur.

Ceci implique une obligation de citation et de référencement dans la rédaction de vos travaux.

D'autre part, toutes contrefaçons, plagiat, reproductions illicites encourrent une poursuite pénale.

De juridiction constante, en s'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans son propre document, l'étudiant se rend coupable d'un délit de contrefaçon (au sens de l'article L.335.1 et suivants du code de la propriété intellectuelle). Ce délit est dès lors constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics.

ANNEE 2020

N°

**TRAÇABILITÉ DU BILAN PRE-BIOTHERAPIE ET DES VACCINATIONS APRES IMPLANTATION D'UN QUESTIONNAIRE
INFORMATISE. EVALUATION DES PRATIQUES PROFESSIONNELLES DANS LE SERVICE DE RHUMATOLOGIE DU CHU DE
DIJON.**

THESE
Présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 26 JUIN 2020

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

Par Marine VANTARD

Née le 31 mars 1993

A Chalon-sur-Saône

Année Universitaire 2019-2020
au 1^{er} Novembre 2019

Doyen :
Assesseurs :

M. Marc MAYNADIÉ
M. Pablo ORTEGA-DEBALLON
Mme Laurence DUVILLARD

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

			Discipline
M.	Sylvain	AUDIA	Médecine interne
M.	Marc	BARDOU	Pharmacologie clinique
M.	Jean-Noël	BASTIE	Hématologie - transfusion
M.	Emmanuel	BAULOT	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Yannick	BEJOT	Neurologie
Mme	Christine	BINQUET	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	Philippe	BONNIAUD	Pneumologie
M.	Alain	BONNIN	Parasitologie et mycologie
M.	Bernard	BONNOTTE	Immunologie
M.	Olivier	BOUCHOT	Chirurgie cardiovasculaire et thoracique
M.	Belaid	BOUHEMAD	Anesthésiologie - réanimation chirurgicale
M.	Alexis	BOZORG-GRAYELI	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	Alain	BRON	Ophthalmologie
M.	Laurent	BRONDEL	Physiologie
Mme	Mary	CALLANAN	Hématologie type biologique
M.	Patrick	CALLIER	Génétique
Mme	Catherine	CHAMARD-NEUWIRTH	Bactériologie - virologie; hygiène hospitalière
M.	Pierre-Emmanuel	CHARLES	Réanimation
M.	Jean-Christophe	CHAUVET-GELINIER	Psychiatrie d'adultes, Addictologie
M.	Nicolas	CHEYNEL	Anatomie
M.	Alexandre	COCHET	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Luc	CORMIER	Urologie
M.	Yves	COTTIN	Cardiologie
M.	Charles	COUTANT	Gynécologie-obstétrique
M.	Gilles	CREHANGE	Oncologie-radiothérapie
Mme	Catherine	CREUZOT-GARCHER	Ophthalmologie
M.	Frédéric	DALLE	Parasitologie et mycologie
M.	Alexis	DE ROUGEMONT	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
M.	Hervé	DEVILLIERS	Médecine interne
M.	Serge	DOUVIER	Gynécologie-obstétrique
Mme	Laurence	DUVILLARD	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Olivier	FACY	Chirurgie générale
Mme	Laurence	FAIVRE-OLIVIER	Génétique médicale
Mme	Patricia	FAUQUE	Biologie et Médecine du Développement
Mme	Irène	FRANCOIS-PURSSELL	Médecine légale et droit de la santé
M.	François	GHIRINGHELLI	Cancérologie
M.	Pierre Grégoire	GUINOT	Anesthésiologie – réanimation chirurgicale
M.	Frédéric	HUET	Pédiatrie
M.	Pierre	JOUANNY	Gériatrie
M.	Sylvain	LADOIRE	Histologie
M.	Gabriel	LAURENT	Cardiologie
M.	Côme	LEPAGE	Hépatogastroentérologie
M.	Romarc	LOFFROY	Radiologie et imagerie médicale
M.	Luc	LORGIS	Cardiologie

M.	Jean-Francis	MAILLEFERT	Rhumatologie
M.	Cyriaque Patrick	MANCKOUNDIA	Gériatrie
M.	Sylvain	MANFREDI	Hépatogastroentérologie
M.	Laurent	MARTIN	Anatomie et cytologie pathologiques
M.	David	MASSON	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Marc	MAYNADIÉ	Hématologie – transfusion
M.	Marco	MIDULLA	Radiologie et imagerie médicale
M.	Thibault	MOREAU	Neurologie
M.	Klaus Luc	MOURIER	Neurochirurgie
Mme	Christiane	MOUSSON	Néphrologie
M.	Paul	ORNETTI	Rhumatologie
M.	Pablo	ORTEGA-DEBALLON	Chirurgie Générale
M.	Pierre Benoit	PAGES	Chirurgie thoracique et vasculaire
M.	Jean-Michel	PETIT	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Christophe	PHILIPPE	Génétique
M.	Lionel	PIROTH	Maladies infectieuses
Mme	Catherine	QUANTIN	Biostatistiques, informatique médicale
M.	Jean-Pierre	QUENOT	Réanimation
M.	Patrick	RAY	Médecine d'urgence
M.	Patrick	RAT	Chirurgie générale
M.	Jean-Michel	REBIBOU	Néphrologie
M.	Frédéric	RICOLFI	Radiologie et imagerie médicale
M.	Paul	SAGOT	Gynécologie-obstétrique
M.	Maxime	SAMSON	Médecine interne
M.	Emmanuel	SAPIN	Chirurgie Infantile
M.	Emmanuel	SIMON	Gynécologie-obstétrique
M.	Éric	STEINMETZ	Chirurgie vasculaire
Mme	Christel	THAUVIN	Génétique
M.	Benoit	TROJAK	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
M.	Pierre	VABRES	Dermato-vénérologie
M.	Bruno	VERGÈS	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Narcisse	ZWETYENGA	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

PROFESSEURS EN SURNOMBRE

M.	Alain	BERNARD (surnombre jusqu'au 31/08/2021)	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M.	Bernard	BONIN (Surnombre jusqu'au 31/08/2020)	Psychiatrie d'adultes
M.	Jean-Marie	CASILLAS-GIL (Surnombre jusqu'au 31/08/2020)	Médecine physique et réadaptation
M.	Pascal	CHAVANET (Surnombre jusqu'au 31/08/2021)	Maladies infectieuses

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES MEDICALES

			Discipline Universitaire
M.	Jean-Louis	ALBERINI	Biophysiques et médecine nucléaire
Mme	Lucie	AMOUREUX BOYER	Bactériologie
Mme	Shaliha	BECHOUA	Biologie et médecine du développement
M.	Mathieu	BLOT	Maladies infectieuses
M.	Benjamin	BOUILLET	Endocrinologie
Mme	Marie-Claude	BRINDISI	Nutrition
Mme	Marie-Lorraine	CHRETIEN	Hématologie
Mme	Vanessa	COTTET	Nutrition
M.	Damien	DENIMAL	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Ségolène	GAMBERT-NICOT	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Marjolaine	GEORGES	Pneumologie
Mme	Françoise	GOIRAND	Pharmacologie fondamentale
M.	Charles	GUENANCIA	Physiologie
Mme	Agnès	JACQUIN	Physiologie
M.	Alain	LALANDE	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Louis	LEGRAND	Biostatistiques, informatique médicale
Mme	Stéphanie	LEMAIRE-EWING	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Pierre	MARTZ	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Alain	PUTOT	Gériatrie
M.	Paul-Mickaël	WALKER	Biophysique et médecine nucléaire

PROFESSEURS EMERITES

M.	Laurent	BEDENNE	(01/09/2017 au 31/08/2020)
M.	Jean-François	BESANCENOT	(01/09/2017 au 31/08/2020)
M.	François	BRUNOTTE	(01/09/2017 au 31/08/2020)
M.	Philippe	CAMUS	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	Jean	CUISENIER	(01/09/2018 au 31/08/2021)
M.	Jean-Pierre	DIDIER	(01/11/2018 au 31/10/2021)
Mme	Monique	DUMAS-MARION	(01/09/2018 au 31/08/2021)
M.	Claude	GIRARD	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	Maurice	GIROUD	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	Patrick	HILLON	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	François	MARTIN	(01/09/2018 au 31/08/2021)
M.	Henri-Jacques	SMOLIK	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	Pierre	TROUILLOUD	(01/09/2017 au 31/08/2020)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

M.	Jean-Noël	BEIS	Médecine Générale
----	-----------	-------------	-------------------

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme	Katia	MAZALOVIC	Médecine Générale
-----	-------	------------------	-------------------

PROFESSEURS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M.	Didier	CANNET	Médecine Générale
M.	François	MORLON	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M.	Clément	CHARRA	Médecine Générale
Mme	Anne	COMBERNOUX -WALDNER	Médecine Générale
M.	Benoit	DAUTRICHE	Médecine Générale
M.	Alexandre	DELESVAUX	Médecine Générale
M.	Rémi	DURAND	Médecine Générale
M.	Arnaud	GOUGET	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme	Lucie	BERNARD	Anglais
M.	Didier	CARNET	Anglais
Mme	Catherine	LEJEUNE	Pôle Epidémiologie
M.	Gaëtan	JEGO	Biologie Cellulaire

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mme	Marianne	ZELLER	Physiologie
-----	----------	---------------	-------------

PROFESSEURS AGREGES de L'ENSEIGNEMENT SECONDAIRE

Mme	Marceline	EVARD	Anglais
Mme	Lucie	MAILLARD	Anglais

PROFESSEURS CERTIFIES

Mme	Anaïs	CARNET	Anglais
M.	Philippe	DE LA GRANGE	Anglais
Mme	Virginie	ROUXEL	Anglais (Pharmacie)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

M.	Mathieu	BOULIN	Pharmacie clinique
M.	François	GIRODON	Sciences biologiques, fondamentales et cliniques
Mme	Evelyne	KOHLI	Immunologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

M.	Philippe	FAGNONI	Pharmacie clinique
M.	Frédéric	LIRUSSI	Toxicologie
M.	Marc	SAUTOUR	Botanique et cryptogamie
M.	Antonin	SCHMITT	Pharmacologie

L'UFR des Sciences de Santé de Dijon, Circonscription Médecine, déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

COMPOSITION DU JURY

Président :

Professeur Jean-Francis MAILLEFERT, président du jury, service de Rhumatologie CHU Dijon

Membres :

Professeur Paul ORNETTI, service de Rhumatologie CHU Dijon

Professeur Hervé DEVILLIERS, service de Médecine Interne CHU Dijon

Docteur Christine PIROTH, service de Rhumatologie CHU Dijon

Docteur Christine FAYOLLE, service de Rhumatologie CHU Dijon

SERMENT D'HIPPOCRATE

"Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque."

DEDICACES ET REMERCIEMENTS

Aux membres du jury,

A Monsieur le Professeur Maillefert, pour me faire l'honneur de présider cette thèse. Je vous remercie de m'avoir proposé ce sujet et de m'avoir encadrée pour mener à bien ce travail. Merci pour votre dévouement, votre implication dans la formation de vos internes et votre soutien. Je vous témoigne tout mon respect.

A Monsieur le Professeur Ornetti, pour me faire l'honneur de juger cette thèse. Merci pour la transmission de votre savoir et en particulier de l'échographie ostéo-articulaire. Merci pour votre pédagogie et votre investissement professionnel dans le cursus de vos externes et internes. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Devilliers, pour me faire l'honneur de juger cette thèse. Merci pour la transmission de tes connaissances durant ces 6 mois en médecine interne, et ce dans la bonne humeur. Merci de nous avoir accompagnés en tant qu'externes, avec dévouement, et notamment lors de la 6ème année. Je te présente tout mon respect.

A Madame le Docteur Piroth, pour me faire l'honneur de juger cette thèse. Merci de m'avoir donné cette envie de choisir la rhumatologie. Merci pour votre accompagnement et votre encadrement, toujours disponible, rigoureuse et bienveillante. Je vous présente tout mon respect.

A Madame le Docteur Fayolle, pour me faire l'honneur de juger cette thèse. Merci d'avoir initié l'idée de ce travail. Merci pour la transmission de ton savoir et tout particulièrement pour mon initiation aux infiltrations du hiatus. Merci pour ton sourire et ta disponibilité. Je te présente mon respect sincère.

A l'équipe informatique,

Et tout particulièrement à Madame Chevillon et Madame Renaudin, sans qui ce travail n'aurait pas été réalisable. Merci pour votre investissement.

Aux médecins que j'ai rencontrés,

Aux rhumatologues,

Au Docteur Arbault, pour le partage de tes connaissances et ta disponibilité.

Au Docteur Ramon, pour ton encadrement et le partage de tes connaissances, particulièrement en échographie.

Au Docteur Morel, pour ta bonne humeur et ta disponibilité.

Au Docteur Benguella, pour ta disponibilité, ton soutien et ton encadrement, tout particulièrement en échographie interventionnelle.

Au Docteur Bohm-Sigrand, pour ta gentillesse, la transmission de ton savoir et ta bienveillance.

Au Docteur Schmitt, pour ton dynamisme, ta disponibilité et l'ensemble de tes qualités humaines. Merci de m'avoir éveillée à la rhumatologie durant mon externat.

Au Docteur Fortunet, merci pour ta disponibilité, la transmission de ton savoir et particulièrement en imagerie ostéo-articulaire. Merci pour tes qualités humaines, qui ont fait de ce semestre en rhumatologie six mois extrêmement formateurs et agréables.

Au Docteur Chevillotte, pour ton accompagnement dans ma formation et ta gentillesse.

Au Docteur Richard, merci pour la transmission de vos connaissances et de votre approche clinique.

Aux gériatres,

Aux Docteurs Bouchoir, Lhabitant et Mignot, de m'avoir appris à être interne. Merci pour votre patience et votre enthousiasme.

Aux internistes,

Au Docteur Mouries-Martin, merci pour la transmission de tes connaissances (si nombreuses), ta disponibilité, ta gentillesse et ta bienveillance.

Au Docteur Bielefeld, au Docteur Turcu, au Docteur Muller et au Docteur Bouvet, merci pour votre accueil dans votre service, pour le partage de votre savoir.

Aux rééducateurs,

Au Docteur Gouteron, au Docteur Turlonias et au Docteur Obert, merci pour votre disponibilité, pour votre encadrement, votre bonne humeur et votre convivialité. Vous m'avez permis de m'éveiller à la rééducation et particulièrement à l'appareillage.

Aux équipes soignantes, aux kinésithérapeutes et aux secrétaires médicales, pour votre travail au quotidien, votre patience.

A mes co-internes,

De rhumatologie,

A Géraldine pour ta bonne humeur au quotidien et ton accent du sud, un vrai rayon de soleil !

A Ines, avec qui j'ai hâte de partager un semestre.

A Baptiste, avec qui j'aurai aimé en partager un.

A Marion, merci pour ton soutien et ton amitié.

A Diane, j'espère nous retrouver bientôt en terrasse.

A Eric, que je n'attends qu'à mieux connaître.

A Sarah, Emanuel et Coralie, j'ai hâte de pouvoir travailler avec vous.

De gériatrie,

A Lucie, pour tous ces fous-rires durant ce semestre ensemble. Je te souhaite plein de bonheur.

De médecine interne,

A Quentin, ma référence interniste. Tu m'as beaucoup appris et apporté, et ce toujours dans la bonne humeur ! Merci de me « culturer », j'ai bien besoin de toi !

A Anne Claire, merci pour ta gentillesse, tes valeurs professionnelles et surtout humaines, merci pour ton amitié dévouée et sincère. Tu me manques.

A Loick, merci pour ta gentillesse, ton dévouement auprès des patients et ton efficacité bluffante.

A Romain, semestre difficile mais qui nous a tous beaucoup unis. A très vite pour de nouvelles soirées.

De rééducation,

A Hugo, mon duo d'échographie et de rires. Merci pour ta bonne humeur constante, pour ton amitié. J'ai hâte de pouvoir à nouveau travailler avec toi.

A Emmanuelle et Jérôme, de m'avoir supportée pendant 7 mois, notamment durant la rédaction de cette thèse. D'avoir supporté mon côté ronchon et mes crises de rangements. Merci pour votre soutien et vos sourires.

Aux amis,

A Fanny, ma complice depuis le CP. Tu fais partie de ces amis qui deviennent famille. Tu as toujours été là pour moi, je ne te remercierai jamais assez. Merci pour ces voyages ensemble, ces fous-rires à en pleurer, ces souvenirs au bord de la piscine, ces chorégraphies et ces chansons d'un autre temps... La distance n'entache en rien notre amitié. J'ai hâte de te retrouver.

