



HAL
open science

Amélioration de l'information des patients atteints de déficits immunitaires traités par immunoglobulines au CHU Grenoble Alpes

Laura Bickert

► **To cite this version:**

Laura Bickert. Amélioration de l'information des patients atteints de déficits immunitaires traités par immunoglobulines au CHU Grenoble Alpes. Sciences pharmaceutiques. 2016. dumas-01598257

HAL Id: dumas-01598257

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01598257>

Submitted on 29 Sep 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

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

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble : thesebum@ujf-grenoble.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES
FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE**

Année : 2016

N°

**AMELIORATION DE L'INFORMATION DES PATIENTS ATTEINTS DE
DEFICITS IMMUNITAIRES TRAITES PAR IMMUNOGLOBULINES AU
CHU GRENOBLE ALPES**

**THÈSE
PRESENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE
DIPLOME D'ÉTAT**

Laura BICKERT

[Données à caractère personnel]

**THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE
GRENOBLE**

Le 29 septembre 2016

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

M. le Pr Benoît ALLENET

Membres :

Mme Fanon GENESTE

M. le Dr Bruno REVOL

Mme le Dr Françoise SARROT-REYNAULD

*La Faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni
improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme
propres à leurs auteurs.*

Doyen : SEVE Michel
Vice-doyenne : DEMEILLIERS Christine

Année 2015-2016

ENSEIGNANTS A L'UFR DE PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

BAKRI	Aziz	Pharmacie Galénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (TIMC-IMAG)
BOUMENDJEL	Ahcène	Chimie Organique (D.P.M.)
BURMEISTER	Wim	Biorphysique (U.V.H.C.I)
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Inorganique (D.P.M.)
DROUET	Christian	Immunologie Médicale (TIMC-IMAG)
DROUET	Emmanuel	Microbiologie (U.V.H.C.I) -
GODIN-RIBUOT	Diane	Physiologie-Pharmacologie (HP2)
LENORMAND	Jean Luc	Ingénierie Cellulaire, Biothérapies (THEREX, TIMC, IMAG)
MARTIN	Donald	Laboratoire TIMC-IMAG (TIMR 5525 UJF-CNRS)
MOINARD	Christophe	LABFA (U Inserm 1055)
PEYRIN	Eric	Chimie Analytique (D.P.M.)
RIBUOT	Christophe	Physiologie – Pharmacologie (HP2)
WOUESSIDJEWÉ	Denis	Pharmacotechnie (D.P.M.)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

ALLENET	Benoit	Pharmacie Clinique (THEMAS TIMC-IMAG/MCU-PH)
CORNET	Murielle	Parasitologie – Mycologie Médicale (LAPM, PU-PH)
DANEL	Vincent	Toxicologie (SMUR SAMU / PU-PH)
FAURE	Patrice	Biochimie (HP2/PU-PH)
MOSSUZ	Pascal	Hématologie (PU-PH-THEREX-TIMC)
SEVE	Michel	Biochimie – Biotechnologie (IAB, PU-PH)

PROFESSEURS EMERITES

CALOP	Jean
GRILLOT	Renée
ROUSSEL	Anne-Marie

Dernière mise à jour : NM 16/02/2016

DOMAINE DE LA MERCI – 38706 LA TRONCHE CEDEX – France - TEL : +33 (0)4 76 63 71 00 – FAX : +33 (0)4 76 63 71 70

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

ALDEBERT	Delphine	Parasitologie-Mycologie (L.A.P.M)
BATANDIER	Cécile	Nutrition et Physiologie (L.B.F.A)
BELAIDI-CORSAT	Elise	Pharmacologie Physiologie –(HP2)
BOURGOIN	Sandrine	Biochimie – Biotechnologie (IAB)
BRETON	Jean	Biologie Moléculaire / Biochimie (L.C.I.B – LAN)
BRIANCON-MARJOLLET	Anne	Physiologie Pharmacologie (HP2)
BUDAYOVA SPANO	Monika	Biophysique (I.B.S)
CAVAILLES	Pierre	Biologie Cellulaire et génétique (L.A.P.M)
CHOISNARD	Luc	Pharmacotechnie (D.P.M)
DELETRAZ-DELPORTE	Martine	Droit Pharmaceutique (Equipe SIS « Santé, Individu, Société »-EAM 4128)
DEMEILLIERS	Christine	Biochimie (L.B.F.A)
DURMORT-MEUNIER	Claire	Biotechnologies (I.B.S)
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie (D.P.M)
GILLY	Catherine	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
GROSSET	Catherine	Chimie Analytique (D.P.M)
GUIEU	Valérie	Chimie Analytique (D.P.M)
HININGER-FAVIER	Isabelle	Biochimie (L.B.F.A)
JOYEUX-FAURE	Marie	Physiologie - Pharmacologie (HP2)
KHALEF	Nawel	Pharmacie Galénique (TIMC-IMAG)
KRIVOBOK	Serge	Biologie Végétale et Botanique (L.C.B.M)
MELO DE LIMA	Christelle	Biostatistiques (L.E.C.A)
MOUHAMADOU	Bello	Cryptogamie, Mycologie Générale (L.E.C.A)
NICOLLE	Edwige	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
OUKACINE	Farid	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
PERES	Basile	Pharmacognosie (D.P.M)
PEUCHMAUR	Marine	Chimie Organique (D.P.M.)
RACHIDI	Walid	Biochimie (L.C.I.B)
RAVELET	Corinne	Chimie Analytique (D.P.M)
SOUARD	Florence	Pharmacognosie (D.P.M)
TARBOURIECH	Nicolas	Biophysique (U.V.H.C.I.)
VANHAVERBEKE	Cécile	Chimie (D.P.M)

MAITRES DE CONFERENCE DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

BEDOUCH	Pierrick	Pharmacie Clinique (THEMAS TIMC-IMAG/MCU-PH)
BUSSER	Benoit	Pharmacie (IAB-INSERM)
GERMI	Raphaëlle	Microbiologie (U.V.H.C.I)

PROFESSEURS CERTIFIES

FITE	Andrée
GOUBIER	Laurence

PROFESSEURS ET MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES (PAST/MAST)

BELLET	Béatrice	Pharmacie Clinique
RIEU	Isabelle	Qualitologie (Praticien Attaché – CHU)
TROUILLER	Patrice	Santé Publique (Praticien Hospitalier – CHU)

PROFESSEURS AGREGES (PRAG)

GAUCHARD	Pierre-Alexis	(D.P.M)
----------	---------------	---------

CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIB : Centre d'Innovation en Biologie
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse et Ontogenèse »
IBS : Institut de Biologie Structurale
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogénèse des Microorganismes
LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition
UVHCT : Unit of Virus Host Cell Interactions

Dernière mise à jour : NM 16/02/2016

DOMAINE DE LA MERCI – 38706 LA TRONCHE CEDEX – France - TEL : +33 (0)4 76 63 71 00 – FAX : +33 (0)4 76 63 71 70

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Docteur Bruno REVOL,

Un grand remerciement pour m'avoir guidée tout au long de ce travail, pour votre précieuse aide et pour le temps consacré à celui-ci.