Aux « filles », la team « des vraies ». A Lara, connue il y a bien longtemps lors de séances de catéchisme ... heureusement que le gâteau de ta maman nous motivait ! Nous avons bien changé depuis mais notre passion pour la gastronomie (clairement la bonne bouffe et surtout le chocolat) est toujours intacte. A Fiona, merci de me faire l'honneur d'être le témoin de ton mariage. Tu es et resteras un soutien infailible tout au long de ma vie. A Clarisse, ton humour

et ton naturel nous charment ! Tu es un vrai rayon de soleil dans nos vies. A Blandine, merci pour ces années de colocation de palier, ton amitié sincère, ton soutien en toutes circonstances. Merci de m'avoir fait rire et d'avoir sécher mes larmes. Les filles, vous me manquez, et nos vacances ensemble sont une vraie bouffée d'oxygène. Ces années nous ont unies à jamais. Je vous aime.

A Camille T, Julie et Clémence, merci d'avoir fait de ces années difficiles des moments merveilleux à vos côtés.

A Alex et Mathilde, pour votre soutien sans faille. Merci de m'avoir accompagnée dans toutes les épreuves de ma vie depuis le collège. Notre amitié n'en est que plus forte. Petite pensée pour le déménagement, promis la prochaine fois je laisse les livres de côté. Je vous aime.

A Gauthier, merci pour ton humour et ton amitié depuis 15 ans.

A Camille I et Marie, merci pour votre bonne humeur et votre gentillesse. J'ai hâte de vous retrouver et de faire la fête comme il se doit.

A Céline, pour cette colocation de dingue. Tu es devenue en peu de temps une amie indispensable à ma vie. Ce n'est pas ma machine à laver et ta robe Sessùn qui diront le contraire, ni nos séances de films spéciales « ouin-ouin » que seules toi et moi apprécions.

A Adrien, merci de ton soutien et de ton amitié. Merci pour ces soirées apéros qui n'en finissent jamais. Je ne me lasserai jamais de te voir dans cette robe de chambre mythique!

A Ben, merci de nous accueillir chez toi, même quand tu préférerais lire tranquillement un one-piece plutôt que nous voir danser sur Beyoncé et Shakira ! J'espère que tu m'inviteras pour les prochaines saisons de l'ADP.

Aux amis du Lycée, Rémi, Emmy, Aurore, Coco, Gladys, Claire et Laurane, merci pour ces retrouvailles inattendues. Merci pour ces soirées faites de rires et de souvenirs.

A ma famille,

A mes parents, pour votre amour et votre soutien depuis toujours. C'est en grande partie grâce à vous que j'en suis là aujourd'hui. Vous m'avez comblée d'amour, vous avez su nous transmettre vos valeurs et créer cette famille unie, heureuse et rieuse. Maman, merci d'avoir participé au travail de relecture ! Je vous aime. Prenez soin de vous.

A mes frères et sœurs, Estelle ma deuxième maman, Damien mon frère taquin et Aurélie la sœur qui nous unit.

A Fabrice, Karine et Florent, vous m'avez vue grandir et vous m'avez accompagnée à chaque étape de ma vie. Merci de supporter une telle famille !

A mes neveux, Quentin, Pauline, Aurore, Élise, Raphaël, Mathias et Noah, vous êtes mes rayons de soleil. Je suis fière de vous.

A ma grand-mère Jeanne, merci pour ta gentillesse et ton amour.

A Roland et Cricri, je resterai toujours votre cocotte. Merci de m'avoir accompagnée durant toutes ces années.

A Tonton Marcel et Tatie Evelyne, merci pour ces voyages ensemble, pour ces repas remplis de rires et de complicité.

A Alain, Marie-Claude, Christian et Evelyne, merci pour votre soutien et vos attentions.

A mes cousines, Sandrine, Christelle et Elodie pour votre bonne humeur et votre gentillesse.

A ceux qui sont avec nous par la pensée.

A Morgan, merci pour ta douceur et ton soutien infailible. Tu es mon bonheur.

TABLE DES MATIERES

<i>LISTE DES ABREVIATIONS</i>	14
<i>INTRODUCTION</i>	15
<i>MATERIEL ET METHODES</i>	19
<i>RESULTATS</i>	23
1/ Analyse descriptive	23
2/ Comparaison avec les cohortes antérieures	29
<i>DISCUSSION</i>	33
<i>CONCLUSION</i>	39
<i>BIBLIOGRAPHIE</i>	40
<i>ANNEXES</i>	43
Annexe 1 : Fiche pratique du CRI « prise en charge pratique des patients sous abatacept »	43
Annexe 2 : Fiche pratique du CRI « Prise en charge pratique des patients sous anti-IL1 ».....	45
Annexe 3 : Fiche pratique du CRI « Traitement anti-TNF alpha et suivi de la tolérance ».....	51
Annexe 4 : Fiche pratique du CRI « Prise en charge des patients sous belimumab »	53
Annexe 5 : Fiche pratique du CRI « Prise en charge pratique des patients sous inhibiteurs de Janus Kinases »	55
Annexe 6 : Fiche pratique du CRI « Prise en charge pratique des patients sous rituximab »	58
Annexe 7 : Fiche pratique du CRI « Prise en charge pratique des patient sous tocilizumab ».....	60
Annexe 8 : Fiche pratique du CRI « Prise en charge pratique des patients sous ustekinumab » ..	63

LISTE DES ABREVIATIONS

ANA : anticorps anti-nucléaires

Anti CCP : anticorps anti-peptides citrullinés

bDMARDs : traitement de fond biologique

csDMARDs : traitement de fond conventionnel synthétique

ET : écart-type

FR : facteur rhumatoïde

HLA : antigènes des leucocytes humains

IDR : intra-Dermo Réaction

MICI : maladie inflammatoire chronique de l'intestin

MTX : méthotrexate

PR : polyarthrite rhumatoïde

SA : spondylarthrite ankylosante

SpA : spondyloarthrites

tsDMARDs : traitement de fond synthétique dirigé contre une cible particulière

VHB : Virus de l'Hépatite B

VHC : Virus de l'Hépatite C

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

INTRODUCTION

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est le rhumatisme inflammatoire chronique le plus fréquent de l'adulte, avec une prévalence de 0,5 à 1%. Elle débute en moyenne autour de 50 ans, mais peut survenir à tout âge. Il s'agit d'un rhumatisme inflammatoire chronique souvent associé à des lésions ou destructions articulaires pouvant être invalidantes. Sa physiopathologie est pour l'instant inconnue. L'origine de la maladie semble polyfactorielle : facteurs génétiques (certains HLA notamment DR1 et DR4, épitope partagé) [1], facteurs environnementaux (notamment tabac), sexe féminin, ...

Les spondyloarthrites (SpA) sont un groupe de rhumatismes inflammatoires de l'adulte, hétérogènes, partageant des signes cliniques et un terrain génétique commun (HLA B27). Leur prévalence est de 0,35% en France. La maladie peut débuter à tout âge (moyenne = 35 ans), et touche plus souvent l'homme que la femme (sex ratio de 1,5). Le groupe des SpA comprend les spondylarthrites ankylosantes (SA), le rhumatisme psoriasique, le SAPHO, les arthrites réactionnelles, les spondyloarthrites associées aux maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) et les spondyloarthrites indifférenciées. Les SpA peuvent aussi être classées selon leurs atteintes topographiques : formes axiale, arthritique, enthésitique ou mixte. Le pronostic fonctionnel est un enjeu majeur chez ces patients, dont l'évolution de la maladie peut conduire à l'ankylose, notamment vertébrale. [2]

La prise en charge des PR et des SpA a été métamorphosée par l'arrivée des biothérapies dans les années 2000. Il s'agit de médicaments ayant une action ciblée contre certaines cytokines pro-inflammatoires qui, avec un recul de maintenant 20 ans, ont prouvé leur efficacité sur le plan clinique, fonctionnel et structural [3][4]. La première biothérapie commercialisée en France a été un anti-TNF, l'infliximab, en 2001[5]. Par la suite, de nombreuses autres molécules sont venues s'ajouter à la panoplie thérapeutique :

- ◆ Les bDMARDs (biological Disease-Modifying AntiRheumaticDrugS):
 - anti TNF (indiqués en rhumatologie dans la PR et les SpA)
 - anti IL17 (indiqués en rhumatologie dans les SpA)

- anti IL12-23 (indiqués en rhumatologie dans certaines formes de SpA)
 - anti IL6 (indiqués dans la PR, certaines arthrites juvéniles, l'artérite à cellules géantes)
 - anti CD20 (indiqués dans la PR et certaines vascularites)
 - anti IL1 (indiqués dans la PR et certaines maladies auto-inflammatoires)
 - anti BlyS (indiqués dans le lupus)
 - anti CTLA-4 (indiqués dans la PR, certaines SpA et certaines arthrites juvéniles)
- ◆ Les tsDMARDS (targeted synthetic Disease-Modifying AntiRheumaticDrugS):
 - Anti JAK (indiqués dans la PR et, pour le tofacitinib, le rhumatisme psoriasique)
 - Anti PDE4 (indiqués dans les SpA)

L'indication de ces traitements est clairement définie par des recommandations nationales et européennes. L'EULAR (European League Against Rheumatism) recommande l'utilisation des biothérapies pour

- ◆ Les PR : [6]
 - En deuxième ligne si facteurs de mauvais pronostic, en cas d'échec d'un traitement de fond conventionnel (csDMARDS), notamment du méthotrexate (MTX)
 - En troisième ligne si pas de facteur de mauvais pronostic, en cas d'échec de deux csDMARDS (monothérapie ou en association).
- ◆ Les SpA :
 - En deuxième ligne pour les SpA de forme axiale ou enthésitique, si échec des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) [7],
 - En troisième ligne pour les SpA de forme arthritique, si échec des AINS puis des csDMARDS[8].

Le rapport bénéfice/risque des biothérapies est favorable lorsqu'elles sont utilisées selon ces recommandations. Leur effet indésirable majeur est le risque infectieux, notamment durant les 6 premiers mois de traitement [9]. En effet, ces traitements ont un effet sur l'inflammation via une diminution de l'activation du système immunitaire. D'autres effets secondaires sont possibles, avec certaines différences selon les cibles. Ainsi, les anti-TNF sont plus à risque de

réactivation de tuberculose[10], de psoriasis paradoxal, de phénomène d'auto immunité lupique (le plus souvent sans manifestation clinique) [11]. Les anti-IL-6 peuvent modifier le bilan lipidique, sans pour autant qu'un sur risque cardio vasculaire n'ait pu être démontré [12]. Il a été décrit un sur risque très faible de perforation digestive chez les patients sous anti JAK [13].

Compte tenu de ces effets secondaires potentiels, des recommandations françaises, établies par le CRI (Club Rhumatisme et Inflammation), ont été publiées pour chaque classe de biothérapie, et sont mises à jour régulièrement. Elles proposent des conduites à tenir devant diverses situations pratiques, dans l'objectif d'optimiser l'utilisation des biothérapies, de diminuer le risque d'effets secondaires, et d'améliorer la prise en charge de ces derniers. Ces fiches sont disponibles pour tous, sur internet <http://www.cri-net.com/fiches-pratiques-et-eSessions/dernieres-mises-a-jour>.

L'une de ces recommandations concerne le bilan à réaliser avant de débiter une biothérapie. Or, un travail évaluant le respect de cette recommandation, réalisé en 2018 dans le service de rhumatologie du CHU de Dijon par le Dr Fayolle, a montré que la traçabilité de ce bilan dans le dossier des patients n'était pas satisfaisante. Cette traçabilité était médiocre pour certains examens, notamment ceux dits « standards » (numération formule sanguine, bilan hépatique, créatininémie, électrophorèse des protéines plasmatiques), qui étaient tracés dans à peine plus d'un dossier sur deux. Elle était meilleure pour d'autres examens, notamment le dépistage de tuberculose latente, tout en restant perfectible (tracé dans 87% des cas) [14].

De la même façon, des recommandations existent également pour la vaccination des patients sous biothérapie. Ces recommandations, éditées en 2014 par le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP), proposent de réaliser la vaccination anti grippale de manière annuelle, et la vaccination anti pneumococcique selon le schéma vaccin polysaccharique 13 valences puis deux mois plus tard le vaccin polysaccharique non conjugué 23 valences (il n'y a actuellement pas de recommandation pour la revaccination ultérieure). Pour la vaccination contre la diphtérie, le tétanos et la polyomyélite (DTP), elle est recommandée tous les 10 ans chez le patient immunodéprimé versus tous les 20 ans dans la population générale. Enfin, la vaccination contre l'hépatite B est à réaliser selon les recommandations de la population générale, c'est à dire pour les populations à risque : professionnels de santé, voyageurs,

toxicomanes, partenaires sexuels multiples, sujets atteints d'hépatopathie chronique, entourage de sujet infecté. [15][16]

Plusieurs études ont montré l'intérêt de vacciner les patients sous biothérapie. Une étude de 2013 a quant à elle démontré que la réponse vaccinale était différente suivant la biothérapie utilisée. En effet, elle est moindre sous Abatacept et surtout sous Rituximab. D'où l'intérêt d'effectuer les vaccinations avant l'introduction d'une biothérapie. [17]

Un autre travail, réalisé lui aussi dans le service de rhumatologie du CHU de Dijon, par le Dr Dubief, a évalué la bonne réalisation et la traçabilité des vaccinations recommandées chez les patients sous biothérapie, et a donné lieu à des résultats très médiocres. Les traçabilités des vaccins contre la grippe, le DTP et le pneumocoque, étaient de respectivement 61,6, 42,0 et 83,9%. Le statut vaccinal était non à jour ou inconnu chez 38,4 % (DTP), 12,5 % (vaccin anti-pneumocoque), et 11,6 % (vaccin contre la grippe) des patients[18].

Il était donc nécessaire d'améliorer ces pratiques professionnelles insuffisantes. Nous avons été missionnés, dans le cadre de cette Thèse, pour mettre en place une action d'amélioration, puis évaluer son efficacité. Pour ce faire nous avons, avec le service informatique du CHU de Dijon, élaboré et implanté un questionnaire standardisé dans le logiciel informatisé patient DxCare. Ce questionnaire reprend l'ensemble des examens recommandés dans le cadre du bilan pré-biothérapie, ainsi que le statut vaccinal des patients. Il a été présenté aux prescripteurs, qui se sont engagés à le remplir chaque fois qu'ils/elles instaurent une biothérapie pour PR ou SpA, ou modifiaient la nature de la biothérapie pré-existante (« switch »).

Le présent document va présenter le questionnaire standardisé, décrire la méthodologie utilisée pour évaluer son efficacité, et enfin présenter et discuter les résultats de cette évaluation.

MATERIEL ET METHODES

Nous avons effectué une étude de cohorte, prospective, monocentrique, dans le service de rhumatologie du CHU de Dijon. Tous les patients vus en hospitalisation ou en consultation externe, ayant bénéficié de l'introduction d'une biothérapie, ou d'un switch de biothérapie entre le 15 mars 2019 et le 15 novembre 2019 ont été inclus.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- ◆ Patient majeur
- ◆ Patient atteint de PR, de SpA ou d'un autre rhumatisme inflammatoire chronique
- ◆ Introduction ou switch de biothérapie entre le 15 mars 2019 et le 15 novembre 2019
- ◆ Prescription de la biothérapie réalisée en consultation, hospitalisation de semaine, hospitalisation complète, ou hospitalisation de jour.

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- ◆ Patient mineur
- ◆ Switch pour un biosimilaire de la même molécule
- ◆ Introduction ou switch de la biothérapie en dehors du service de rhumatologie CHU de Dijon

Les patients potentiellement incluables ont été identifiés selon plusieurs méthodes :

- Via le prescripteur lui-même
- Via le secrétariat du service de rhumatologie, qui nous a fourni les courriers des patients dans lesquels il était stipulé « introduction » ou « switch de biothérapie »
- Via les internes du service lorsqu'ils avaient connaissance d'un patient hospitalisé chez qui on introduisait ou switchait une biothérapie
- Via la liste des patients sous biothérapie de chaque praticien hospitalier, qui a été vérifiée manuellement pour identifier les introductions ou switch de biothérapie
- Via l'outil informatique, permettant de retrouver l'ensemble des questionnaires pré-biothérapie remplis.

Le questionnaire du bilan pré-biothérapie a été créé avec l'équipe informatique du CHU de Dijon. Nous avons listé l'ensemble des examens à réaliser, d'après les recommandations du CRI (cf Annexe), en spécifiant les particularités pour certaines molécules. Ce questionnaire comporte deux pages (figure 1 et 2). Il est facilement accessible sur le dossier informatisé, facile à utiliser, rapide à remplir. Il est possible de commenter en texte libre chaque résultat. Nous avons également créé une partie du questionnaire pour la traçabilité vaccinale du patient.

The screenshot displays a medical software interface for a patient named "7617001592 - PATIENTESTDSIRZZZ RHUMATO - M - 42 ans". The patient's date of birth is 21/10/1977, and their weight is 65 kg. The questionnaire is titled "RHUMATOLOGIE - Bilan pré-Biothérapie".