A Monsieur le Professeur Benoit ALLENET,

Un grand merci pour son implication au début de ce travail et pour avoir accepté de présider ce jury.

A Madame le Docteur Françoise SARROT-REYNAULD,

Pour sa collaboration dans ce travail et pour sa participation à ce jury.

A Madame Fanon GENESTE et au LFB,

Pour leur partenariat dans la réalisation de la brochure, ainsi que pour la présence de Mme GENESTE au jury.

Aux patients,

Qui ont accepté de participer à cette étude.

A Mimi,

Pour son aide apportée, ses conseils et son amitié.

A mes parents, mes grands parents,

Qui ont toujours été là pour moi et m'ont toujours soutenue dans mes décisions.

A Jonathan,

Pour avoir été à mes côtés et pour m'avoir soutenue toutes ces années.

A mes tous mes amis Marion, Adèle, Patou, Ju, Lise, Mélo, Isa, Tata...

Pour tous ces moments passés ensemble et pour tous ceux à venir.

Aux pharmacies : La pharmacie Cohen, La pharmacie du Campus, La pharmacie du Tréry, La pharmacie de la frange verte,

Pour leur accueil au sein de leurs équipes et leur formation durant toutes ces années.

A tous ceux que je n'ai pas cités mais qui comptent pour moi.

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS	5
SOMMAIRE	6
LISTE DES ABREVIATIONS	8
TABLE DES ILLUSTRATIONS	9
INTRODUCTION	10
1 Les déficits immunitaires	10
1.1 Définition.....	10
1.2 Epidémiologie	11
1.3 Physiopathologie	11
1.3.1 L’immunologie de Thucydide à Bruton.....	11
1.3.2 La réponse immunitaire	13
1.3.2.1 Immunité innée.....	14
1.3.2.2 Immunité adaptative.....	15
1.3.3 Différents types de DIP.....	19
2 Prise en charge thérapeutique des DIP	20
2.1 Antibiotiques	20
2.2 Immunoglobulines.....	20
2.3 Greffe de moelle osseuse.....	21
2.4 Thérapie génique	21
3 Organisation des soins en France	21
3.1 CEREDIH.....	21
3.2 Don du sang et EFS	22
3.3 LFB (Laboratoire français de Fractionnement et des Biotechnologies).....	23
3.4 Autres laboratoires commercialisant des MDS	24
3.5 Associations de patients	25
4 Quel cadre juridique pour les MDS ?	26
4.1 Organisation de la filière du sang en France	26
4.2 Les MDS, un statut à part.....	28
4.2.1 Traçabilité	28
4.2.2 Pharmacovigilance	29
4.2.3 Rappel de lot	30
4.3 La circulaire DGS/SQ4 n°98-231 du 9 avril 1998	31
4.4 Procédure institutionnelle d’information.....	32
5 L’adhésion thérapeutique et les représentations	33
5.1 Observance ou adhésion thérapeutique ?	33
5.2 Les représentations des patients	34
6 Objectifs de l’étude	34

MATERIEL ET METHODES	35
1 Entretiens semi-structurés	35
2 Questionnaire téléphonique	35
3 Statistiques	36
RESULTATS	38
1 Description de la population	38
2 Qualité de l'information reçue	41
3 Evaluation des connaissances autour du médicament	42
4 Analyse des représentations	43
5 Statistiques	45
DISCUSSION	46
CONCLUSION	51
BIBLIOGRAPHIE	53
ANNEXES	56
Annexe 1 : Le processus de traçabilité	56
Annexe 2 : Formulaire « Lettre d'information au patient avant traitement par un Médicament Dérivé du Sang »	57
Annexe 3 : Guide d'entretien semi structuré	61
Annexe 4 : Tableaux des verbatims	62
Annexe 5 : Questionnaire téléphonique	64
Annexe 6 : Représentations des patients dans l'étude IRIS	66
Annexe 7 : La brochure d'information	67
SERMENT DES APOTHICAIRES	77

LISTE DES ABREVIATIONS

AFSSAPS = Agence Française de Sécurité
Sanitaire des Produits de Santé

AMM = Autorisation de Mise sur le
Marché

ANSM = Agence Nationale de Sécurité du
Médicament et des produits de santé

CEREDIH = Centre de Référence Déficits
Immunitaires Hérités

CMH = Complexe Majeur
d'Histocompatibilité

CRPV = Centre Régional de
Pharmacovigilance

DIH = Déficit immunitaire héréditaire

DIP = Déficit immunitaire primitif

DIS = Déficit immunitaire secondaire

EFS = Etablissement Français du Sang

EMA = European Medicines Agency

FDA = Food and Drug Administration

HAS = Haute Autorité de Santé

HON = Health On Net

IgA, IgM, IgE, IgG, IgD :
Immunoglobulines A, M, E, G et D

InVS = Institut de Veille Sanitaire

IPOPI = International Patient Organisation
for Primary Immunodeficiencies

IRIS = Immuno-déficience primitive,
Recherche, Information, Soutien

LFB = Laboratoire français de
Fractionnement et des Biotechnologies

LTc = Lymphocytes T cytotoxiques

LTh = Lymphocyte T helper ou auxiliaires

MBL = Mannose-binding lectin

MCJ = Maladie de Creutzfeld-Jacob

MDS = Médicaments Dérivés du Sang

OMS = Organisation Mondiale de la Santé

ORL = Oto-Rhino-Laryngée

PSL = Produits Sanguins Labiles

TCR = T Cell Receptor ou récepteur des
cellules T

VHA, VHB, VHC = Virus de l'Hépatite A,
B et C

VIH = Virus de l'Immunodéficience
Humaine

TABLE DES ILLUSTRATIONS

FIGURES :

Figure 1 – Répartition des âges des patients atteints de DIP.....	11
Figure 2 – Transmission liée à l’X.....	13
Figure 3 – Répartition des patients en fonction de leur âge.....	38
Figure 4 – Niveau d’études des patients	38
Figure 5 – Traitements prescrits lors de l’étude.....	39
Figure 6 – Nombre d’années de traitement par immunoglobulines.....	39
Figure 7 – Services prescripteurs.....	40
Figure 8 – Effets indésirables présentés par les patients.....	40
Figure 9 – Type d’information reçue par les patients	41
Figure 10 – Moyens utilisés pour la recherche d’informations	41
Figure 11 – Réponses des patients autour de la connaissance du médicament	42
Figure 12 – Réponses des patients aux échelles de représentations	44

TABLEAUX :

Tableau 1 – Immunoglobulines commercialisées en France, indiquées dans les DIP.....	20
Tableau 2 – Nombre de dons possibles par personnes par an.....	22
Tableau 3 – Hypothèses à tester et description des variables et modalités.....	37
Tableau 4 – Résultats statistiques	45

INTRODUCTION

1 Les déficits immunitaires

1.1 Définition

Dès la naissance, le corps humain est exposé à de multiples microorganismes (virus, bactéries, etc.) qui ont le pouvoir d'affecter nos organes et leurs fonctions. Le système immunitaire désigne l'ensemble coordonné des éléments chargés de distinguer le "soi" du "non-soi" et de protéger notre organisme contre ces agressions.