The main content area is divided into several sections:

- Nature de la biothérapie:** A dropdown menu for selecting the type of biologic therapy.
- Date d'introduction:** A date selection field.
- Traitements antérieurs:** A dropdown menu for previous treatments.
- Bilan pré thérapeutique:** A section for pre-therapeutic assessment, including:
 - NFS:** Radio buttons for "Fat (dans les 3 mois précédents)" and "Non fat (dans les 3 mois précédents)".
 - BHC:** Radio buttons for "Fat (dans les 3 mois précédents)" and "Non fat (dans les 3 mois précédents)".
 - Créat-clearance:** Radio buttons for "Fat (dans les 3 mois précédents)" and "Non fat (dans les 3 mois précédents)".
- Bilan lipidique (si anti IL6, anti JAK):** Radio buttons for "Fat (dans les 3 mois précédents)" and "Non fat (dans les 3 mois précédents)".
- EPP plasmatique:** Radio buttons for "Fat (dans les 3 mois précédents)" and "Non fat (dans les 3 mois précédents)".
- Dosage pondéral des Ig (si anti CD20):** Radio buttons for "Fat (dans les 3 mois précédents)" and "Non fat (dans les 3 mois précédents)".
- Immunophénotypage lymphocytaire (Anti CD20):** Radio buttons for "Fat (dans les 3 mois précédents)" and "Non fat (dans les 3 mois précédents)".
- ANA (si anti TNF):** Radio buttons for "Fat (dans les 3 mois précédents)" and "Non fat (dans les 3 mois précédents)".
- Quantiféron:** Radio buttons for "Fat < 3 mois", "Fat entre 3 mois et 2 ans", and "Non fat".
- IDR:** Radio buttons for "Fat < 3 mois", "Fat entre 3 mois et 2 ans", and "Non fat".
- Sérologie VIH:** Radio buttons for "Fat (dans les 5 ans)" and "Non fat (dans les 5 ans)".

Each section includes a "Résultats:" field for the answer and a "Commentaires:" field for additional notes. The interface also features a navigation menu on the left with options like "Mon Patient", "Alertes", "Rendez-Vous", and "Prescriptions Médicales".

Figure 1. Questionnaire bilan pré-biothérapie, page 1 : capture d'écran

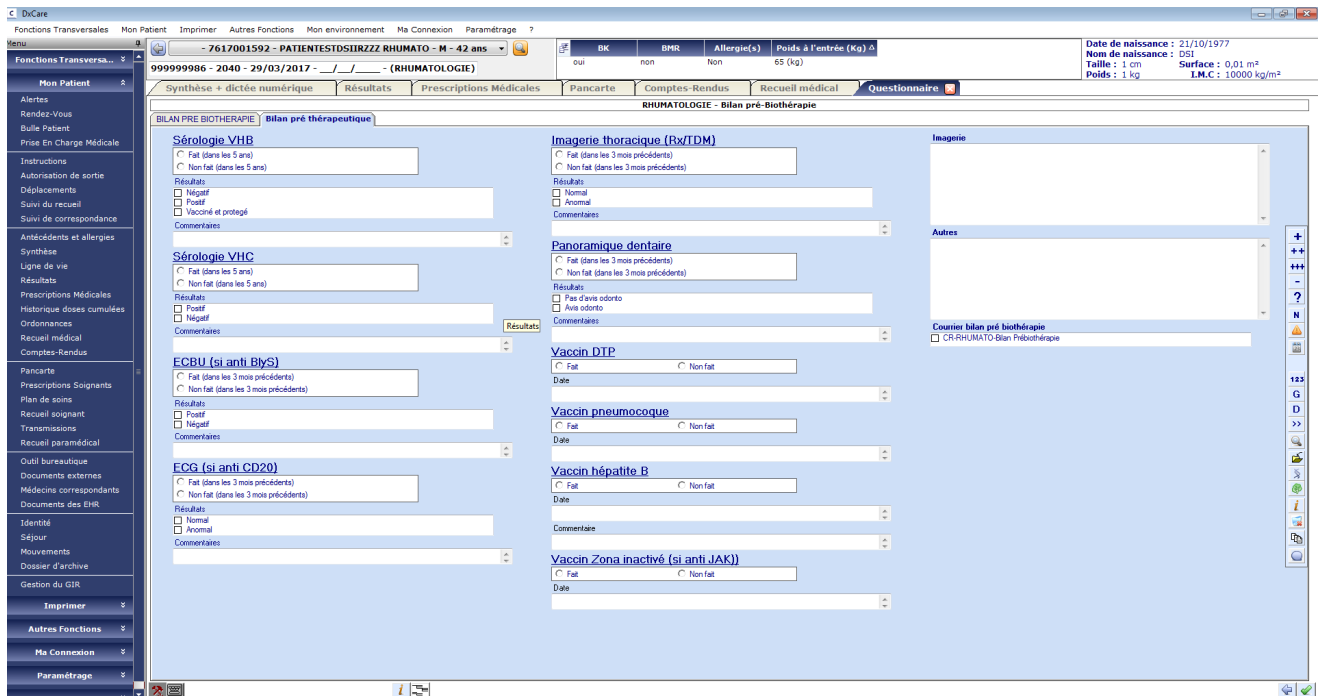


Figure 2. Questionnaire bilan pré-biothérapie, page 2 : capture d'écran.

Pour chaque patient, nous avons recueilli les informations suivantes :

- Sexe, âge
- Durée d'évolution de la maladie et nature de celle-ci
- Biothérapie initiée ou switchée à l'occasion d'une hospitalisation de semaine, hospitalisation complète, hospitalisation de jour ou consultation
- Existence et la nature d'une biothérapie antérieure
- Nature de la biothérapie introduite
- Prise de corticoïdes associés et de csDMARDs
- Bilan informatique rempli ou non, édité ou non au format Word
- Source du recueil
- Traçabilité de chacune des investigations du bilan pré-biothérapie recommandées par le CRI
- Traçabilité du panoramique dentaire, qui n'est pas recommandé par le CRI, mais relève d'une habitude locale
- Traçabilité des vaccins : DTP, pneumocoque, hépatite B. La traçabilité du vaccin contre la grippe n'a pas été obtenue, le recueil des données se plaçant au moment du bilan pré-thérapeutique, donc à une période ne correspondant pas toujours avec celle dédiée à cette vaccination.

Le statut de l'information était obtenu via le questionnaire informatique si celui-ci était rempli ou via le courrier de consultation ou d'hospitalisation. Si les informations n'étaient pas clairement écrites dans l'une de ces 2 ressources, l'information était considérée comme non tracée.

Enfin, nous avons repris les données obtenues lors des travaux réalisés précédemment dans le service sur les mêmes thèmes, et les avons comparées avec les données recueillies dans cette étude. La traçabilité des différents éléments du bilan pré-biothérapie, et celle des vaccinations recommandées, ont été comparées avant versus après mise en place du questionnaire pré-biothérapie par test exact de Fischer. La traçabilité du panoramique dentaire n'ayant pas été obtenue dans l'étude précédente, elle n'a pas fait l'objet d'une comparaison. Pour les mêmes raisons, la traçabilité du vaccin contre l'hépatite B n'a pas non plus fait l'objet d'une comparaison.

RESULTATS

Quarante patients ont été inclus. Ils ont été identifiés par le prescripteur (14 patients, 35%), le secrétariat du service de rhumatologie (10 patients, 25%), la liste de patients sous biothérapie (6 patients, 15%), la liste du questionnaire informatique (5 patients, 12,5%), les internes du service de rhumatologie (5 patients, 12,5%) (figure3).

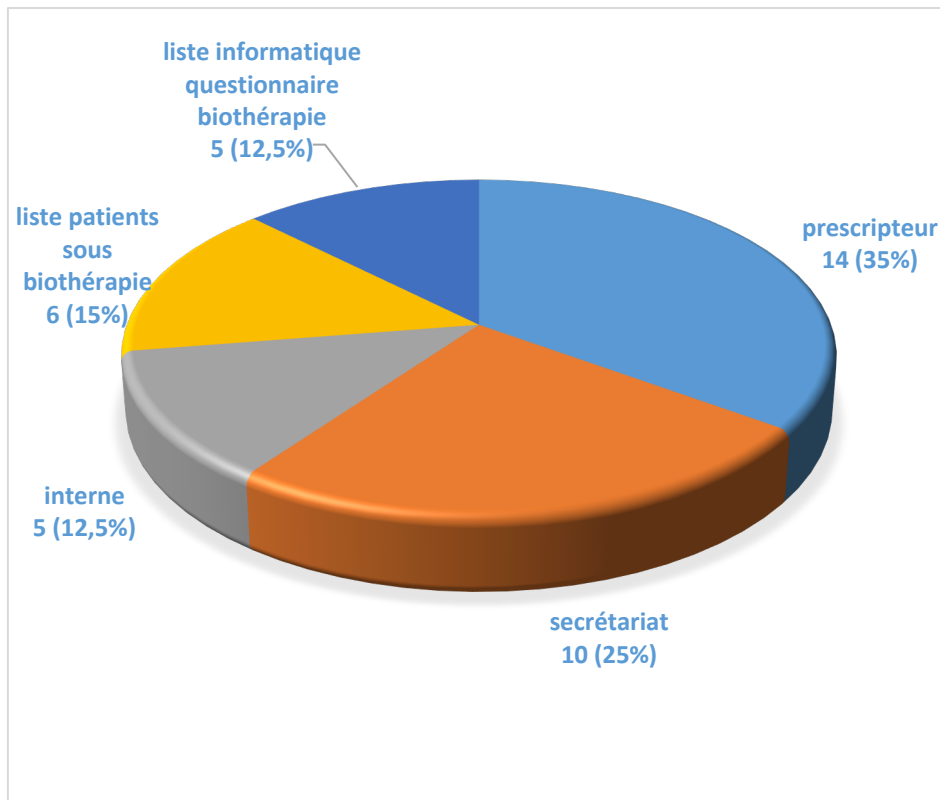


Figure 3 : Source du recueil de l'information

1/ Analyse descriptive

a) Données démographiques (tableau 1)

Les patients inclus étaient composés de 28 femmes et 12 hommes. La moyenne d'âge était de 52 ans. Ils présentaient une PR (n=27 ; 67,5%), une SpA (n=12 ; 30%) et une maladie de Still (n=1 ; 2,5%). Il s'agissait essentiellement de patients vus en consultation (67,5%).

Tableau 1 : caractéristiques des patients inclus

Sex Ratio : H/F, nombre de patients (%)	12 (30%)/28 (70%)
Age moyen : années \pm ET	52 \pm 14
Nature de Rhumatisme inflammatoire :	
PR : nombre de patients (%)	27 (67,5%)
SpA : nombre de patients (%)	12 (30%)
Autres : nombre de patients (%)	1 (2,5%)
Durée d'évolution moyenne de la maladie : années \pm ET	9,9 \pm 8,6
Lieux d'introduction du traitement	
en hospitalisation de jour : nombre de patients (%)	0 (0%)
en consultation : nombre de patients (%)	27 (67,5%)
en hospitalisation complète : nombre de patients (%)	2 (5%)
en hospitalisation de semaine : nombre de patients (%)	11 (27,5%)

A l'inclusion, 17 patients (42,5%) étaient sous traitements conventionnels (csDMARDs), 10 (25%) sous biothérapie (bDMARDs) et 5 (12,5%) avaient une association de traitements conventionnels + biothérapie. Huit patients n'avaient aucun traitement avant l'introduction de biothérapie (hormis une éventuelle corticothérapie ou prise d'AINS) (tableau 2). En résumé, une première biothérapie était débutée chez 25 des 40 patients alors qu'un changement (switch) de biothérapie était effectué chez les 15 autres.

Seize patients (40%) des patients atteints de PR prenaient du MTX, aucun ne prenait de leflunomide.

Neuf patients (22,5%) étaient sous corticothérapie au moment de l'introduction de la biothérapie, à une posologie moyenne de 13,9 mg/j d'équivalent prednisone (tableau 3).

Tableau 2 : traitements antérieurs

Nature du traitement antérieur	nombre de patients (%)
csDMARDs	17 (42,5%)
bDMARDs	10 (25%)
csDMARDs associé à bDMARDs	5 (12,5%)
Pas de csDMARDs ni de bDMARDs	8 (20%)

csDMARDs = traitement de fond conventionnel synthétique. bDMARDs = traitement de fond biologique.

Tableau 3 : Corticothérapie concomitante

Prise de corticothérapie associée	Population globale	PR	SpA	autre
Oui : nombre de patients (%)	9 (22,5%)	8 (20%)	0	1(2,5%)
Non : nombre de patients (%)	31 (77,5%)	19 (47,5%)	12 (30%)	0
Dose moyenne chez les patients traités (mg/j ± ET)	13,9 ± 17,7	14,6 ± 18,7	0	8,0

b) Nature des biothérapies prescrites et utilisation du questionnaire informatique

La biothérapie la plus prescrite était, de manière non surprenante, les anti-TNF (tableau 4). En effet cette classe thérapeutique a été prescrite chez 20 de nos 40 patients (50%). De manière un peu plus surprenante, car cette classe est bien plus récente et ne possède une autorisation de mise sur le marché que dans la PR et le rhumatisme psoriasique, les anti JAK étaient la biothérapie la plus prescrite après les anti-TNF (7 patients soit 17,5 %).

Tableau 4 : caractéristiques des biothérapies

Type de biothérapie introduite	Population globale nombre (%)	PR nombre (%)	SpA nombre (%)	Autre nombre (%)
Anti-TNF	20 (50%)	11 (27,5%)	9 (22,5%)	0 (0%)
Anti-Il17	3 (7,5%)	0 (0%)	3 (7,5%)	0 (0%)
Anti-Il12/23	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Anti-Il6	4 (10%)	4 (10%)	0 (0%)	0 (0%)
Anti-CD20	1 (2,5%)	1 (2,5%)	0 (0%)	0 (0%)
Anti-Il1	1 (2,5%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2,5%)
Anti-Blys	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Anti-CTLA4	4 (10%)	4 (10%)	0 (0%)	0 (0%)
Anti-JAK	7(17,5%)	7(17,5%)	0 (0%)	0 (0%)
Anti-PDE4	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Le questionnaire informatique DxCare a été rempli chez 32 des 40 patients inclus (soit 80%). Pour les 8 autres patients, les données ont été recueillies dans le courrier d'hospitalisation ou de consultation (tableau 5). La fonctionnalité d'édition au format Word, qui permet que le courrier s'affiche dans la « synthèse » du dossier informatisé du patient, et surtout l'envoi aux médecins correspondants, n'a été utilisée que pour 8 patients.

Tableau 5 : Données concernant le recueil des informations

	rempli : nombre (%)	non rempli : nombre (%)
Bilan DxCare	32 (80%)	8 (20%)
en hospitalisation	11 (27,5%)	2 (5%)
en consultation	21 (52,5%)	6 (15%)
	oui : nombre (%)	non : nombre (%)
Impression Word	8 (25%)	24 (75%)

c) Traçabilité du bilan pré biothérapie et des vaccinations

La traçabilité des examens communs à toutes les biothérapies est donnée dans le tableau 6, et celle des vaccinations dans le tableau 7. Nous avons retranscrit ces informations pour l'ensemble des 40 patients, mais aussi pour la sous-population de patients n'étant pas traités au préalable par biothérapie (donc en excluant les switchs). En effet, il n'existe pas de recommandation claire concernant le délai entre le dernier bilan pré-biothérapie et le switch de celle-ci.

Tableau 6 : traçabilité du bilan pré biothérapie (examens communs à toutes les biothérapies)

	Tracé avec questionnaire DxCare		Tracé dans la lettre mais pas dans DxCare		Non tracé	
	Ensemble de la population (nombre,%)	Première biothérapie (nombre,%)	Ensemble de la population (nombre,%)	Première biothérapie (nombre,%)	Ensemble de la population (nombre,%)	Première biothérapie (nombre,%)
Sérologie VIH	32/40 (80%)	22/25 (88%)	2/40 (5%)	2/25 (8%)	6/40 (15%)	1/25 (4%)
Sérologie hépatite B, C	30/40 (75%)	20/25 (80%)	2/40 (5%)	2/25 (8%)	8/40 (20%)	3/25 (12%)
NFP	32/40 (80%)	22/25 (88%)	1/40 (2,5%)	1/25 (4%)	7/40 (17,5%)	2/25 (8%)
Imagerie thoracique	24/40 (60%)	17/25 (68%)	3/40 (7,5%)	2/25 (8%)	13/40 (32,5%)	6/25 (24%)
Panoramique dentaire	14/40 (35%)	12/25 (48%)	0/40 (0%)	0/25 (0%)	26/40 (65%)	13/25 (52%)
Avis odontologique	20/40 (50%)	15/25 (60%)	1/40 (2,5%)	0/25 (0%)	19/40 (47,5%)	10/25 (40%)
EPP	29/40 (72,5%)	21/25 (84%)	1/40 (2,5%)	1/25 (4%)	10/40 (25%)	3/25 (12%)
Bilan hépatique	31/40 (77,5%)	22/25 (88%)	1/40 (2,5%)	1/25 (4%)	8/40 (20%)	2/25 (8%)
Créatininémie	32/40 (80%)	22/25 (88%)	1/40 (2,5%)	1/25 (4%)	7/40 (17,5%)	2/25 (8%)

Ensemble de la population : introduction d'une première biothérapie ou d'un switch d'une biothérapie à une autre.