Un déficit immunitaire est défini par l'absence ou la défaillance d'un ou de plusieurs éléments du système immunitaire. On assiste alors à une diminution de la capacité de l'organisme à se défendre contre les agressions extérieures. Les patients sont atteints d'affections inhabituelles par leur gravité, leur répétition ou par l'agent infectieux impliqué. Dans ce contexte, les infections les plus fréquentes sont pulmonaires, digestives ou concernent la sphère ORL.

Les déficits immunitaires peuvent être primitifs (DIP), c'est-à-dire présents dès la naissance, ou acquis au cours de la vie.

Les DIP sont majoritairement héréditaires (DIH), mais il existe quelques rares formes sporadiques. En fonction de la sévérité, le déficit peut n'être détecté qu'à l'âge adulte. Les DIP sont regroupés en plusieurs catégories en fonction de l'atteinte et l'on dénombre aujourd'hui plus de 250 formes qui touchent plus de 265 gènes différents (1)(2).

Les déficits immunitaires secondaires ou acquis, plus fréquents, peuvent être iatrogènes (corticoïdes, immunosuppresseurs), dues à une infection par le VIH ou secondaires à une hémopathie maligne (3). Ils ne seront pas développés ici.

Les traitements actuels ont pour objectif de diminuer la fréquence et la gravité des infections.

1.2 Epidémiologie

Les DIP sont considérés comme rares, car d'une prévalence inférieure à 1/2000, soit moins de 30 000 personnes atteintes en France (4). La prévalence et l'incidence exactes des DIP sont incertaines, en raison d'un sous-diagnostic. Néanmoins, le Centre de Référence des Déficiences Immunitaires Héréditaires (CEREDIH) recense en 2015 : 4 351 patients atteints de DIH en France, soit une prévalence de 6,61/100 000. L'incidence est évaluée à 1/4000 naissances, soit 150 à 200 enfants naissant chaque année avec un DIH.

En 2015, on recense 58% d'hommes atteints contre 42% de femmes et 58% des patients ont moins de 25 ans (Figure 1) (5).

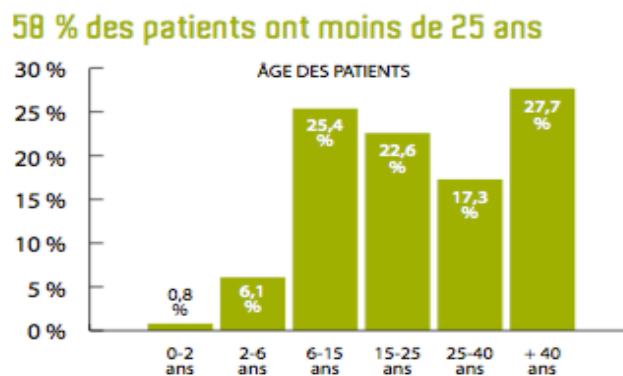


Figure 1 – Répartition des âges des patients atteints de DIP. Univers DIP : Dossier spécial 2015, IRIS.

1.3 Physiopathologie

1.3.1 L'immunologie de Thucydide à Bruton

L'immunologie s'est développée à partir de l'observation suivante : les individus qui guérissent de certaines maladies en sont protégés par la suite. La première référence est attribuée à Thucydide, historien de la guerre du Péloponnèse. En 430 avant JC, il décrit lors d'une épidémie de peste, que seuls ceux qui ont guéri de l'infection peuvent s'occuper des malades.

A la fin du XVIII siècle, Edward Jenner, en remarquant qu'une vache ayant contracté la vaccine (communément appelée variole de la vache), était ensuite immunisée contre la maladie, inocula à l'homme le liquide d'une pustule de vaccine puis l'infecta de la variole. Celui-ci ne contracta pas la maladie.

Au XIX siècle, Louis Pasteur réitéra l'expérience avec l'inoculation de la bactérie responsable du choléra chez les poulets. En injectant une souche ancienne de choléra, dont la virulence était atténuée par le temps, il découvrit qu'elle protégeait les poulets. Il appela alors cette souche atténuée « vaccin », en l'honneur du travail effectué par Jenner. Il étendit ses expérimentations à d'autres maladies, ce qui marqua les débuts de l'immunologie.

En 1901, Emil Von Behring obtint avec Shibasaburo Kitasato le premier prix Nobel de médecine pour ses travaux sur les antitoxines diphtériques. Ils montrèrent que le sérum d'animaux déjà immunisés contre la diphtérie pouvait transmettre cet état d'immunité à d'autres, non immunisés. Ils introduisirent ainsi le concept antigène-anticorps. L'antigène en tant que marqueur d'un agent étranger à l'organisme, désigne une macromolécule capable de déclencher une réponse immunitaire. L'anticorps capable de le reconnaître et de le détruire est transmissible d'un individu à l'autre.

En 1908, Paul Ehrlich et Elie Metchnikoff obtiennent à leur tour le prix Nobel. Ehrlich émit l'hypothèse que la liaison d'un agent infectieux avec un récepteur cellulaire particulier conduisait à la sécrétion de plusieurs anticorps de même spécificité contre cet agent infectieux (6).

De 1934 à 1938, John Marrack développa la théorie de la reconnaissance spécifique d'un antigène par un anticorps.

En 1948, Astrid Fagraeus mit en évidence la formation des anticorps par les lymphocytes B (7).

Enfin en 1952, Ogden Bruton décrit l'agammaglobulinémie liée à l'X, premier déficit immunitaire identifié. Il s'agit d'une maladie génétique récessive liée à l'X (Figure 2). Les hommes n'ayant qu'un chromosome X exprimeront la maladie, s'ils reçoivent le gène muté de leur mère. Les femmes, quant à elles, recevant un chromosome X du père et de la mère, n'exprimeront pas la maladie, mais pourront la transmettre à leurs enfants, si elles reçoivent le gène muté de leur mère. La maladie se caractérise par un défaut de maturation des lymphocytes B et par conséquent, une absence de production d'immunoglobulines (8).