Première biothérapie : uniquement patients non traités au préalable par une biothérapie

NFP: numération formule plaquette. EPP : électrophorèse des protéines plasmatiques

Tableau 7 : traçabilité des vaccins

	Tracé avec questionnaire DxCare		Tracé dans la lettre mais pas dans DxCare		Non tracé	
	Ensemble de la population (nombre,%)	Première biothérapie (nombre,%)	Ensemble de la population (nombre,%)	Première biothérapie (nombre,%)	Ensemble de la population (nombre,%)	Première biothérapie (nombre,%)
DTP	24/40 (60%)	16/25 (64%)	3/40 (7,5%)	2/25 (8%)	13/40 (32,5%)	7/25 (28%)
Pneumocoque	29/40 (72,5%)	19/25 (76%)	4/40 (10%)	3/25 (12%)	7/40 (17,5%)	3/25 (12%)
Hépatite B	13/40 (32,5%)	10/25 (40%)	0/40 (0%)	0/25 (0%)	27/40 (67,5%)	15/25 (60%)

*Ensemble de la population : introduction d'une première biothérapie ou switch d'une biothérapie à une autre
Première biothérapie : uniquement patients non traités au préalable par une biothérapie*

Le tableau 8 montre les données concernant les examens spécifiques à certaines biothérapies :

- le dosage des anticorps anti-nucléaires (ANA) pour les 20 patients ayant débuté un anti-TNF (dont 14 patients pour qui il s'agissait d'une première biothérapie),
- une recherche de tuberculose latente via IDR ou Quantiféron pour les 39 patients ayant débuté une biothérapie autre que le rituximab (dont 24 pour qui il s'agissait d'une première biothérapie),
- le dosage pondéral des immunoglobulines et l'ECG pour le patient ayant débuté du rituximab.
- le bilan lipidique pour les 12 patients ayant débuté un traitement par anti-IL6, anti IL1 ou anti JAK, (dont 6 patients pour qui il s'agissait d'une première biothérapie).

Tableau 8 : traçabilité des bilans spécifiques à certaines biothérapies

	Tracé avec questionnaire DxCare		Tracé dans la lettre mais pas dans DxCare		Non tracé	
	Ensemble de la population (nombre, %)	Première biothérapie (nombre,%)	Ensemble de la population (nombre,%)	Première biothérapie (nombre,%)	Ensemble de la population (nombre, %)	Première biothérapie (nombre,%)
DPIG	0/1 (0 %)	0/1 (0 %)	1/1 (100%)	1/1 (100%)	0/0 (0 %)	0/0 (0 %)
ECG	0/1 (0 %)	0/1 (0 %)	0/1 (0%)	0/1 (0%)	1/1 (100 %)	1/1 (100 %)
Anticorps anti nucléaires	12/20 (60%)	11/14 (78,5%)	1/20 (5%)	1/14 (7,1%)	7/20 (35%)	2/14 (14,3%)
Bilan lipidique	7/12 (58,3%)	3/6 (50%)	0/12 (0%)	0/3 (0%)	5/12 (41,7%)	3/6 (50%)
IDR ou Quantiféron	32/39 (82%)	22/24 (91,7%)	1/39 (2,6%)	1/24 (4,2%)	6/39 (15,4%)	1/24 (4,2%)

*Ensemble de la population : introduction d'une première biothérapie ou switch d'une biothérapie à une autre
Première biothérapie : uniquement patients non traités au préalable par une biothérapie
DPIG = dosage pondéral des immunoglobulines*

Dix bilans lipidiques ont été réalisés alors qu'ils n'étaient pas indiqués d'après les recommandations du CRI. Toutefois, 6 des 10 patients présentaient des facteurs de risques cardio-vasculaires, en dehors de leur rhumatisme inflammatoire.

Le dosage pondéral des immunoglobulines a été réalisé, alors que non indiqué, chez 11 patients. Pour le seul patient inclus sous Rituximab, un Quantiféron a été réalisé alors qu'il n'était pas indiqué.

2/ Comparaison avec les cohortes antérieures

a) Bilan pré-biothérapie

Nous avons analysé si le bilan pré biothérapie était mieux tracé dans notre cohorte, suite à l'instauration du questionnaire informatique DxCare, en comparaison à la cohorte issue de la thèse du Dr Fayolle (tableau 9).

Il existait une traçabilité significativement meilleure dans la cohorte actuelle pour les examens suivants :

- la numération formule plaquettaire
- l'électrophorèse des protéines plasmatiques
- le bilan hépatique

- la créatininémie
- la recherche d'anticorps anti nucléaires.

A l'inverse, il n'y avait aucune différence entre les populations en ce qui concerne la traçabilité des sérologies VIH, VHB et VHC, l'IDR ou le Quantiféron, la radiographie thoracique, le bilan lipidique. On notait cependant une tendance vers une meilleure traçabilité de la sérologie VIH.

Tableau 9 : comparaison des traçabilités du bilan pré biothérapie avant vs après instauration du questionnaire informatique DxCare, test exact de Fisher.

	Population 1 Nombre de patients avec examen tracé sur nombre de patients pour qui l'examen aurait dû être tracé (%)	Population 2 Nombre de patients avec examen tracé sur nombre de patients pour qui l'examen aurait dû être tracé (%)	Significativité statistique (test de Fisher)
Sérologie VIH	68/99 (68,7%)	34/40 (85,0 %)	p=0,058
Sérologies hépatite B, C	74/99 (74,7%)	32/40 (80,0 %)	P=0,66
NFP	59/98 (60,2 %)	33/40 (82,5 %)	p=0,016
IDR ou Quantiféron	85/99 (85,9 %)	33/39 (84,6 %)	p=1
Imagerie thoracique	62/99 (62,6 %)	27/40 (67,5 %)	p=0,7
EPP	47/99 (47,5 %)	30/40 (75,0 %)	p=0,003
Bilan hépatique	49/99 (49,5 %)	32/40 (80,0 %)	p=0,001
Créatininémie	42/99 (42,4 %)	33/40 (82,5 %)	p=0,001
ANA	22/75 (29,3 %)	13/20 (65,0 %)	p=0,003
Bilan lipidique	3/6 (50 %)	7/12 (58,3 %)	p = 1

Population 1 : population évaluée avant l'introduction du questionnaire informatique.

Population 2 : population évaluée après l'introduction du questionnaire informatique.

ANA : anticorps anti-nucléaires.

b) Vaccinations

Nous avons analysé si les vaccinations DTP et anti-pneumocoque étaient mieux tracées dans notre cohorte, suite à l'instauration du questionnaire informatique DxCare, en comparaison à la cohorte issue de la thèse du Dr Dubief (tableau 10).

La traçabilité des vaccins n'a pas été améliorée avec le questionnaire.

Tableau 10 : comparaison des traçabilités du statut vaccinal avant vs après instauration du questionnaire informatique DxCare, test exact de Fisher.

	Population 1 Nombre de patients avec examen tracé sur nombre de patients pour qui l'examen aurait dû être tracé (%)	Population 2 Nombre de patients avec examen tracé sur nombre de patients pour qui l'examen aurait dû être tracé (%)	Significativité statistique (test de Fisher)
Vaccin DTP	69/111 (62,2 %)	27/40 (67,5 %)	p=0,55
Vaccin pneumocoque	97/111 (87,4 %)	33/40 (82,5 %)	p=0,55

Population 1 : population évaluée avant l'introduction du questionnaire informatique.

Population 2 : population évaluée après l'introduction du questionnaire informatique.

c) Comparaison de la traçabilité du bilan pré-biothérapie dans la sous-population des patients débutant une première biothérapie

Contrairement au présent travail, celui réalisé par Dr Fayolle avait évalué la traçabilité du bilan pré-biothérapie uniquement chez les patients débutant une première biothérapie. Or, le CRI n'a pas précisé si ses recommandations concernant le bilan pré-biothérapie devaient également être appliquées lorsque l'on change de biothérapie. Cette incertitude a pu impacter les résultats de cette étude.

Pour répondre à cette question, nous avons ajouté une analyse post hoc. Nous n'avons inclus dans cette analyse que les 25 patients de notre population ayant débuté une première biothérapie, et les avons comparés aux patients de l'étude du Dr Fayolle. Les éléments du bilan pré-biothérapie qui ont été comparés étaient ceux qui, dans la première analyse, n'étaient pas tracés de façon significativement différente entre les deux études (sérologie VIH, VHB et VHC, radiographie pulmonaire et IDR ou quantiféron. Le bilan lipidique n'a pas pu être testé compte tenu du trop faible nombre de patients).

La sérologie VIH avait été tracée chez 34 des 40 patients de notre population globale (85%). Elle avait été tracée chez 24 des 25 patients débutant une première biothérapie (96%). La différence avec la population historique du Dr Fayolle (tracée chez 68 des 99 patients, soit 68,7%), était statistiquement significative (p = 0,004).

Les sérologies VHB et VHC avaient été tracées chez 32 des 40 patients de notre population globale (80%). Elles avaient été tracées chez 22 des 25 patients débutant une première biothérapie (88%). La différence avec la population historique du Dr Fayolle (tracée chez 74 des 99 patients, soit 74,7%), n'était pas statistiquement significative ($p = 0,19$).

Le résultat de la radiographie thoracique avait été tracé chez 27 des 40 patients de notre population globale (67,5%). Il avait été tracé chez 19 des 25 patients débutant une première biothérapie (76%). La différence avec la population historique du Dr Fayolle (tracé chez 62 des 99 patients, soit 62,6%), n'était pas statistiquement significative ($p = 0,25$).

Le résultat de la recherche de tuberculose latente avait été tracé chez 33 des 39 patients de notre population globale (84,6%). Il avait été tracé chez 23 des 24 patients débutant une première biothérapie (95,8%). La différence avec la population historique du Dr Fayolle (tracé chez 85 des 99 patients, soit 85,9%), n'était pas statistiquement significative ($p = 0,3$).

DISCUSSION

Ce travail avait pour objectif d'élaborer, de mettre en place et implanter, puis d'évaluer l'efficacité d'un fichier informatique standardisé. Celui-ci visait à améliorer les pratiques professionnelles du service de rhumatologie du CHU de Dijon en ce qui concerne la traçabilité du bilan pré-thérapeutique et des vaccinations avant mise en route d'une biothérapie. Les résultats sont satisfaisants puisque le fichier a pu être mis en place, a été utilisé par les praticiens, a permis d'obtenir une nette amélioration de la traçabilité des examens qui étaient précédemment mal tracés, et a permis d'obtenir une tendance vers une amélioration de la traçabilité des autres examens (ceux dont la traçabilité était déjà correcte, mais perfectible). En revanche, la traçabilité des vaccins DTP et anti-pneumocoque n'a pas été améliorée.

Les patients souffrant de rhumatisme inflammatoire sont immunodéprimés du fait de leur pathologie. Cette dépression immunitaire peut être majorée par les interventions médicamenteuses, et tout particulièrement par les biothérapies. Le risque a bien été montré dans une méta-analyse de 2015, qui retrouvait une augmentation de 30% de la prévalence des infections sévères chez les patients atteints de PR et traités par biothérapie vs ceux traités par csDMARDs [19]. Toutefois, cette méta-analyse avait inclus nombre d'études anciennes. Or, certaines études plus récentes ne montrent plus de majoration significative des infections graves chez les patients sous biothérapie versus csDMARDs. [20][21]. Ceci peut laisser penser que le risque d'infections sévères peut être diminué par une meilleure connaissance des biothérapies, par des indications thérapeutiques mieux pensées, et surtout par des précautions pré-thérapeutiques et de suivi optimales. D'où l'importance de ce travail, qui en cherchant à améliorer la traçabilité des examens pré-biothérapie et des vaccinations, contribue à cette optimisation des précautions.

Le questionnaire que nous avons mis en place permet d'avoir un document source dans lequel le bilan pré-biothérapie est tracé, facilement retrouvable dans le logiciel informatique, et pouvant être consulté de manière itérative. Le rhumatologue pourra facilement retrouver les informations concernant son patient, ce qui est un gain de temps précieux et peut permettre d'éviter un certain nombre d'oublis, notamment concernant les rappels vaccinaux. Nous avons fait le choix d'intégrer dans ce questionnaire des données importantes mais non

recommandées par le CRI (comme le panoramique dentaire), car il nous semblait judicieux d'avoir un questionnaire faisant état des examens réalisés avant l'introduction d'une biothérapie de la façon la plus exhaustive possible. Une adaptation du fichier pourra être envisagée suivant les retours faits par les prescripteurs.

La création de ce questionnaire au format Word lui permet par ailleurs d'être envoyé aux médecins correspondants, et notamment au médecin traitant du patient, afin d'assurer une meilleure transmission des informations, et d'éviter un oubli de rappel vaccinal ou une répétition de demande d'examen. Nos résultats montrent que, malheureusement, cette fonctionnalité a été très peu utilisée. La création étant très rapide et très simple, l'explication la plus probable est que les praticiens n'ont pas suffisamment été avertis de cette possibilité, et il sera nécessaire de leur refaire des rappels et démonstrations.

Les résultats de cette étude montrent une amélioration significative de la traçabilité des éléments dits « standards » du bilan pré-biothérapie (NFP, électrophorèse des protéines plasmatiques, bilan hépatique, créatininémie), mais aussi de celle des anticorps anti-nucléaires. Il s'agissait des éléments les moins bien tracés dans l'étude précédente réalisée par le Dr Fayolle, et donc ceux pour lesquels la marge de progression était la plus grande. Cette amélioration peut être liée au fait que, suite à cette première étude, les prescripteurs avaient été interpellés par la nécessité d'améliorer la traçabilité du bilan pré-biothérapie. Surtout, elle peut aussi prendre son origine dans la mise en place du questionnaire informatisé, qui est d'utilisation facile et rapide.

Cependant, l'instauration du questionnaire informatisé n'a pas permis d'améliorer de façon statistiquement significative la traçabilité des sérologies VHB, VHC et VIH, du dépistage de tuberculose, ni celles des vaccinations. Plusieurs explications peuvent être avancées devant ce résultat :

- L'étude du Dr Fayolle n'a porté que sur des instaurations de premières biothérapies, alors que la présente étude a aussi inclus des patients déjà traités, et chez qui on envisageait un changement de biothérapie. Or, il n'est pas très clair que les recommandations du CRI s'appliquent à cette situation. Certains praticiens pourraient même considérer que cela n'est pas logique : lorsqu'un patient est déjà sous biothérapie, pourquoi ne pas s'assurer régulièrement qu'il n'a pas rencontré sous

traitement certains germes, plutôt que d'attendre qu'il change de traitement pour le faire ? Quoi qu'il en soit, l'hypothèse d'une perturbation de nos résultats par la non exclusion des patients déjà traités par biothérapie nous semble assez convaincante : lorsque nous avons, dans une analyse post hoc, évalué uniquement les patients débutant une première biothérapie, la traçabilité de la sérologie VIH s'est avérée significativement meilleure que celle observée avant instauration du fichier informatique. D'autre part, même si la différence n'atteignait pas le seuil de significativité statistique, il existait une tendance vers une amélioration des traçabilités des sérologies d'hépatite virale, de la radiographie pulmonaire, et de la recherche de tuberculose latente.

- L'étude a probablement manqué de puissance. Le nombre de patients inclus était faible. Tout particulièrement, celui des patients débutant une première biothérapie était trop faible pour pouvoir espérer passer le cap de la significativité statistique, alors que les résultats de la première étude avaient été corrects et que la marge de progression était faible. Les chiffres observés (traçabilités chez les patients débutant une première biothérapie passant de 74,7 à 88% pour les sérologies d'hépatite, de 62,6 à 76% pour la radiographie thoracique, et de 85,9 à 95,8% pour la recherche de tuberculose latente) laissent penser que l'instauration du fichier informatique a effectivement permis d'obtenir une amélioration, mais qui n'a pas passé le seuil de significativité statistique.
- En tout début d'étude, deux questionnaires ont été incomplets (2^{ème} feuillet non rempli, donc pas de traçabilité concernant les sérologies, l'imagerie thoracique, les vaccinations), ce qui n'est pas totalement négligeable compte tenu du faible nombre de patients inclus.
- Enfin, l'absence d'amélioration de la traçabilité des vaccinations ne peut être imputée à un problème de manque de puissance, puisque les chiffres n'ont quasiment pas changé entre avant et après l'instauration du questionnaire. Elle ne peut pas non plus être attribuée à l'inclusion de patients déjà traités par biothérapie, bien au contraire (leurs vaccins auraient déjà dû être tracés). Force est de constater que, malheureusement, et contrairement au bilan pré-biothérapie, la mise en place du fichier informatisé dédié n'a pas permis d'améliorer nos résultats sur ce point. Il conviendra donc de réfléchir à d'autres solutions.