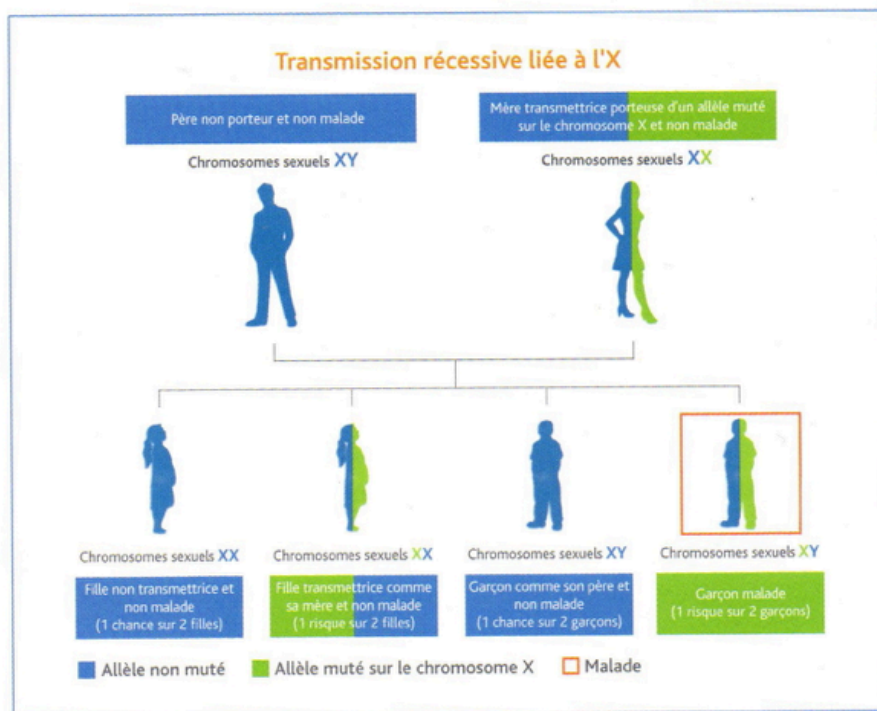


Figure 2 – Transmission récessive liée à l'X. Brochure « *Le déficit immunitaire primitif* » par Dr I. PELLIER

1.3.2 La réponse immunitaire

La réponse immunitaire se décline en deux grands systèmes : l'immunité innée et l'immunité adaptative, qui coopèrent étroitement.

1.3.2.1 Immunité innée

L'immunité innée constitue la première ligne de défense de l'organisme. Elle n'est pas spécifique d'un pathogène, mais constituée de quatre types de barrières.

Barrières anatomiques

La peau est une barrière mécanique qui retarde l'entrée des microorganismes, grâce à une faible perméabilité, à la desquamation et au sébum qui crée un environnement acide, inhibant leur croissance. Les muqueuses sont pourvues d'une flore normale (microorganismes non pathogènes) qui entre en compétition avec les pathogènes sur leurs sites de fixation. La production de mucus et le cas échéant les cils permettent leur élimination.

Barrières physiologiques

La température du corps inhibe la croissance de certains pathogènes, notamment lors des pics fébriles. Le pH acide gastrique permet d'éliminer la plupart des pathogènes ingérés. Plusieurs médiateurs chimiques contribuent à l'immunité innée : le lysozyme, enzyme produite dans les sécrétions des muqueuses et des larmes, clive la paroi des cellules bactériennes. Les interférons, groupe de protéines produites par des cellules infectées, se lient aux cellules voisines et induisent un état antiviral généralisé. Le complément, groupe de protéines sériques circulantes, peut être activé par toute une série de mécanismes immunologiques et entraîne des lésions de la membrane des pathogènes pour faciliter leur élimination ou les détruire.

Barrières phagocytaires

La phagocytose est la capacité de certaines cellules spécialisées à « ingérer » des antigènes exogènes (microorganismes, parties insolubles) ou des produits endogènes (cellules lésées, débris cellulaires, etc.). Les cellules capables de phagocytose sont les monocytes, les macrophages, les cellules dendritiques et les polynucléaires neutrophiles. Elles sont appelées phagocytes ou cellules phagocytaires. Le mécanisme se déroule en plusieurs étapes :

migration du phagocyte vers le produit à dégrader par chimiotaxie, adhérence, développement de pseudopodes autour du produit, internalisation dans un phagosome, fusion avec un lysosome pour former un phagolysosome, digestion du produit, puis élimination des constituants digérés par exocytose. Une étape supplémentaire existe pour les microorganismes ne pouvant être phagocytés directement, l'opsonisation. Elle consiste en un recouvrement du pathogène par un anticorps contenant une molécule, l'opsonine. Celle-ci permet d'initier la phagocytose. Cette étape nécessite néanmoins l'intervention de l'immunité adaptative. La phagocytose déclenche de nombreux signaux permettant la mise en route de la réponse immunitaire.

Barrières inflammatoires

L'activation du système immunitaire induit la libération de différents médiateurs de la réponse inflammatoire : des cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , chimiokines et interleukines IL-1, IL-6, IL-12 et IL-18) et des substances vasodilatatrices (NO et prostanoïdes). La vasodilatation permet une augmentation de la perméabilité vasculaire, responsable de l'érythème et de l'augmentation de la température du tissu. L'accumulation de fluide (exsudat) enrichi en protéines est facilitée, ce qui contribue à l'œdème. Cette perméabilité permet aux cellules phagocytaires de rejoindre le site de l'inflammation, afin de phagocyter les microorganismes étrangers. Le pus est formé par les cellules mortes, l'exsudat et le matériel digéré.

1.3.2.2 Immunité adaptative

L'immunité adaptative ou acquise est capable de reconnaître et d'éliminer sélectivement des microorganismes étrangers. Les réponses immunitaires acquises possèdent quatre propriétés caractéristiques :

- Spécificité antigénique

La spécificité antigénique est définie comme une reconnaissance de différences subtiles entre les antigènes. Les anticorps font la distinction entre des molécules qui peuvent ne différer que d'un acide aminé.

- Diversité

Le système immunitaire peut reconnaître des milliards de structures antigéniques différentes, grâce à la diversité de production des molécules de reconnaissance.

- Mémoire immunitaire

Lors d'un second contact avec un même antigène, le système immunitaire réagit plus rapidement et plus efficacement. Ainsi, l'injection préalable de tout ou partie de l'agent infectieux, atténué ou inactivé, permet à l'organisme lors d'un contact réel avec cet agent, de répondre immédiatement, c'est le principe de la vaccination.

- Reconnaissance du soi et du non soi

Le système immunitaire ne réagit normalement que vis-à-vis des molécules du « non soi ». Cette capacité est essentielle car une réponse inappropriée contre les molécules du « soi » peut avoir de graves conséquences.