Dans la littérature internationale, d'autres travaux ont évalué la réalisation du bilan pré-biothérapie.

- Une étude de 2012, réalisée à Boston, avait pour objectif d'évaluer la réalisation de la sérologie de l'hépatite B et de la recherche de tuberculose latente par les hépato-gastro-entérologues dans l'année précédant l'introduction d'un traitement par anti-TNF pour une MICI. Il s'agissait d'une étude rétrospective, monocentrique, ayant inclus 287 patients. L'information était recueillie via le dossier médical informatisé. La tuberculose latente avait été recherchée chez 65% des patients, et l'hépatite B chez seulement 25%. La recherche d'hépatite B était moins bien réalisée lorsque le bilan hépatique était normal et lorsque le prescripteur était plus âgé. [22]
- Une autre étude américaine avait pour objectif d'évaluer la réalisation du dépistage de tuberculose latente chez les patients atteints de MICI dans les 6 mois précédant l'introduction d'un traitement par anti-TNF. La population source était le registre national des vétérans américains ayant un traitement par anti-TNF pour une MICI et l'introduction de l'anti-TNF avait eu lieu entre 2003 et 2011. L'étude était rétrospective, multicentrique. Les données étaient recueillies via le dossier médical informatisé. 3357 patients ont été inclus. Le dépistage de tuberculose latente avait été réalisé chez 72 à 86 % des patients [23].
- La même équipe a évalué à l'aide de la même population la réalisation de la sérologie de l'hépatite B. La sérologie avait été faite dans l'année précédant l'introduction d'un traitement anti-TNF chez seulement 23,7% des 3357 patients. Ces mauvais résultats étaient tempérés par une amélioration au cours du temps. En effet, ce taux était de seulement 8,1% en 2003 versus 43,2% en 2011 [24].
- Enfin, une étude française de 2018 avait pour objectif d'évaluer la réalisation du bilan pré-anti-TNF chez les patients atteints de SpA. Il s'agissait d'une cohorte rétrospective multicentrique de patients suivis en centres hospitaliers ou en ville. Les données étaient recueillies via le dossier informatisé ou papier. Le bilan pré biothérapie était correctement réalisé (>60% de réalisation, et même 99,9% pour le dépistage de tuberculose latente) pour les sérologies, le dépistage de tuberculose latente, la recherche de cancer, de grossesse et la vaccination. Par contre, les examens étaient

insuffisamment réalisés (<50%) pour la recherche d'infection, la palpation d'adénopathie, la recherche de maladie auto-immune ou démyélinisante et les maladies pulmonaires. A noter que la recherche d'ANA était réalisée dans 69,9% des cas, ce qui est sensiblement similaire aux chiffres de notre étude, après mise en place du questionnaire informatisé DxCare. [25]

L'ensemble de ces résultats n'est pas superposable aux nôtres. En effet, la population n'était pas la même, puisque 3 de ces études avaient été conduites en milieu gastro-entérologique. Ce n'était pas le cas de l'étude française, mais celle-ci s'intéressait uniquement aux patients atteints de SpA. Toutes ces études ne concernaient que les anti-TNF, alors qu'il existe maintenant de nombreuses autres classes thérapeutiques avec des effets indésirables divers. L'étude française laisse cependant à penser que nous n'avons pas atteint un « plafond de verre », et qu'il est encore possible d'améliorer nos résultats.

Notre étude comporte plusieurs points forts :

- A notre connaissance, il n'existe pas d'étude comparant la traçabilité du bilan pré-biothérapie avant versus après la mise en place d'un outil informatique.
- La comparaison des 2 populations est fiable, celles-ci étant superposables, suivies par les mêmes praticiens, dans le même centre.
- La population de notre étude est représentative de la population suivie en rhumatologie au CHU de Dijon. En effet, nous avons inclus les patients vus aussi bien en hospitalisation de jour, de semaine, hospitalisation complète et en consultation.
- Cette étude répond à un enjeu éthique d'évaluer nos pratiques professionnelles, dans l'objectif de les améliorer.

Mais elle comporte également des points faibles :

- Il s'agit d'une étude prospective, ce critère ayant pu influencer les prescripteurs dans la traçabilité de leur bilan pré-biothérapie
- Il y a pu avoir une perte d'information ou, plus exactement, certains patients ayant bénéficié d'une introduction ou d'un switch de biothérapie ont pu nous échapper. Compte tenu de la multiplicité des moyens utilisés pour les identifier, nous pensons cependant qu'ils n'ont pu être très nombreux.

- Comme souligné précédemment, l'échantillon est de petite taille, et l'analyse statistique a souffert d'un manque de puissance. Il permet cependant d'obtenir une tendance cohérente et assez claire de l'impact de la mise en place du questionnaire informatisé du bilan pré biothérapie.

L'enjeu est d'améliorer nos pratiques professionnelles, dans le but de toujours améliorer la prise en charge de nos patients. Nos résultats suggèrent que la mise en place du questionnaire informatisé du bilan pré-biothérapie a amélioré la traçabilité de ce bilan, et a permis d'obtenir d'excellents taux de bonne pratique. Ce questionnaire gagnerait probablement à être diffusé aux confrères des autres spécialités de notre CHU qui prescrivent des biothérapies, et aux collègues d'autres hôpitaux utilisant le même logiciel de dossier informatisé.

Cependant, même excellents, les chiffres ne sont pas parfaits, et restent donc perfectibles. Il faudra donc réfléchir à d'autres moyens permettant de se rapprocher encore plus du chiffre de 100 % de bonne traçabilité. Nous pourrions imaginer un outil informatique plus facile d'accès à l'ensemble des spécialités, pouvant être consultable et modifiable par tous, y compris par les médecins de ville. Cet outil pourrait également être doté d'une fonction de message de rappel quand la vaccination doit être effectuée. Une autre possibilité pourrait être de mettre en place des approches de prise en charge globale des patients, faisant notamment intervenir des infirmières. Une étude française multicentrique, randomisée et prospective, a montré que le suivi des patients atteints de PR pendant 3 ans par une infirmière permet d'améliorer la prise en charge de leurs comorbidités. Ainsi, les taux de patients vaccinés contre la grippe et contre le pneumocoque s'étaient nettement améliorés, passant respectivement de 44,1 à 54,7% ($p < 0.0001$) et de 59,9 à 65,3% ($p < 0.01$). [26]

THESE SOUTENUE PAR MME MARINE VANTARD

CONCLUSIONS

Ce travail observationnel, prospectif, avait pour objectif d'élaborer, de mettre en place et implanter, puis d'évaluer l'efficacité d'un fichier informatique standardisé. Celui-ci visait à améliorer les pratiques professionnelles du service de rhumatologie du CHU de Dijon en ce qui concerne la traçabilité du bilan pré-thérapeutique et des vaccinations avant mise en route d'une biothérapie.

Les résultats ont été satisfaisants puisque le fichier a pu être mis en place, a été utilisé par les praticiens, et a permis d'obtenir une nette amélioration de la traçabilité des examens qui étaient précédemment mal tracés (NFP, électrophorèse des protéines plasmatiques, bilan hépatique, créatininémie, ANA, sérologie VIH). Il a aussi permis d'obtenir une tendance vers une amélioration de la traçabilité des examens dont la traçabilité était déjà correcte, mais perfectible (sérologies VHB et VHC, radiographie pulmonaire, recherche de tuberculose latente). En revanche, la traçabilité des vaccins DTP et anti-pneumocoque, bien que bonne, n'a pas été améliorée.

Même s'il reste des axes d'amélioration, cet outil simple d'utilisation améliore les pratiques professionnelles en termes de bilan pré-thérapeutique, et est transposable à d'autres spécialités. En revanche, il conviendra de réfléchir à d'autres méthodes afin d'améliorer la traçabilité des vaccinations. Peuvent par exemple être envisagés un autre type de questionnaire, accessible à l'ensemble des médecins prenant en charge le patient, avec fonction de message de rappel, ou alors un suivi régulier par une infirmière spécialisée.

Le Président du jury,



Pr. MAILLEFERT
30.04.2020

Vu et permis d'imprimer
Dijon, le 18 Mai 2020
Le Doyen



Pr. M. MAYNADIÉ

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Deane KD, Demoruelle MK, Kelmenson LB, Kuhn KA, Norris JM, Holers VM. Genetic and environmental risk factors for rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2017;31:3–18. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2017.08.003>.
- [2] Spondylarthrite inflammatoire n.d. <http://www.lecofer.org/item-cours-1-20.php> (accessed November 25, 2019).
- [3] Sepriano A, Regel A, Heijde D van der, Braun J, Baraliakos X, Landewé R, et al. Efficacy and safety of biological and targeted-synthetic DMARDs: a systematic literature review informing the 2016 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis. *RMD Open* 2017;3. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2016-000396>.
- [4] Ramiro S, Sepriano A, Chatzidionysiou K, Nam JL, Smolen JS, Heijde D van der, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1101–36. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210708>.
- [5] Sany J. Anti-TNF α en rhumatologie : conséquences en réanimation. *Réanimation* 2006;15:265–9. <https://doi.org/10.1016/j.reaurg.2006.06.010>.
- [6] Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis* 2017;76:960–77. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210715>.
- [7] Heijde D van der, Ramiro S, Landewé R, Baraliakos X, Bosch FV den, Sepriano A, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2017;76:978–91. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210770>.
- [8] Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, Wit M de, Cutolo M, Dougados M, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis* 2016;75:499–510. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208337>.
- [9] Galloway JB, Hyrich KL, Mercer LK, Dixon WG, Fu B, Ustianowski AP, et al. Anti-TNF therapy is associated with an increased risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis especially in the first 6 months of treatment: updated results from the British Society for Rheumatology Biologics Register with special emphasis on risks in the elderly. *Rheumatol Oxf Engl* 2011;50:124–31. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keq242>.
- [10] Gómez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum* 2003;48:2122–7.
- [11] Moustou A-E, Matekovits A, Dessinioti C, Antoniou C, Sfrikakis PP, Stratigos AJ. Cutaneous side effects of anti-tumor necrosis factor biologic therapy: A clinical review. *J Am Acad Dermatol* 2009;61:486–504. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2008.10.060>.

- [12] Souto A, Salgado E, Maneiro JR, Mera A, Carmona L, Gómez-Reino JJ. Lipid profile changes in patients with chronic inflammatory arthritis treated with biologic agents and tofacitinib in randomized clinical trials: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheumatol* Hoboken NJ 2015;67:117–27. <https://doi.org/10.1002/art.38894>.
- [13] Cohen SB, Yoshiya Tanaka, Mariette X, Curtis JR, Eun Bong Lee, Nash P, et al. Long-term safety of tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis up to 8.5 years: integrated analysis of data from the global clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1253.
- [14] Fayolle C. Respect des recommandations concernant le bilan à réaliser avant l'introduction d'une biothérapie. Evaluation des pratiques professionnelles dans le service de rhumatologie du CHU de Dijon. Thèse de Doctorat en Médecine, sous la direction du Pr Jean-François Maillefert, Faculté de médecine de Dijon, 2018. n.d.
- [15] HCSP. Vaccination des personnes immunodéprimées ou aspléniques. Recommandations actualisées. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2014.
- [16] CMIT. ECN PILLY: maladies infectieuses et et tropicales. Place of publication not identified: MED-LINE EDITIONS - EDUC; 2017.
- [17] Crnkic Kapetanovic M, Saxne T, Jönsson G, Truedsson L, Geborek P. Rituximab and abatacept but not tocilizumab impair antibody response to pneumococcal conjugate vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2013;15:R171. <https://doi.org/10.1186/ar4358>.
- [18] Dubief B. Respect des recommandations concernant la vaccination des patients traités par biothérapie suivis dans le service de rhumatologue du CHU de Dijon. Evaluation des pratiques professionnelles dans le service de rhumatologie du CHU de Dijon. Thèse de Doctorat en médecine, sous la direction du Pr Jean-François Maillefert, Faculté de médecine de Dijon, 2019. n.d.
- [19] Singh JA, Cameron C, Noorbaloochi S, Cullis T, Tucker M, Christensen R, et al. Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet* 2015;386:258–65. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61704-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61704-9).
- [20] Morgan CL, Emery P, Porter D, Reynolds A, Young A, Boyd H, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with etanercept with reference to disease-modifying anti-rheumatic drugs: long-term safety and survival using prospective, observational data. *Rheumatology* 2014;53:186–94. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ket333>.
- [21] Aaltonen KJ, Joensuu JT, Virkki L, Sokka T, Aronen P, Relas H, et al. Rates of Serious Infections and Malignancies Among Patients with Rheumatoid Arthritis Receiving Either Tumor Necrosis Factor Inhibitor or Rituximab Therapy. *J Rheumatol* 2015;42:372–8. <https://doi.org/10.3899/jrheum.140853>.
- [22] Vaughn BP, Doherty GA, Gautam S, Moss AC, Cheifetz AS. Screening for tuberculosis and hepatitis B prior to the initiation of anti-tumor necrosis therapy: *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:1057–63. <https://doi.org/10.1002/ibd.21824>.
- [23] Hou JK, Kramer JR, Richardson P, Sansgiry S, El-Serag HB. Tuberculosis Screening and Reactivation Among a National Cohort of Patients with Inflammatory Bowel Disease Treated with Tumor Necrosis Factor Alpha Antagonists: *Inflamm Bowel Dis* 2017;23:254–60. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000001003>.

[24] Shah R, Ho EY, Kramer JR, Richardson P, Sansgiry S, El-Serag HB, et al. Hepatitis B Virus Screening and Reactivation in a National VA Cohort of Patients with Inflammatory Bowel Disease Treated with Tumor Necrosis Factor Antagonists. *Dig Dis Sci* 2018;63:1551. <https://doi.org/10.1007/s10620-018-5042-3>.

[25] Pereira-Gillion C, Marot M, Griffoul-Espitalier I, Andras L, Goupille P, Salliot C. Application of Recommendations Regarding the Use of Subcutaneous Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Spondyloarthritis by Rheumatologists in Daily Practice. *J Rheumatol* 2018;45:491–7. <https://doi.org/10.3899/jrheum.170587>.

[26] Gossec L, Soubrier M, Foissac F, Molto A, Richette P, Beauvais C, et al. Screening for and management of comorbidities after a nurse-led program: results of a 3-year longitudinal study in 769 established rheumatoid arthritis patients. *RMD Open* 2019;5. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2019-000914>.

ANNEXES

Annexe 1 : Fiche pratique du CRI « prise en charge pratique des patients sous abatacept »

1

Prise en charge pratique des patients sous abatacept



Bilan pré-thérapeutique initial

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

Cette check-list a pour objectif de vous aider à chercher systématiquement les principales contre-indications de l'abatacept, qu'il soit prescrit sous forme sous-cutanée (SC) ou intraveineuse (IV). Elle ne comprend pas le bilan d'activité ni de sévérité de la maladie justifiant ce traitement.

À l'interrogatoire, vérifier l'absence de :

- Antécédent personnel, ou familial, ou contact avec un cas de tuberculose
- Antécédent d'infections sévères, chroniques et/ou récidivantes (bactériennes, virales)
- Antécédent de cancer solide
- Antécédent de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO)
- Antécédent de maladies auto-immunes

À l'examen clinique, vérifier l'absence de :

- Fièvre
- Infection évolutive
- Adénopathies
- Signes orientant vers une néoplasie
- HTA

Les vaccinations :

- On proposera une mise à jour des vaccinations si possible au moins 2 semaines avant le début du traitement qui peut impacter la réponse au vaccin.
- On proposera systématiquement une vaccination contre le pneumocoque, idéalement par une injection de vaccin pneumococcique conjugué 13-valent PCV13 (Prevenar 13[®]) suivie d'une injection de vaccin pneumococcique non conjugué 23-valent PSV23 (Pneumo23[®]) 2 mois après, et une vaccination antigrippale saisonnière.

Les examens complémentaires à demander systématiquement en première intention :

- Hémogramme
- Électrophorèse des protéines sériques
- Radiographie du thorax
- Tests *in vitro* IGRA (Interferon Gamma Release Assay, quantiferon) ou Intradermo-réaction à la tuberculine 5 UI
 - Si lors d'un précédent dépistage, un traitement antituberculeux préventif a déjà été prescrit devant un quantiferon positif ou une induration supérieure à 5 mm, les tests ne sont pas renouvelés ;
 - Si lors d'un précédent dépistage de plus d'un an, la réponse au quantiferon ou à l'IDR était négative, il est conseillé de refaire le dépistage ;
 - Si le dépistage n'a jamais été fait, il est recommandé de suivre les recommandations des autorités de santé pour le dépistage des tuberculoses latentes.