L'immunité adaptative provoque deux types de réponse : la réponse humorale et la réponse à médiation cellulaire. De nombreux acteurs entrent en jeu, mais on retrouve principalement des lymphocytes qui sont regroupés en deux populations : les lymphocytes B (LB ou cellules B), responsables de la réponse humorale et les lymphocytes T (LT ou cellules T), responsables de la réponse à médiation cellulaire.

Lymphocytes B

Une fois matures, les LB expriment à leur surface des anticorps, récepteurs de liaison à un antigène spécifique. Pour un lymphocyte B donné, on retrouve environ une centaine

d'anticorps fixés, qui ont tous la même spécificité antigénique. Lorsqu'un LB « naïf » se lie pour la première fois avec l'antigène, il se divise rapidement pour se différencier en lymphocytes B mémoires et lymphocytes B effecteurs (ou plasmocytes). Les LB mémoires expriment les mêmes anticorps que les LB naïfs, alors que les plasmocytes n'expriment pas d'anticorps, mais les sécrètent (environ 2000 molécules par seconde). L'anticorps se lie alors à l'antigène et le neutralise ou facilite son élimination.

Lymphocytes T

Lors de leur dernière étape de maturation, les LT acquièrent un « récepteur des cellules T » (TCR), qui est une molécule de liaison à l'antigène. Contrairement aux LB, ils ne peuvent pas reconnaître l'antigène seul, celui-ci doit être présenté par le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). On distingue les molécules de classe I du CMH, qui sont exprimées par la quasi-totalité des cellules nucléées, et les molécules de classe II du CMH, uniquement exprimées par les cellules présentatrices d'antigène : macrophages, lymphocytes B et cellules dendritiques. La présentation de l'antigène à un lymphocyte T « naïf » provoque la prolifération et la différenciation des LT en lymphocytes T mémoires et lymphocytes T effecteurs. Les LT effecteurs sont divisés en deux sous-populations, les LT auxiliaires (LTh) et les LT cytotoxiques (LTc), différenciés par leur glycoprotéine de surface, CD4 pour les LTh et CD8 pour les LTc.

Les LTh entrent en contact avec le complexe antigène-molécule de classe II du CMH et sécrètent alors des cytokines, qui orientent la réponse immunitaire (activation des LB, LTc, macrophages, etc.).

Les LTc quant à eux, se lient aux cellules comportant un complexe antigène-molécule de classe I du CMH et prolifèrent, puis se différencient sous l'influence des cytokines libérées par les LTh. Ils présentent une activité cytotoxique vis-à-vis des cellules du soi altéré, c'est-à-dire infectées par un virus, tumorales ou issues d'un greffon de tissu étranger.

Immunoglobulines ou anticorps

Les immunoglobulines sont composées de quatre chaînes polypeptidiques : deux chaînes lourdes identiques associées à deux chaînes légères identiques, reliées entre elles par des ponts disulfures. Les chaînes polypeptidiques lourdes et légères présentent des régions N-terminales variables, qui reconnaissent l'antigène et des régions constantes, qui interagissent à la surface des cellules immunitaires. Les régions constantes des chaînes polypeptidiques lourdes possèdent une séquence d'acides aminés caractéristiques, qui permet de définir cinq classes d'immunoglobulines ou isotypes :

- Les IgA présentes au niveau des muqueuses et dans les sécrétions (larmes, salive, sécrétions nasales, etc.).

- Les IgE permettent la libération de substances pro-inflammatoires.

- Les IgD sont fixées à la surface des lymphocytes B et reçoivent l'antigène, ce qui déclenche la maturation lymphocytaire.

- Les IgM sont produites lors d'un premier contact avec un antigène. Ainsi, la présence d'IgM dans le sang indique une infection récente.

- Les IgG sont les plus abondantes, elles protègent l'organisme des antigènes présents dans le sang et participent à la mémoire immunitaire. Les IgG sont produites lors d'un premier contact avec l'antigène, puis se réactivent lors d'un second et permettent à l'organisme de réagir plus rapidement.

L'interaction antigène-anticorps est similaire à une interaction enzyme-substrat à la différence qu'elle ne conduit pas à une modification chimique de l'un ou de l'autre, par conséquent la liaison est réversible. L'élimination des pathogènes par les immunoglobulines fait intervenir trois mécanismes différents : activation du complément, opsonisation et cytotoxicité.

Système du complément

Le complément est un système enzymatique composé de multiples protéines, qui circulent à l'état inactif dans l'organisme. Leur activation entraîne une cascade enzymatique qui aboutit à la destruction de l'antigène. Le complexe libère des fragments protéiques qui jouent un rôle dans l'inflammation ainsi que dans l'activation de la phagocytose, il peut être activé de trois façons différentes :

- La voie classique : le complexe antigène-anticorps se lie au complément.
- La voie alterne : le pathogène se lie directement sur le complément, cette voie fait partie de l'immunité innée.
- La voie des lectines : une lectine spécifique du mannose (MBL) se fixe sur des résidus présents à la surface des microorganismes. Le MBL est une protéine produite lors de la phase aiguë de la réponse inflammatoire, cette voie appartient donc également à l'immunité innée.

1.3.3 Différents types de DIP

Les DIP sont regroupés en cinq catégories, en fonction de la nature du déficit (9) : Les DIP humoraux résultent d'un défaut de production d'immunoglobulines. Elle peut être absente, on parle d'agammaglobulinémie ; partielle, il s'agit d'une hypogammaglobulinémie ; ou sélective d'une immunoglobuline (déficit en IgA, en sous classe d'IgG, etc.). Ce sont les plus fréquents des DIP. Les DIP combinés constituent un ensemble de pathologies rares et graves, définies par l'absence combinée des fonctions lymphocytaires T et B. Les déficits de la phagocytose, sont caractérisés par un défaut qualitatif ou quantitatif, en particulier des polynucléaires neutrophiles (neutropénie). Les déficits du complément, peuvent se produire sur les différentes voies d'activation. Les déficits immunitaires complexes proviennent d'une association de plusieurs déficits.

2 Prise en charge thérapeutique des DIP

La prise en charge thérapeutique est fonction du type et de la sévérité de la maladie.

2.1 Antibiotiques

Ils sont utilisés à visée préventive pour les déficits immunitaires les moins sévères ou à visée curative, en cas d'infection.

2.2 Immunoglobulines

Il s'agit d'un traitement substitutif, de première intention des DIP. Il ne permet pas de guérir, mais améliore le pronostic des patients, en diminuant la fréquence et la gravité des infections. L'objectif est d'apporter à l'organisme en qualité et quantité suffisantes, les anticorps qu'il ne produit pas ou peu. Les immunoglobulines font partie des médicaments dérivés du sang (MDS). En effet, elles sont élaborées à partir de milliers de dons de sang. Ces médicaments contiennent principalement des IgG. Dix spécialités sont aujourd'hui commercialisées en France, indiquées dans les DIP (Tableau 1).

Spécialité	Laboratoire
HIZENTRA®	CSL Behring
GAMMANORM®	Octapharma
GAMMAGARD®	Baxalta
OCTAGAM®	Octapharma
TEGELINE®	LFB
CLAIRYG®	LFB
FLEBOGAMMA®	Insituto Grifols
KIOVIG®	Baxalta
PRIVIGEN®	CSL Behring
HYQVIA®	Baxalta

Tableau 1 – Immunoglobulines commercialisées en France, indiquées dans les DIP

2.3 Greffe de moelle osseuse

La greffe est uniquement indiquée pour les cas très sévères de DIP, c'est à dire qui mettent en jeu le pronostic vital du patient. Le traitement est curatif mais lourd et nécessite un donneur compatible : le plus souvent un parent, mais il est possible de recourir à une greffe de moelle osseuse ou de sang de cordon d'un donneur non apparenté.

2.4 Thérapie génique

Encore au stade de recherche, la thérapie génique constitue un espoir. Elle consiste en un transfert du gène sain, afin de suppléer le gène défaillant. Au préalable, il est donc nécessaire d'identifier le gène anormal.

3 Organisation des soins en France

3.1 CEREDIH

Le Centre de Référence des Déficiences Immunitaires Héritaires (CEREDIH) a été créé en 2005, lors du premier plan national des maladies rares 2005-2008. Il recense les patients atteints de DIH dans un registre national. L'objectif est de surveiller l'incidence, la prévalence, les caractéristiques démographiques, afin d'améliorer la connaissance de ces pathologies. Le CEREDIH coordonne un réseau national de 19 centres de compétences regroupant des services de pédiatrie, de médecine adulte ainsi qu'un laboratoire d'immunologie. Ces centres permettent la prise en charge des patients par des experts dans leur région. Dans chaque CHU est présent un ou plusieurs médecin(s) spécialisé(s), membres du réseau.

3.2 Don du sang et EFS

En France, la collecte de dons du sang est organisée par l'Etablissement Français du Sang (EFS). Les différents types de dons sont : sang total, plaquettes, plasma, sang placentaire et moelle osseuse. L'EFS, unique opérateur de la transfusion sanguine en France est un établissement public qui dépend du ministère de la santé. Il a été créé en 2000, en application de la loi du 1^{er} juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme. Sa mission première de service public est d'assurer l'autosuffisance de la France en produits sanguins, dans des conditions de sécurité et de qualité optimales. Aujourd'hui, l'EFS comprend 17 établissements régionaux de transfusion sanguine (dont 3 dans les DOM TOM), 147 sites de prélèvements et plus de 40 000 collectes mobiles. Afin d'assurer la sécurité et la qualité des dons, l'EFS assure la traçabilité du donneur au receveur.

Le donneur doit d'abord répondre à un questionnaire, il bénéficie ensuite d'un entretien avec un médecin pour s'assurer que le don est sans risque. Pour une même personne, il est possible de faire plusieurs dons par an (Tableau 2) :

	Homme	Femme
Sang total	6 par an	4 par an
Plasma	24 par an	24 par an
Plaquettes	12 par an	12 par an

Tableau 2 – Nombre de dons possibles par personnes et par an

La quantité de sang prélevé est fonction du type de don : 400 à 500 ml pour un sang total, 750 ml pour un plasma, 650 ml pour un don de plaquettes.

Après prélèvement, la qualification biologique du don s'opère via de multiples tests sur des échantillons. Si une anomalie est détectée, le don est détruit et le donneur est prévenu. Le don

de sang total est ensuite filtré et centrifugé afin de séparer globules rouges, plasma et plaquettes.

Les dons du sang sont utilisés pour :

- La transfusion : globules rouges, plasma et plaquettes sont alors appelés produits sanguins labiles (PSL).

- La production de MDS : seul le plasma est utilisé. Il est congelé avant d'être envoyé au Laboratoire français de Fractionnement et des Biotechnologies (LFB).

En 2014, le nombre de donneurs s'élevait en France à 1 602 203 pour 2 845 622 prélèvements (sang total, plasma, plaquettes), avec pour la région Rhône-Alpes : 183 321 donneurs et 285 606 prélèvements. Le site de Grenoble est le 5^{ème} site de prélèvement en France, avec un total de 13 092 dons en 2014, contre 34 540 pour le 1^{er}. La même année, un million de malades ont bénéficié de produits sanguins sur l'ensemble du territoire, dont 500 000 transfusés et 500 000 traités par médicaments dérivés du sang (10).

3.3 LFB (Laboratoire français de Fractionnement et des Biotechnologies)

Le laboratoire LFB est un groupe biopharmaceutique français créé en 1994 qui développe, fabrique et commercialise 23 médicaments issus du vivant, dont plus de 60 % sont utilisés pour des maladies rares. Ils sont indiqués dans différents domaines : immunologie, hémostase, périnatalité et soins intensifs. Le LFB possède actuellement quatre sites de production en France et commercialise ses médicaments dans plus de 40 pays dans le monde. Pour les DIP, deux médicaments sont commercialisés : TEGELINE® et CLAIRYG®.

Le LFB est une entreprise publique (11). Il fractionne en priorité le plasma issu du sang ou de ses composants collectés par l'EFS. Le transport des unités de plasma provenant de l'EFS est assuré par un transporteur à une température de -25°C. A réception des unités de

plasma, le laboratoire effectue une première série de contrôles : identification des lots, traçabilité des températures, contrôles virologiques. Les unités sont ensuite mises en quarantaine 60 jours, afin de gérer les éventuelles informations post-dons, transmises par l'hémovigilance. Les différentes unités de plasma sont constituées en lot et de nouveaux contrôles virologiques sont réalisés (recherche de VIH 1 et 2, VHB, VHC, VHA, parvovirus B19, etc.). Tout au long du processus, des contrôles de qualité sont effectués, notamment sur les locaux et outils de production. Le respect de la Pharmacopée Européenne, du dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) du produit et des Bonnes Pratiques de Fabrication est nécessaire à la libération de chaque lot. Pour satisfaire les besoins nationaux, notamment ceux liés au traitement des maladies rares, le LFB distribue prioritairement sur le territoire français les médicaments qui en sont issus.

3.4 Autres laboratoires commercialisant des MDS

Quatre autres laboratoires commercialisent des immunoglobulines en France : Baxalta, Octapharma, Insitituto Grifols et CSL Behring. L'origine du plasma est différente pour chacun d'entre eux :

- CSL Behring commercialise deux immunoglobulines en France : HIZENTRA® et PRIVIGEN®. Le laboratoire possède son propre réseau de collecte de plasma « CSL Plasma », le plus important au Monde avec plus de 120 centres de collecte en Europe et en Amérique du Nord. La production des MDS est répartie dans six centres en Suisse, en Allemagne, au Japon, en Australie et deux aux Etats Unis. Les critères de qualité sont ceux définis au niveau européen.