Décembre 2015



- Sérologies hépatites B et C et avec accord du patient, sérologie VIH, et éventuellement sérologie hépatite E à discuter. Si des sérologies de moins de 5 ans sont disponibles, elles ne seront pas refaites sauf en cas de facteurs de risque ou de geste médical à risque dans l'intervalle.
- Application des règles de bonnes pratiques de dépistage des facteurs de risque de néoplasie
 - Dépistage du cancer colorectal : **Recommandations HAS 2013** sur www.has-sante.fr
 - Dépistage individuel du cancer de la prostate : **Recommandations HAS 2012** sur www.has-sante.fr
 - Dépistage du cancer du sein par mammographie : **Recommandations HAS 2014** sur www.has-sante.fr

Les examens complémentaires à conseiller :

- Pour les patients auparavant traités par rituximab : typage lymphocytaire (dosage des lymphocytes B et T) et dosage pondéral des immunoglobulines

Les contre-indications :

- Hypersensibilité à l'abatacept ou à l'un des excipients
- Infections sévères et incontrôlées telles que sepsis et infections opportunistes

Les précautions d'emploi :

- Antécédent d'infection récurrente ou chronique ou facteurs prédisposant aux infections. En cas d'infection sévère, le traitement doit être arrêté
- Antécédent de tuberculose ou signes de tuberculose
- Antécédent d'hépatite virale
- Vaccination récente ou prévue
- Diabète : abatacept peut interférer avec la mesure de la glycémie sur certains appareils de mesure (voir RCP)
- MGUS (*monoclonal gammopathy of unknown significance*) (voir fiche "Affections hématologiques et lymphomes")
- Néoplasie <5 ans, sauf cancer cutané (hors mélanome et carcinome spinocellulaire sévère) avec exérèse complète dont les limites passent en zone saine.



Bilan pré-thérapeutique et suivi d'un patient (adulte ou enfant) sous anti-IL1

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

Les anti-interleukines-1 disponibles en France en 2011

Canakinumab : *Ilaris*[®]

Le canakinumab est un anticorps monoclonal d'isotype IgG1/κ. Il se lie avec une haute affinité à l'IL1β humaine et neutralise son activité biologique en inhibant son interaction avec les récepteurs à l'IL1, empêchant ainsi l'activation génique induite par l'IL1β et la synthèse de médiateurs inflammatoires (1).

Le canakinumab a une AMM chez les adultes, les adolescents et les enfants de plus de 4 ans et pesant plus de 15 kg **dans le traitement du syndrome périodique associé à la cryopyrine (CAPS)**, incluant :

- le syndrome de Muckle-Wells (MWS),
- le syndrome chronique infantile neurologique, cutané et articulaire (CINCA) / la maladie systémique inflammatoire à début néo-natal (NOMID),
- les formes sévères du syndrome familial auto-inflammatoire au froid (FCAS) ou urticaire familiale au froid (FCU), présentant une symptomatologie ne se limitant pas à l'éruption pseudo urticarienne induite par le froid (1).

La posologie utilisée dans cette indication est de 150 mg chez un adulte (2mg/kg chez un enfant de plus de 4 ans), en injection sous-cutanée toutes les 8 semaines, selon les modalités utilisées dans l'étude pivot (2). Des adaptations posologiques peuvent être réalisées (augmentation de la dose ou rapprochement des injections) en cas de réponse thérapeutique insuffisante et sous la surveillance étroite d'un médecin expert. Le RCP préconise une deuxième dose en cas de non réponse ou de réponse insuffisante, une semaine après l'initiation du traitement (1).

Anakinra : *Kineret*[®]

L'anakinra est un inhibiteur du récepteur antagoniste de l'IL1, produit par la technique de l'ADN recombinant dans un système d'expression dans *Escherichia coli*. Il mime l'action de l'IL1 Ra naturelle qui inhibe de façon compétitive la fixation de l'IL1 au récepteur de type 1 : IL1RI. L'anakinra bloque donc à la fois l'IL1α et l'IL1β.

L'anakinra a une AMM dans le traitement des signes et symptômes de la polyarthrite rhumatoïde en association avec le méthotrexate, chez les patients adultes de plus de 18 ans, dont la réponse au méthotrexate seul n'est pas satisfaisante (3). Il est cependant utilisé hors AMM dans le traitement des maladies auto-inflammatoires de l'enfant et de l'adulte.

Les utilisations d'anti-IL1 hors AMM en France concernent le canakinumab et l'anakinra, dans le traitement de maladies auto-inflammatoires diverses :

- la forme systémique d'arthrite juvénile idiopathique (maladie de Still de l'enfant),
- les syndromes CAPS (particulièrement chez les enfants de moins de 4 ans),
- les syndromes auto-inflammatoires héréditaires sévères rebelles au traitement de référence ou sans autre alternative thérapeutique,
- la goutte.

En l'absence de données cliniques d'efficacité et de sécurité suffisante, ils doivent rester des médicaments d'exception.

Plusieurs publications de haut niveau ont montré dans des essais ouverts non contrôlés l'efficacité d'anakinra dans les FCAS, les MWS et les CINCA (niveau B et C) (4-6). La dose utilisée chez l'adulte est de 100 mg à 200 mg. Chez l'enfant la dose de départ est de 2mg/kg. Elle peut être augmentée graduellement en cas de réponse insuffisante. Les doses d'anakinra requises pour supprimer l'inflammation dépendent de la sévérité de la maladie et sont faibles pour les patients atteints de FCAS et plus élevées chez les patients atteints de MWS (3,5 mg/kg/j) et de CINCA (6 à 10 mg/kg/j en 2 injections quotidiennes, les doses les plus fortes étant tout particulièrement nécessaires chez les nourrissons de moins de 6 mois) (5). La littérature fait état de traitements ayant atteint des doses jusqu'à 10mg/kg chez des enfants atteints de maladie de Still réfractaire (7). L'anakinra et le canakinumab ont été utilisés pour le traitement de formes sévères de déficits en mévalonate kinase et également dans le traitement de patients atteints de fièvre méditerranéenne familiale avec intolérance ou inefficacité de la colchicine (8, 9).

Bilan pré-thérapeutique

Le bilan avant traitement d'un enfant par anti-IL1 découle des effets secondaires connus et/ou attendus avec ces produits. Le traitement doit être instauré et surveillé par un médecin spécialiste ayant l'expérience du diagnostic et du traitement des maladies concernées.

Risque accru d'infections

Le blocage de l'interleukine-1, et particulièrement chez le jeune enfant ayant un système immunitaire immature, expose au risque d'infections à germe encapsulé.

Le RCP Ilaris® mentionne « Des infections touchant principalement les voies respiratoires hautes, graves dans certains cas, ont été plus fréquemment rapportées avec Ilaris® qu'avec le placebo. Toutes les infections ont répondu à un traitement standard. Chez les patients traités par le canakinumab et présentant des infections systémiques graves, il a été observé le maintien d'une inflammation physiologique, caractérisée par la présence concomitante de fièvre et de l'élévation de la protéine C réactive (CRP). Une diminution de la réponse inflammatoire aux infections ne peut être exclue et par conséquent une vigilance accrue est recommandée. Aucune infection inhabituelle ou opportuniste n'a été rapportée avec Ilaris® » (1).

Les données de la littérature concernant l'anakinra ont montré la survenue chez l'enfant atteint de maladie de Still d'infections respiratoires hautes, d'infections bactériennes sévères dont notamment des septicémies à pneumocoque (7) ainsi que d'une infection opportuniste, leishmaniose viscérale (10, 11). Concernant les syndromes CAPS, des infections bactériennes sévères à pneumocoque ont également été rapportées (5).

Il est donc recommandé avant de démarrer un traitement anti-IL1 :

- de s'assurer de l'absence d'infection intercurrente et de l'absence d'antécédents d'infections bactériennes sévères récurrentes ;
- de vérifier la réalisation de la vaccination anti-pneumocoque selon le calendrier vaccinal du nourrisson de moins de 2 ans. Mise à jour ensuite par vaccin Prevenar 13® préférable jusqu'à 5 ans et vaccin Pneumo 23® après 5 ans. Chez l'adulte, réalisation d'une injection de Pneumo 23®, à renouveler tous les 5 ans.

Comme pour toutes les autres biothérapies, il convient de vérifier l'absence de tuberculose latente par la réalisation d'une IDR et en cas de doute d'une radiographie du thorax et d'un test QuantiFERON® ou T-SPOT®. Dans les études cliniques, 12% des patients atteints de CAPS ayant eu une IDR, ont montré un résultat positif pendant le traitement par canakinumab, sans signes cliniques de tuberculose latente ou active.

Les vaccins vivants doivent être effectués au moins **3 semaines** avant le traitement anti-IL1.

Les anti-IL1 ne doivent pas être associés à d'autres biothérapies : anti-TNF notamment, en raison du risque accru d'infections sévères.

(Pour plus d'informations, voir la fiche correspondante)

Neutropénie

Les patients présentant une neutropénie significative ne doivent pas être mis sous traitement par anti-IL1. Une numération des polynucléaires neutrophiles est recommandée préalablement à toute initiation de traitement, 1 à 2 mois après son instauration, ainsi qu'à intervalle régulier pendant toute la durée du traitement. L'apparition d'une neutropénie doit conduire à une surveillance étroite du nombre absolu des polynucléaires neutrophiles de même que l'interruption du traitement doit être envisagée.

(Pour plus d'informations, voir la fiche correspondante)

Grossesse

Il n'y a pas de donnée connue concernant les risques liés à une grossesse sous anti-IL1, notamment ceux de foetopathie. Le RCP Ilaris® mentionne : « Dans une étude de développement embryotoxique effectuée chez le singe marmoset, le canakinumab n'a pas révélé de materno-toxicité, ni d'effet embryotoxique ou tératogène lorsqu'il a été administré pendant toute l'organogénèse » (1).

Un test de grossesse est donc à réaliser chez toute jeune fille pubère avant la mise en route du traitement et une contraception efficace sera prescrite durant toute la durée du traitement.

La prise en charge d'une grossesse chez les femmes jeunes ayant un CAPS traité par biothérapie doit être effectuée directement avec le médecin expert ayant en charge le suivi du traitement en coordination avec le gynécologue obstétricien.

(Pour plus d'informations, voir la fiche correspondante)

Insuffisance hépatique

Ni anakinra, ni canakinumab n'ont été étudiés chez des sujets atteints d'insuffisance hépatique. Des hépatites sévères mais réversibles après arrêt du traitement ont été rapportées sous anakinra. Lors des essais cliniques avec le canakinumab, des cas rares, bénins, transitoires et asymptomatiques d'élévations des transaminases sériques ou de la bilirubinémie ont été rapportés. Le bilan hépatique : transaminases, bilirubine et γ GT doit donc être réalisé avant toute mise sous traitement par anti-IL1.

(Pour plus d'informations, voir la fiche correspondante)

Insuffisance rénale

La clairance plasmatique de anakinra est diminuée de 50% en cas d'insuffisance rénale modérée et de plus de 70% en cas d'insuffisance rénale sévère (clearance de la créatinine < 30 mL/min), ce qui nécessite une réduction posologique en conséquence. Aucune donnée n'est disponible chez les patients utilisant du canakinumab et ayant une insuffisance rénale.

Insuffisance cardiaque

Aucune donnée n'est disponible chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque.

Anomalies métaboliques

Le contrôle de l'inflammation chronique peut modifier le profil lipidique avec augmentation du cholestérol et des triglycérides. Par ailleurs des prises de poids parfois importantes ont été observées chez des patients traités par anti-IL1.

Traitement concomitant par colchicine

Dans le cas d'un traitement par de puissants inhibiteurs de cytokines, comme le canakinumab et l'anakinra, l'expression des enzymes CYP450 pourrait être restaurée (alors qu'elle est inhibée dans les états inflammatoires aigus), ce qui implique une adaptation posologique (réduction de la dose d'environ 50%) de la colchicine qui peut devenir toxique car elle utilise le même système enzymatique (13). Un avis auprès d'un centre de référence ou de compétence est vivement conseillé.

En résumé : bilan pré-thérapeutique anti-IL1

Examen clinique complet :

- Poids, IMC
 - Eliminer un foyer infectieux
 - Faire une IDR (Radio du thorax et test QuantIFERON® ou T-SPOT® si nécessité)
 - Faire un test de grossesse, une sérologie VIH, VHB et VHC
 - Instaurer une contraception efficace
 - Mettre à jour la vaccination anti-pneumocoque, effectuer les vaccins vivants avant de débiter le traitement
 - Arrêter les biothérapies en cours, en respectant un wash out approprié
 - Arrêter sauf exceptions (ex : ciclosporine, tacrolimus en situation de greffe, méthotrexate selon l'indication), les traitements immunosuppresseurs en cours
 - Adapter s'il y a lieu la dose de colchicine
 - Explorations biologiques : NFS plaquettes, créatininémie, transaminases, bilirubine, γ GT, cholestérol total et HDL et triglycérides
- (Δ Faire CRP (si possible protéine SAA) pour suivi de la maladie auto-inflammatoire et protéinurie sur 1 échantillon)

Suivi du traitement

Réactions au point d'injection

Elles sont rares avec le canakinumab mais fréquentes avec l'anakinra, pouvant durer jusqu'à 28 jours après le début du traitement. Sont observées : rougeur, douleur, tuméfaction et ecchymoses pouvant compromettre la poursuite du traitement, particulièrement chez un jeune enfant. Il est recommandé d'appliquer une pommade anesthésique 1h avant l'injection, de varier les sites d'injection et de sortir à l'avance le produit du réfrigérateur. Il est possible d'en atténuer les symptômes en appliquant pendant 10 minutes de la glace dans un gant de toilette sur la zone à injecter.

Risque infectieux

Les anti-IL1 favorisent surtout les infections respiratoires hautes mais des septicémies graves à pneumocoque ont été rapportées, ainsi que des infections à herpes et des infections opportunistes.



En cas d'infection grave, l'anakinra a une durée de vie très courte, ce qui permet un arrêt instantané et momentané du traitement. Le canakinumab a une demi-vie beaucoup plus longue (environ 28 jours), cependant ne bloquant que partiellement l'interleukine-1, des modifications inflammatoires (élévation de la CRP) se produisent en principe normalement sous traitement. Le RCP d'Ilaris® mentionne « *Chez les patients traités par le canakinumab et présentant des infections systémiques graves, il a été observé le maintien d'une inflammation physiologique, caractérisée par la présence concomitante de fièvre et de l'élévation de la protéine C réactive (CRP). Une diminution de la réponse inflammatoire aux infections ne peut être exclue et par conséquent une vigilance accrue est recommandée* ». Toutefois en cas de suspicion d'infection (fièvre durant plus de 3 jours) ou d'infection avérée, le patient doit être rapidement examiné par un médecin et des consignes doivent être demandées à l'expert qui a prescrit le traitement. Le vaccin anti-grippe doit être proposé tous les ans.

Vaccinations

Les vaccins vivants ne doivent pas être administrés sous traitement par anti-IL1. En cas de force majeure (ex : vaccin contre la fièvre jaune), le rapport bénéfice/risque pour le patient doit être sérieusement évalué. Des études faites chez des témoins sains recevant du canakinumab ont montré une immunisation satisfaisante (14). Durant l'extension de l'étude pivotale avec le canakinumab dans les syndromes CAPS les patients ayant reçu une vaccination pneumocoque, grippe et ROR, ont développé des taux d'anticorps protecteurs (15).

Neutropénies

Des neutropénies importantes sont rapportées avec anakinra, un peu moins fréquentes et profondes avec canakinumab. Une numération des polynucléaires neutrophiles est recommandée 1 à 2 mois après l'instauration du traitement, ainsi qu'à intervalle régulier tous les 3 mois, pendant toute la durée du traitement. L'apparition d'une neutropénie doit conduire à une surveillance étroite du nombre absolu des polynucléaires neutrophiles. L'interruption du traitement doit être envisagée si les PNN sont inférieurs à 500/mm³.

Hépatites

Des hépatites nécessitant l'arrêt du traitement ont été rapportées avec anakinra (10, 11). Le canakinumab peut entraîner une élévation modérée de la bilirubine et des transaminases (1).

Anomalies du profil lipidique

Le contrôle de l'inflammation chronique peut modifier le profil lipidique avec augmentation du cholestérol et des triglycérides.

Vertiges

Des vertiges peuvent être observés chez environ 14% des patients recevant un traitement par canakinumab.