- Octapharma commercialise en France deux immunoglobulines : GAMMANORM® et OCTAGAM®. Le laboratoire se procure le plasma auprès des centres de collecte américains et européens de la Croix-Rouge. Les dons sont non rémunérés. La production des

MDS est répartie dans six centres : en France, au Mexique, en Autriche, en Suède et deux en Allemagne.

- Grifols commercialise une immunoglobuline en France : FLEBOGAMMA®. Le laboratoire possède son propre réseau de collecte de plasma avec environ 150 centres aux Etats Unis. La production des MDS est répartie dans trois centres : un en Espagne et deux aux Etats Unis. Les procédés de fabrication sont certifiés par l'EMA.

- Baxalta commercialise deux immunoglobulines en France : GAMMAGARD® et KIOVIG®. Baxalta est une branche du groupe Baxter fondée le 1^{er} juillet 2015, qui a fusionné avec le groupe Shire début juin 2016. Le laboratoire possède 60 centres de collecte aux Etats Unis.

3.5 Associations de patients

IRIS est une association de patients française fondée en 1998, ayant pour mission de soutenir les familles, d'informer pour un diagnostic précoce, de promouvoir le don de sang et de soutenir la recherche. La création de cette association est à l'initiative de familles de personnes atteintes de DIP. Elle a été reconnue d'utilité publique en 2007 et a obtenu le soutien du ministère de la Santé, de l'EFS et de certains laboratoires commercialisant des immunoglobulines.

IPOPI est une association à dimension internationale. Elle a été fondée en 1992 et regroupe les différentes associations nationales de patients.

4 Quel cadre juridique pour les MDS ?

4.1 Organisation de la filière du sang en France

La filière du sang s'est construite en réponse à plusieurs crises sanitaires, dont la plus marquante fut l'affaire du sang contaminé, au cours de laquelle plusieurs centaines de patients ont contracté le VIH ou le VHC, après transfusion sanguine ou administration de dérivés sanguins (12). Avant la loi n°93-5 du 4 janvier 1993 relative à la sécurité en matière de transfusion sanguine et du médicament (13), l'ensemble des opérations de collecte, jusqu'à la production des MDS étaient confiées aux seuls centres de transfusion. Parmi les mesures de sécurisation mises en œuvre :

- Création de l'Agence du médicament en charge de la réglementation, de l'évaluation et du contrôle des médicaments. Les décisions concernant le médicament sont ainsi éloignées de la tutelle de l'état (14). L'agence est l'autorité compétente en matière de sécurité sanitaire des PSL et des MDS. Naît à cette occasion l'hémovigilance, en charge de la surveillance, de l'évaluation et de la prévention des incidents et effets indésirables survenant chez les donneurs et receveurs de PSL. L'Agence du médicament deviendra l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) en 1998, puis l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) en 2012 (15).

- Création du LFB, en charge du fractionnement du plasma et de la production des MDS.

- Création de l'Agence Française du Sang qui contribue à la définition et à l'application de la politique de transfusion sanguine.

- Création de l'Institut National de la Transfusion Sanguine, en charge des activités de référence, de recherche et de formation sur la transfusion.

- Les centres de transfusions conservent les activités de collecte et de distribution des PSL aux établissements de santé.

- Transposition d'une directive européenne mettant en évidence la distinction de deux types de produits sanguins (16) :

- Les Produits Sanguins Labiles destinés à être transfusés et ne subissant aucune transformation.
- Les produits sanguins stables ou MDS, considérés comme médicaments car ayant subi des transformations industrielles.

Autre événement majeur en mars 1994, le réseau de surveillance de la maladie de Creutzfeld-Jacob (MJC) identifie deux donneurs atteints de la maladie. A titre préventif, l'Agence du médicament décide le retrait de tous les lots de MDS concernés par ces dons. Plusieurs groupes d'expert de l'Agence européenne du médicament (EMA), la Food and Drug Administration (FDA) et l'Agence du médicament se réunissent et concluent à l'absence de risque de contamination des MDS par des Agents Transmissibles Non Conventionnels ou prions. En 1995, malgré ces avis, le ministère de la santé français maintient temporairement les rappels de lots. En application du principe de précaution, la Direction Générale de Santé les a pérennisés depuis, via la circulaire du 31 juillet 1996. Aujourd'hui, la France reste le seul pays à maintenir les rappels de lots dans ce contexte.

Enfin, la loi du 1er juillet 1998 (17) relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'Homme a permis la création des deux derniers acteurs (18) :

- L'EFS, en charge de la collecte et de la distribution des PSL aux établissements de santé.
- L'Institut de Veille Sanitaire (InVS), qui assure le suivi épidémiologique des donneurs de sang en matière de risques infectieux.

4.2 Les MDS, un statut à part

Les MDS sont des médicaments. Ils suivent donc toutes les dispositions législatives et réglementaires relatives, en particulier inscrites au livre V du Code de Santé Publique. L'obtention d'une AMM est nécessaire à leur commercialisation et le pharmacien responsable de leur approvisionnement, stockage et dispensation. Néanmoins, en raison de leur origine, les MDS font l'objet d'une surveillance particulière (19).

Le décret n°95-566 du 6 mai 1995 relatif à la pharmacovigilance exercée sur les médicaments dérivés du sang humain (20) modifie le Code de Santé Publique et confère un statut à part aux MDS.

4.2.1 Traçabilité

La traçabilité des MDS est assurée depuis le don du sang, jusqu'à l'administration au patient. Elle permet d'identifier rapidement :

- Les lots des médicaments administrés à un patient donné.
- Les patients qui ont bénéficié d'un lot donné.
- Les dons du sang, à partir desquels a été fabriqué un lot donné.
- Les lots qui ont été fabriqués à partir d'un prélèvement sanguin donné.

En pratique, selon l'article R5121-184 du Code de Santé Publique, les MDS comportent un triple étiquetage obligatoire, avec une étiquette détachable sur le conditionnement externe et deux étiquettes détachables sur le conditionnement primaire, afin d'assurer la traçabilité du produit. Ces étiquettes mentionnent la spécialité, le laboratoire exploitant, le numéro de lot et un code barre (21). Chacune des étiquettes est apposée sur le registre des MDS lors de la dispensation, sur le bordereau de traçabilité lors de l'administration et sur l'ordonnance du patient, conservée dans son dossier médical. Le processus de traçabilité est détaillé en annexe 1.

Pour chaque prescription, les informations suivantes sont conservées à la pharmacie pour une durée de 40 ans : nom, prénoms, date de naissance du patient, nom, prénoms et service du prescripteur, spécialité, numéro de lot, date et dose administrée. Elles figurent également dans le dossier médical du patient (22).