En résumé : bilan de suivi pré-thérapeutique anti-IL1

- Examen clinique complet, poids, IMC tous les 3-6 mois
- Surveiller la tolérance locale des injections et la survenue éventuelle de vertiges
- Proposer la vaccination anti-grippe chaque début d'hiver
- Faire NFS, transaminases, bilirubine, γ GT à 4 semaines du début du traitement puis tous les 3 mois. Cholestérol total LDL et HDL et triglycérides, tous les 6 mois
- (Faire CRP (si possible protéine SAA) pour suivi de la maladie auto-inflammatoire et protéinurie sur 1 échantillon) tous les 3 à 6 mois en fonction du contexte
- Si infection sévère avérée ou suspicion (fièvre durant plus de 3 jours), arrêter les injections et prendre l'avis du médecin expert prescripteur
- Vaccin vivants contre indiqués, autres vaccins pouvant être poursuivis

Références

1. Résumé des Caractéristiques Produit Ilaris® : http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_Product_Information/human/001109/WC500031680.pdf
2. Lachmann HJ, Kone-Paut I, Kuemmerle-Deschner JB, et al. Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. *N Engl J Med* 2009;360:2416-25.
3. Résumé des Caractéristiques Produit Kineret® : <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/kineret/H-363-PI-fr.pdf>
4. Hawkins PN, Lachmann HJ, McDermott MF. Interleukin-1-receptor antagonist in the Muckle-Wells syndrome. *N Engl J Med* 2003;348:2583-4.
5. Neven B, Marvillet I, Terrada C, et al. Long-term efficacy of the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in ten patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease/chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome. *Arthritis Rheum* 2010;62:258-67.
6. Goldbach-Mansky R, Plass N, Chapelle D, et al. Treatment of neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID/CINCA) with IL-1 blocker anakinra, after 3 years on treatment. *Arthritis Rheum* 2008;58:S633.
7. Nigrovic PA, Mannon M, Prince FH, et al. Anakinra as first-line disease-modifying therapy in systemic juvenile idiopathic arthritis: report of forty-six patients from an international multicenter series. *Arthritis Rheum* 2011;63:545-55.
8. Meinzer U, Quartier P, Alexandra JF, et al. Interleukin-1 targeting drugs in familial mediterranean Fever: a case series and a review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2011;41:265-71.
9. Bodar EJ, Kujik LM, Drenth JP, et al. On-demand anakinra treatment is effective in mevalonate kinase deficiency. *Ann Rheum Dis* 2011;70:2155-8.
10. Lequerré T, Quartier P, Rosellini D, et al. Interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) treatment in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis or adult onset Still disease: preliminary experience in France. *Ann Rheum Dis* 2008;67:302-8.
11. Quartier P, Allantaz F, Cimaz R, et al. A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (ANAJS trial). *Ann Rheum Dis* 2011;70:747-54.
12. Koné-Paut I, Retomaz K, Garnier JM, Bader-Meunier B. Visceral leishmaniasis in a patient with systemic juvenile arthritis treated by IL-1RA agonist (Anakinra). *Clin Exp Rheumatol* 2007;25:119.
13. Terkeltaub RA, Furst DE, Digiacinto JL, et al. Evidence basis of a novel colchicine dose reduction algorithm to predict & prevent colchicine toxicity in the presence of P-gp/CYP P450 3A4 inhibitors. *Arthritis Rheum* 2011;63:2226-37.
14. Chioato A, Noseda E, Felix SD, et al. Influenza and meningococcal vaccinations are effective in healthy subjects treated with the interleukin-1 beta-blocking antibody canakinumab: results of an open-label, parallel group, randomized, single-center study. *Clin Vaccine Immunol* 2010;17:1952-7.
15. Kuemmerle-Deschner JB, Hachulla E, Cartwright R, et al. Two-year results from an open-label, multicentre, phase III study evaluating the safety and efficacy of canakinumab in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome across different severity phenotypes. *Ann Rheum Dis* 2011;70:2095-102.

Annexe 3 : Fiche pratique du CRI « Traitement anti-TNF alpha et suivi de la tolérance »

1

Traitement anti-TNF alpha et suivi de la tolérance



Bilan pré-thérapeutique

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

Cette check-list a pour objectif de vous aider à rechercher systématiquement les principales contre-indications et précautions d'emploi aux traitements anti-TNF α . Elle ne comprend pas le bilan d'activité ni de sévérité de la maladie justifiant ce traitement.

À l'interrogatoire, vérifier l'absence de :

- Antécédent de cancer solide, hémopathie, lymphome
- Antécédent ou contact avec un cas de tuberculose
- Antécédent de sclérose en plaque, de névrite optique ou de neuropathie démyélinisante
- Antécédent d'infections sévères, chroniques et/ou récurrentes (bactériennes, virales)
- Antécédent d'affection préneoplasique (polypose, broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO), oesophagite)
- Antécédent d'affection auto-immune systémique (lupus, hépatite, vascularite)
- Pneumopathie interstitielle, BPCO, asthme sévère
- Dyspnée d'effort et autres signes fonctionnels d'insuffisance cardiaque
- Vaccination récente avec vaccin vivant (fièvre jaune, BCG)
- Grossesse, désir de grossesse

À l'examen clinique, vérifier l'absence de :

- Fièvre
- Infection
- Adénopathies
- Signes orientant vers une néoplasie et/ou une hémopathie
- Signes d'insuffisance cardiaque décompensée
- Signes d'auto-immunité
- Signes d'affection démyélinisante
- Signes broncho-pulmonaires

Les vaccinations

- On proposera une mise à jour des vaccinations
- On proposera systématiquement une vaccination contre le pneumocoque si elle n'a pas été faite dans les trois à cinq ans précédents, et une vaccination anti-grippale saisonnière.

Les examens complémentaires à demander en première intention

- Hémogramme
- Électrophorèse des protéines sériques
- Transaminases

Janvier 2014



- Sérologies hépatites B (antigène HBs, anticorps anti-HBs, anticorps anti-HBc) et C et, avec accord du patient, sérologie VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine)
- Anticorps anti-nucléaires et, si positifs, anticorps anti-ADN natifs
- Radiographie de thorax
- Intradermoréaction à la tuberculine à SUI (Tubertest[®]) ou QuantiFERON[®] ou T-SPOT.TB[®]

Sur les examens complémentaires, vérifier l'absence de :

- Cytopénie ou autre anomalie de l'hémogramme
- Gammopathie monoclonale ou hypogammaglobulinémie
- Cytolyse hépatique
- Infection virale chronique active
- Anomalies de la radiographie de thorax
- Vérifier que l'induration lue 48 à 72 heures après l'intradermoréaction est < 5 mm ou la négativité du test QuantiFERON[®] ou T-SPOT.TB[®].

En présence de l'un de ces signes, situations et/ou pathologies, se référer aux fiches pratiques correspondantes avant toute instauration d'un traitement par anti-TNF α .



Bilan pré-thérapeutique

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

Cette check-list a pour objectif de vous aider à chercher systématiquement les principales contre-indications et/ou précautions d'emploi du belimumab. Elle ne comprend pas le bilan d'activité ni de sévérité de la maladie justifiant ce traitement, notamment les explorations immunitaires [Ac antinucléaires (Ac anti-ADN natif) et Ac anti-ENA (Antigènes nucléaires solubles) et les fractions C3 et C4 du complément].

A l'interrogatoire, rechercher les antécédents de :

- Infections sévères, chroniques et/ou récidivantes (bactériennes, virales)
- Infections opportunistes
- Diarrhée
- Cancer
- Troubles psychiques (anxiété, dépression, insomnie)
- Greffe d'organe.

A l'examen clinique, vérifier l'absence de :

- Fièvre
- Infection évolutive
- Adénopathies
- Signes orientant vers une néoplasie.

Les vaccinations :

On proposera une mise à jour des vaccinations (voir les modalités dans la fiche « Vaccination »). En cas de vaccins vivants, la vaccination sera à réaliser idéalement 4 semaines avant le début du belimumab.

On recommandera une vaccination contre le pneumocoque. Pour tous les patients et patientes immunodéprimés, traités par biothérapie, le Haut Conseil de la Santé Publique recommande une vaccination séquentielle d'abord par le Prevenar13[®] puis par le Pneumo23[®] [1, 2], Prevenar13[®] disposant aujourd'hui en France d'une AMM dans toutes les tranches d'âge, mais n'étant à ce jour remboursé que chez les patients d'âge ≤ 5 ans ou ≥ 50 ans [3].

Examens complémentaires à demander systématiquement en première intention :

- Hémogramme
- Transaminases
- Dosage pondéral des immunoglobulines ou électrophorèse des protéines sériques
- Application des règles de bonnes pratiques de recherche des facteurs de risque et de dépistage des néoplasies (Voir annexe 2)
- Sérologies hépatites B, C, VIH si >5 ans ou en cas de situations à risque (Voir annexe 1)
- Rx Thorax
- ECBU
- Intradermoréaction à la tuberculine 5 UI (Tubertest[®]) ou test *in vitro* Quantiféron Gold[®] ou T-Spot-TB[®].
 - Si lors d'un précédent dépistage, un traitement antituberculeux préventif a été prescrit le dépistage ne sera pas renouvelé.
 - Si un précédent dépistage de plus d'un an était négatif, il est conseillé de le refaire.

- Si le dépistage n'a jamais été fait, il est recommandé de suivre les recommandations de l'ANSM, anciennement AFSSAPS, pour le dépistage des tuberculoses latentes [4].
- Dépistage des lésions préneoplasiques et néoplasiques du col de l'utérus : Dans l'état actuel des connaissances, un suivi gynécologique avec dépistage doit être proposé aux patientes avant l'instauration du traitement puis de façon annuelle.

Les contre-indications du belimumab sont :

- Hypersensibilité au belimumab ou à l'un des excipients
- Infections sévères et incontrôlées telles que sepsis et infections opportunistes.

Les précautions d'emploi du belimumab sont :

- Neutropénie et thrombopénie
- Pathologie hépatique active et insuffisance hépatique ou greffe
- Pathologie rénale active et insuffisance rénale ou greffe
- Maladie neuro psychiatrique : dépression, angoisse, et maladie démyélinisante
- Néoplasie <5 ans, sauf cancer cutané (hors mélanome) avec exérèse complète dont les limites passent en zone saine
- Traitements immunosuppresseurs associés en particulier ceux ciblant le lymphocyte B et le cyclophosphamide
- **Une contraception efficace est justifiée.**

Références

1. Haut Conseil de la Santé Publique. Vaccinations des personnes immunodéprimées ou aspléniques. Recommandations. Rapport 2012.
2. Haut Conseil de la Santé Publique. Avis relatif aux recommandations vaccinales spécifiques des personnes immunodéprimées ou aspléniques. Avis du 16 Février 2012.
3. Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence. Prevenir13'. Avis du 10 juillet 2013.
4. AFSSAPS. Recommandations nationales. Prévention et prise en charge des tuberculoses survenant sous anti-TNF alpha. Juillet 2005.

Annexe 1 : Recommandations sur les hépatites virales chez les immunosupprimés

1. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. J Hepatol 2009;50:227-42.
2. Barclay S, Poi S, Mutimer D et al. The management of chronic hepatitis B in the immuno-compromised patient: recommendations from a single topic meeting. J Clin Virol 2008;41:243-54.

Annexe 2 : Règles de bonnes pratiques de recherche des facteurs de risque et de dépistage des néoplasies

Des recommandations ou règles de bonne pratique en terme de dépistage de néoplasie existent pour trois situations cliniques :

1. Place de l'endoscopie digestive basse pour le diagnostic de lésions néoplasiques chez des sujets à risque élevé et très élevé de cancer colorectal (CCR) et dans des situations cliniques particulières pour les sujets à risque moyen de cancer colorectal : Recommandations HAS 2004.
(http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_272348/endoscopie-digestive-basse-indications-en-dehors-du-depistage-en-population)
2. Dépistage individuel du cancer de la prostate (il n'existe pas de recommandation pour un dépistage organisé) : Recommandations HAS 2004.
(http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_433516/elements-d-information-des-hommes-envisageant-la-realisation-d-un-depistage-individuel-du-cancer-de-la-prostate)
3. Dépistage du cancer du sein : Recommandations ANAES 1999 et évaluation de la méta-analyse de Gotzsche et Olsen par l'ANAES 2002.
(http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_466837/le-depistage-du-cancer-du-sein-par-mammographie-dans-la-population-generale)
(http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_433803/depistage-du-cancer-du-sein-par-mammographie-evaluation-de-la-meta-analyse-de-gotszche-et-olsen)

1 Que faire avant d'initier les inhibiteurs de JAK (JAKi) ?

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

Cette check-list a pour objectif de vous aider à chercher systématiquement les principales contre-indications des inhibiteurs de JAK (JAKi). Elle ne comprend pas le bilan d'activité ni de sévérité de la maladie justifiant ce traitement.

	Baricitinib	Tofacitinib
À l'interrogatoire, vérifier l'absence de	<ul style="list-style-type: none"> - Antécédent personnel ou familial de tuberculose, ou contact avec un cas de tuberculose - Antécédent d'infections sévères, chroniques et/ou récidivantes (dont varicelle/zona) - Risque cardiovasculaire élevé et facteurs de risque cardiovasculaire mal contrôlés - Antécédent de cancer solide ou hémopathie - Désir de grossesse - Insuffisance hépatique sévère (si nécessaire calculer le score de Child-Pugh) (cf. fiche « Troubles digestifs et hépatiques ») - Insuffisance rénale sévère - Traitement avec un inhibiteur de l'OAT3 (probénécide) 	<ul style="list-style-type: none"> - Antécédent personnel ou familial de tuberculose, ou contact avec un cas de tuberculose - Antécédent d'infections sévères, chroniques et/ou récidivantes (dont varicelle/zona) - Risque cardiovasculaire élevé et facteurs de risque cardiovasculaire mal contrôlés - Antécédent de cancer solide ou hémopathie - Désir de grossesse - Insuffisance hépatique modérée à sévère (si nécessaire calculer le score de Child-Pugh) (cf. fiche « Troubles digestifs et hépatiques ») - Traitement avec un inhibiteur (kétoconazole, fluconazole, tacrolimus, ciclosporine, vérapamil, érythromycine, etc...) ou un inducteur du cytochrome P450 (rifampicine, phénobarbital, carbamazépine, etc...)
Les vaccinations	<ul style="list-style-type: none"> - On proposera une mise à jour des vaccinations avec vaccin inactivé si possible au moins 2 semaines avant le début du traitement - On recommandera une vaccination contre la grippe et contre le pneumocoque (schéma vaccinal : vaccin conjugué 13-valent PCV13 [Prevenar13®] suivi au moins 2 mois plus tard par le vaccin non conjugué 23-valent PPV23 [Pneumovax®]) - Vaccination zona recommandée dès mise à disposition du vaccin inactivé 	

	Baricitinib	Tofacitinib
À l'examen clinique, vérifier l'absence de	<ul style="list-style-type: none"> - Fièvre - Infection évolutive - Adénopathies - Signes orientant vers une néoplasie 	
Les examens complémentaires à demander systématiquement en première intention	<ul style="list-style-type: none"> - Hémogramme - Électrophorèse des protéines sériques - ASAT/ALAT, bilirubine, gamma-GT - Bilan lipidique (cholestérol total, LDLc, HDLc, triglycérides) - Créatininémie, clairance de la créatinine - Radiographie du thorax - Test <i>in vitro</i> Quantiféron Gold® ou T-Spot-TB® ou Intradermoréaction à la tuberculine 5 UI (Tubertest®) <ul style="list-style-type: none"> • Si lors d'un précédent dépistage un traitement antituberculeux préventif a été prescrit, le dépistage ne sera pas renouvelé. • Si un précédent dépistage de plus de deux ans était négatif, il est conseillé de le refaire. • Si le dépistage n'a jamais été fait, il est recommandé de suivre les recommandations de l'ANSM, anciennement AFSSAPS, pour le dépistage des tuberculoses latentes. - Sérologies hépatites B et C et avec accord du patient, sérologie VIH - Une sérologie VZV ne sera envisagée que dans des situations exceptionnelles (patient sans antécédent de varicelle, vaccination avec le vaccin vivant atténué Zostavax®). <p>Si des sérologies de moins de 5 ans sont disponibles, elles ne seront pas refaites sauf en cas de facteurs de risque ou de geste médical à risque dans l'intervalle.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Application des règles de bonnes pratiques de dépistage des facteurs de risque de néoplasie. 	
Contre-indications	<ul style="list-style-type: none"> - Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients - Tuberculose active, infections graves telles qu'une septicémie ou des infections opportunistes - Insuffisance hépatique sévère - Grossesse et allaitement 	

En pratique à l'Initiation des JAKI

	Baricitinib	Tofacitinib
Age	- >75 ans : baricitinib à 2 mg/j - ≤75 ans : baricitinib à 4 mg/j	- Pas d'adaptation de posologie en fonction de l'âge
Antécédents	- Infections chroniques ou récurrentes : baricitinib à 2 mg/j	- Pas d'adaptation de posologie
Fonction rénale	- Clairance <30 ml/min : baricitinib non indiqué - Clairance entre 30 et 60 ml/min : baricitinib à 2 mg/j - Clairance >60 ml/min : baricitinib à 4 mg/j	- Clairance <30 ml/min : tofacitinib à 5 mg/j - Clairance entre 30 et 60 ml/min : tofacitinib à 5 mg x2/j - Clairance >60 ml/min : tofacitinib à 5 mg x2/j
Fonction hépatique	- Classe C de Child-Pugh : baricitinib non indiqué - Classe B de Child-Pugh : baricitinib à 4 mg/j - Classe A de Child-Pugh : baricitinib à 4 mg/j (cf. fiche « Troubles digestifs et hépatiques »)	- Classe C de Child-Pugh : tofacitinib contre-indiqué - Classe B de Child-Pugh : tofacitinib à 5 mg/j - Classe A de Child-Pugh : tofacitinib à 5 mg x2/j (cf. fiche « Troubles digestifs et hépatiques »)
Hémogramme	Hémoglobine - Hb <8 g/dL : baricitinib non indiqué - Hb ≥8 g/dL : baricitinib à 4 mg/j Neutrophiles - PNN <1000/mm ³ : baricitinib non indiqué - PNN ≥1000/mm ³ : baricitinib à 4 mg/j Lymphocytes - Lymphocytes <500/mm ³ : baricitinib non indiqué - Lymphocytes ≥500/mm ³ : baricitinib à 4 mg/j	Hémoglobine - Hb <9 g/dL : tofacitinib non indiqué - Hb ≥9 g/dL : tofacitinib à 5 mg x2/j Neutrophiles - PNN <1000/mm ³ : tofacitinib non indiqué - PNN ≥1000/mm ³ : tofacitinib à 5 mg x2/j Lymphocytes - Lymphocytes <750/mm ³ : tofacitinib non indiqué - Lymphocytes ≥750/mm ³ : tofacitinib à 5 mg x2/j
Adaptation de posologie en fonction des traitements associés	Inhibiteur de l'OAT3 - Probénécide : baricitinib à 2 mg/j	Inhibiteur du CYP450 - Tacrolimus, ciclosporine : tofacitinib non indiqué - Kétoconazole ou fluconazole : tofacitinib à 5 mg/jour Inducteurs du CYP3A4 - Rifampicine, phénobarbital, carbamazépine : tofacitinib à éviter (augmenter le métabolisme du tofacitinib, concentration réelle du médicament actif non prévisible)

1

Bilan pré-thérapeutique initial

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

Cette check-list a pour objectif de vous aider à chercher systématiquement les principales contre-indications au rituximab. Elle ne comprend pas le bilan d'activité ni de sévérité de la maladie justifiant ce traitement.

À l'interrogatoire, vérifier l'absence de :

- Antécédent d'insuffisance cardiaque sévère (NYHA classe IV) ou de maladie cardiovasculaire sévère non contrôlée
- Antécédent d'infections sévères, chroniques et/ou récidivantes (bactériennes, virales) et facteurs de risque (cathéter, implant)
- Antécédent de cancer solide (un antécédent de lymphome B n'est pas une CI)
- Pathologies associées pour lesquelles l'utilisation de corticoïdes représenterait un risque thérapeutique
- Antécédent de neutropénie ou d'affection pulmonaire

À l'examen clinique, vérifier l'absence de :

- Infection évolutive
- Signes d'insuffisance cardiaque décompensée ou pathologies cardiaques ischémiques
- Hypertension artérielle mal équilibrée

Vaccinations :

- On proposera une mise à jour des vaccinations selon les recommandations récentes (Voir fiche « Vaccination »)
- On proposera systématiquement une vaccination contre le pneumocoque idéalement par une injection de vaccin pneumococcique conjugué 13-valent PCV13 (Prevenar 13®) suivie d'une injection de vaccin pneumococcique non conjugué 23-valent PSV23 (Pneumo23®) au moins 2 mois après, et une vaccination antigrippale saisonnière

Examens complémentaires à conseiller :

- Hémogramme
- Dosage des Ig
- Typage lymphocytaire (taux des lymphocytes B et des lymphocytes T) en cas de lymphopénie profonde ou de complication infectieuse
- Sérologies VHB, VHC et VIH après accord du patient

Les contre-indications au rituximab :

- Insuffisance cardiaque sévère (NYHA classe IV) ou de maladie cardiovasculaire sévère non contrôlée
- Infections sévères, chroniques et/ou récidivantes (bactériennes, virales)



Décembre 2016

Les précautions d'emploi du rituximab :

- IgG en dessous de la normale du laboratoire (surtout <5 g/L)
- Lymphopénie T et/ou B
- Hépatite, VIH
- Neutropénie < 1500/mm³



Il n'y a pas de test prédictif du risque de LEMP (Leucoencéphalopathie Multifocale Progressive).

Examens complémentaires à demander systématiquement en 1^{re} intention :

- Électrocardiogramme
- Hémogramme
- Biologies hépatique et rénale
- Electrophorèse des protéines sériques
- Dosage pondéral des immunoglobulines (IgG, IgA, IgM)
- Sérologies hépatites B, C et VIH.

1 Que faire avant d'initier le tocilizumab ?

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

Cette check-list a pour objectif de vous aider à chercher systématiquement les principales contre-indications et/ou précautions d'emploi du tocilizumab, qu'il soit prescrit sous forme cutanée SC ou sous forme intraveineuse IV. Elle ne comprend pas le bilan d'activité ni de sévérité de la maladie justifiant ce traitement.

À l'interrogatoire, rechercher les antécédents de :

- Infections sévères, chroniques et/ou récidivantes (bactériennes, virales) et facteurs de risque (cathéter, implant)
- Tuberculose (contact personnel ou familial)
- Cancer solide et affections hématologiques
- Diverticulite
- Cytopénie
- Hépatopathie

On vérifiera si le patient prend un traitement métabolisé par les enzymes du CYP450, car ce traitement pourrait nécessiter une adaptation de posologie lors de l'instauration et de l'arrêt du tocilizumab. La liste des médicaments les plus fréquents est résumée dans le tableau 1.

Tableau 1. Exemples de médicaments métabolisés par les isoenzymes du cytochrome P450.

Pour la liste complète, vous pouvez vous référer au site <http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis> ou <http://www.mayomedicallaboratories.com>

Principales interactions	DCI	Nom commercial
CYP 1A2	Théophylline	Théostat®, Euphylline®, Xanthium®, Dilatrane®
CYP 2C9	Phénytoïne	Di-Hydan®
	Warfarine	Coumadine®
CYP 2C19	Benzodiazépines (alprazolam, diazépam, midazolam, prazépam, clorazépate...)	Xanax®, Valium®, Hypnovel®, Lysanxia®, Tranxène®
CYP 3A4	Ciclosporine	Neoral®, Sandimmun®
	Atorvastatine, simvastatine	Tahor®, Zocor®
	Inhibiteurs calciques (amlodipine, diltiazem, nifédipine, félodipine, isradipine, nicardipine, nitrendipine, bépridil, vérapamil...)	Amlor®, Tildiem®, Adalate®, Flodil®, Icaz®, Loxen®, Baypress®, Unicordium®, Isoptine®



Décembre 2016

À l'examen clinique, vérifier l'absence de :

- Fièvre
- Infection évolutive
- Adénopathies
- Signes orientant vers une néoplasie
- HTA
- Douleurs abdominales / troubles du transit

Les vaccinations :

- On proposera une mise à jour des vaccinations, si possible au moins 2 semaines avant le début du traitement, et idéalement 4 semaines avant pour les vaccins vivants.
- On recommandera une vaccination contre le pneumocoque. Pour tous les patients immunodéprimés, traités par biothérapie, le Haut Conseil de la Santé Publique recommande une vaccination séquentielle d'abord par le vaccin conjugué Prevenar13® puis, au moins 2 mois plus tard, par le vaccin polysaccharidique non conjugué Pneumo23® (1,2). Prevenar13® dispose aujourd'hui en France d'une AMM dans toutes les tranches d'âge chez l'enfant et chez l'adulte (3) (Pour les modalités particulières, voir fiche « Vaccination »).
- On proposera aussi systématiquement une vaccination anti-grippale saisonnière.

Examens complémentaires à demander systématiquement en 1^{ère} intention :

- Hémogramme
- Biologies hépatique et virale
- Transaminases
- Bilan lipidique incluant cholestérol total, LDL-cholestérol, HDL-cholestérol et triglycérides
- Electrophorèse des protéines sériques (avec dosage des IG si antécédent de traitement par rituximab)
- Rx Thorax (ou scanner «low dose»)
- Intradermoréaction à la tuberculine 5 UI (Tubertest®) ou test *in vitro* Quantiféron Gold® ou T-Spot-TB®
 - Si lors d'un précédent dépistage, un traitement antituberculeux préventif a été prescrit le dépistage ne sera pas renouvelé.
 - Si un précédent dépistage de plus de deux ans était négatif, il est conseillé de le refaire.
 - Si le dépistage n'a jamais été fait, il est recommandé de suivre les recommandations de l'ANSM, anciennement AFSSAPS, pour le dépistage des tuberculoses latentes.
- Sérologies hépatites B et C et avec accord du patient, sérologie VIH (cf. annexe 1)

Si des sérologies de moins de 5 ans sont disponibles, elles ne seront pas refaites sauf en cas de facteurs de risque ou de geste médical à risque dans l'intervalle
- Application des règles de bonnes pratiques de recherche des facteurs de risque et de dépistage des néoplasies (cf. annexe 2)
- Dosage pondéral des immunoglobulines pour les patients auparavant traités par rituximab

● **Pour rappel**

Les contre-indications du tocilizumab sont :

- Hypersensibilité au tocilizumab ou à l'un des excipients
- Infections sévères et incontrôlées telles que sepsis et infections opportunistes

Les précautions d'emploi du tocilizumab sont :

- Diverticulite
- Pathologie hépatique active et insuffisance hépatique
- Infection virale chronique
- Neutropénie et thrombopénie
- Dyslipidémies
- Antécédents cardiovasculaires
- Maladie démyélinisante
- Néoplasie <5 ans, sauf cancer cutané (hors mélanome) avec exérèse complète dont les limites passent en zone saine

Références

1. Haut Conseil de la Santé Publique. Vaccinations des personnes immunodéprimées ou aspléniques. Recommandations. 2^{ème} édition. Rapport 2014.
2. Résumé des Caractéristiques Produit Prevenar13® .

Annexes

Annexe 1 : Recommandations sur les hépatites virales chez les immunodéprimés.

1. EASL (European Association For The Study Of The Liver) clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol 2012;57:167-85.
2. Barclay S, Pol S, Mutimer D et al. The management of chronic hepatitis B in the immuno-compromised patient: recommendations from a single topic meeting. J Clin Virol 2008;41:243-54.

Annexe 2 : Règles de bonnes pratiques de recherche des facteurs de risque et de dépistage des néoplasies.

Des recommandations ou règles de bonne pratique en terme de dépistage de néoplasie existent pour trois situations cliniques :

- Dépistage du cancer colorectal : Recommandations HAS 2013 sur www.has-sante.fr
- Dépistage individuel du cancer de la prostate : Recommandations HAS 2013 sur www.has-sante.fr
- Dépistage du cancer du sein : Recommandations HAS 2014 sur www.has-sante.fr



1 Que faire avant d'initier l'ustékinumab ?

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

Cette check-list a pour objectif de vous aider à chercher systématiquement les principales contre-indications ou précautions d'emploi de l'ustékinumab. Elle ne comprend pas le bilan d'activité ni de sévérité de la maladie justifiant ce traitement.

- **À l'interrogatoire**, vérifier l'absence de :
 - ✓ Antécédent personnel, ou familial, ou contact avec un cas de tuberculose
 - ✓ Antécédent d'infections sévères, chroniques et/ou récidivantes (bactériennes, virales) et de facteurs de risque (cathéter, implant)
 - ✓ Antécédent de cancer solide et d'affections hématologiques
 - ✓ Antécédent de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO)
 - ✓ Désir de grossesse ou de paternité.
- **À l'examen clinique**, vérifier l'absence de :
 - ✓ Fièvre
 - ✓ Infection évolutive
 - ✓ Adénopathies ou un autre signe clinique lié
 - ✓ Signes orientant vers une néoplasie.
- **Les vaccinations :**
 - ✓ On proposera une mise à jour des vaccinations si possible au moins 2 semaines avant le début du traitement
 - ✓ On recommandera une vaccination contre le pneumocoque, idéalement par une injection de vaccin pneumococcique conjugué 13-valent (Prevenar13®) suivie d'une injection au moins 2 mois après une injection de vaccin polysaccharidique 23-valent (Pneumo23®), et contre la grippe.
- **Les examens complémentaires à demander systématiquement en 1^{ère} intention :**
 - ✓ Hémogramme
 - ✓ Biologies hépatique et rénale
 - ✓ Électrophorèse des protéines sériques
 - ✓ Radiographie du thorax
 - ✓ Test *in vitro* Quantiféron Gold® ou T-Spot-TB® ou Intradermoréaction à la tuberculine 5 UI (Tubertest®)
 - Si lors d'un précédent dépistage, un traitement antituberculeux préventif a été prescrit le dépistage ne sera pas renouvelé
 - Si un précédent dépistage de plus de deux ans était négatif, il est conseillé de le refaire
 - Si le dépistage n'a jamais été fait, il est recommandé de suivre les recommandations de l'ANSM, anciennement AFSSAPS, pour le dépistage des tuberculoses latentes.

- ✓ Sérologies hépatites B et C, et avec accord du patient, sérologie VIH. Si des sérologies de moins de 5 ans sont disponibles, elles ne seront pas refaites sauf en cas de facteurs de risque ou de geste médical à risque dans l'intervalle
- ✓ Application des règles de bonnes pratiques de dépistage des facteurs de risque de néoplasie
 - Dépistage du cancer colorectal : Recommandations HAS 2013 sur www.has-sante.fr
 - Dépistage individuel du cancer de la prostate : Recommandations HAS 2013 sur www.has-sante.fr
 - Dépistage du cancer du sein : Recommandations HAS 2014 sur www.has-sante.fr

● **Les contre-indications de l'ustékinumab :**

- ✓ Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients
- ✓ Infection active et cliniquement importante (par exemple une tuberculose active).

● **Les précautions d'emploi :**

- ✓ Infection chronique ou antécédents d'infections récurrentes
- ✓ Dépistage tuberculose latente
- ✓ Tumeurs malignes solides
- ✓ Hypersensibilité au latex. Le conditionnement de l'ustékinumab contient du latex (présent uniquement dans les seringues) qui est susceptible de provoquer des réactions allergiques graves chez les personnes sensibles.

TITRE DE LA THESE : TRAÇABILITE DU BILAN PRE-BIOTHERAPIE ET DES VACCINATIONS APRES IMPLANTATION D'UN QUESTIONNAIRE INFORMATISE. EVALUATION DES PRATIQUES PROFESSIONNELLES DANS LE SERVICE DE RHUMATOLOGIE DU CHU DE DIJON.

AUTEUR : VANTARD MARINE

RESUME :

OBJECTIF : élaborer, mettre en place et implanter, puis évaluer l'efficacité d'un questionnaire informatique standardisé permettant de tracer le bilan pré-biothérapie et la vaccination de patients, avant l'introduction d'une biothérapie pour un rhumatisme inflammatoire, dans le service de Rhumatologie du CHU de Dijon.

MATERIELS ET METHODES : 40 patients ont été inclus, entre le 15 mars 2019 et le 15 novembre 2019, pour lesquels une biothérapie était introduite ou switchée, en consultation ou hospitalisation. La traçabilité de leur bilan pré-biothérapie et des vaccinations, recommandée selon le CRI et les hautes autorités de santé a été analysée et comparée aux données de la thèse du Dr Fayolle (avant la mise en place du questionnaire informatique du bilan pré-biothérapie), selon un test exact de Fisher.

RESULTATS : la traçabilité a été significativement améliorée pour les examens suivants : numération formule plaquettaire ($p= 0,016$), créatininémie ($p=0,001$), bilan hépatique ($p=0,001$), sérologie VIH ($p=0,004$), électrophorèse des protéines plasmatiques ($p=0,003$) et anticorps anti-nucléaires ($p=0,003$). Les autres éléments du bilan pré-biothérapie et les vaccinations n'étaient pas significativement mieux tracés après l'implantation du questionnaire informatisé.

CONCLUSION : la mise en place du questionnaire informatique de bilan pré-biothérapie a permis d'améliorer de manière significative la traçabilité de certains examens. Des axes d'amélioration restent à développer, notamment concernant la traçabilité de la vaccination qui reste largement perfectible.

MOTS CLES : TRACABILITE, BILAN PRE-BIOTHERAPIE, VACCINATION