4.2.2 Pharmacovigilance

Le décret n°84-402 du 24 mai 1984 a rendu obligatoire la déclaration d'effet indésirable grave et/ou inattendu par les médecins, sages-femmes et chirurgiens-dentistes. L'obligation a été étendue aux pharmaciens par un autre décret, celui du 13 mars 1995 n°95-278 (23).

A propos des MDS en particulier, le décret n°95-566 du 6 mai 1995 a rendu obligatoire la déclaration de tous les effets indésirables.

Puis, le décret n°2012-1244 du 8 novembre 2012 (24), a élargi à tous les médicaments l'obligation de signalement de tous les effets indésirables. Ainsi, toute personne habilitée à prescrire, dispenser ou administrer des MDS doit déclarer immédiatement la survenue d'un effet indésirable.

La surveillance et la prévention de l'ensemble des effets indésirables des MDS est assurée par la pharmacovigilance, l'hémovigilance intervenant uniquement à l'étape de collecte, si un doute pèse par exemple sur la qualité du sang utilisé pour le fractionnement. La pharmacovigilance repose sur :

- Le recueil des effets indésirables par notification spontanée.
- L'enregistrement et l'évaluation de ces informations.
- L'analyse des risques par des études et enquêtes.
- L'appréciation du profil de sécurité d'emploi du médicament en fonction des données recueillies.

- La prise de mesures correctives : contre-indication, précaution d'emploi, voire retrait du médicament.

- La communication et diffusion des mesures correctives et informations relatives à la sécurité d'emploi du médicament.

- La participation à la lutte contre la iatrogénie médicamenteuse.

En application du décret n°95-566 du 6 mai 1995, un pharmacien est désigné correspondant du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) pour les MDS, dans chaque établissement de santé disposant d'une pharmacie à usage intérieur. La déclaration d'effet indésirable doit être adressée au CRPV et au correspondant de pharmacovigilance de l'établissement. Le CRPV remonte l'information à l'ANSM. Enfin, si les entreprises exploitant les MDS ont connaissance d'un effet indésirable, elles doivent immédiatement en informer l'ANSM.

4.2.3 Rappel de lot

L'ANSM peut être amenée à prendre des mesures de rappels de lot, selon l'article L5312-3 du Code de Santé Publique. Cela consiste en une suspension de l'utilisation du médicament avec un rappel par le fabricant des stocks détenus par les pharmacies, les hôpitaux et les patients eux-mêmes. Il existe deux types de rappel de lot, le rappel en raison d'un risque avéré et le rappel de précaution.

Dans le cas des MDS, le rappel de précaution est le plus souvent utilisé. Cette mesure est prise en raison de nouvelles informations obtenues sur le donneur, comme par exemple un test de dépistage du VIH, du VHB ou du VHC devenu positif après le don. Et ce, malgré l'inactivation des virus en cours de fabrication. Entre autre exemple, l'apparition d'une maladie de Creutzfeldt-Jacob postérieur au don déclenche un rappel de précaution, bien

qu'aucun cas de contamination par administration de MDS n'ait été avéré. L'information sur les retraits de lots est disponible sur le site de l'ANSM (25).

4.3 La circulaire DGS/SQ4 n°98-231 du 9 avril 1998

La circulaire DGS/SQ4 n°98-231 est relative à l'information des malades, en matière de risques liés aux PSL et aux MDS.

Une information systématique à priori du patient

Les prescripteurs doivent systématiquement informer le patient sur la nature du traitement et les risques avéré et théorique, lors de la première prescription. Le médecin doit remettre une fiche d'information au patient. Si le patient est mineur, l'information est donnée à l'autorité parentale. Dans ce document sont expliqués la définition du produit, les risques liés à leur utilisation, les mesures de rappel de lot, l'importance de signaler tout effet indésirable, la notion de traçabilité.

Une information systématique des professionnels de santé sur l'état des connaissances scientifiques

Pour que l'information adressée aux patients soit de qualité, il faut que les professionnels la maîtrisent parfaitement. Les professionnels concernés sont les médecins prescripteurs des établissements de santé, les médecins libéraux, les pharmaciens qui dispensent dans les pharmacies hospitalières, les personnels des établissements de transfusion sanguine, les acteurs d'hémovigilance et de pharmacovigilance.

Une information systématique des médecins prescripteurs en cas de mesure de rappel de lot

Les médecins prescripteurs dont les patients ont reçu un produit faisant l'objet d'un rappel sont informés de la mesure et de son motif par les fournisseurs de produits, soit les

pharmacies hospitalières. Cette information est nécessaire à la traçabilité des receveurs et à l'information individuelle des patients, adaptée à chaque cas.

Une information à posteriori des patients en cas de risque avéré

Lorsque le risque est avéré, les médecins doivent systématiquement en informer les patients. En revanche, cette disposition n'est pas obligatoire lorsque le risque est théorique. Les retraits par mesure de précaution concernent : une MCJ découverte chez le donneur à distance du don, une séroconversion VIH, VHC ou VHB découverte chez le donneur à distance du don, les lots de MDS mis en quarantaine en raison d'une suspension ou d'un retrait d'agrément des établissements de transfusion sanguine. Toutefois le médecin devra tenir compte de la situation particulière de chaque patient et de sa demande d'information. Le patient a le droit de savoir s'il a été exposé à un risque lié au produit rappelé.

Un renforcement du système de traçabilité

Si un patient a reçu un produit qui a fait l'objet d'un rappel, le médecin devra l'enregistrer dans le dossier du patient (spécialité, numéro de lot, informations du rappel). Il doit être possible de convoquer les patients plusieurs années après leur traitement par MDS. Ainsi, les traitements doivent être inscrits dans le carnet de santé du patient et le patient doit signaler tout changement d'adresse (25).

4.4 Procédure institutionnelle d'information

En application de la circulaire DGS/SQ4 n°98-231 du 9 avril 1998, le CHU Grenoble Alpes a mis en place une procédure institutionnelle « circuit des MDS dans les services cliniques et blocs opératoires » (26). Celle-ci détaille le circuit des MDS de la prescription à l'administration, jusqu'à la gestion des effets indésirables. Le premier chapitre en particulier décrit l'information du patient avant traitement. Pour tous les MDS, la procédure implique

une information orale et écrite avant administration. Le courrier remis au patient ou aux parents d'un enfant traité par MDS est présenté en annexe 2.

5 L'adhésion thérapeutique et les représentations

5.1 Observance ou adhésion thérapeutique ?

Observance thérapeutique

D'après l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), l'observance thérapeutique est définie comme la concordance entre le comportement d'une personne (prise de médicaments, suivi d'un régime et/ou modifications du comportement) et les recommandations d'un soignant (27). Cette définition est controversée, car elle sous-entend l'obéissance du patient au professionnel de santé. Or il existe un décalage entre la notion de prise en charge optimale pour le professionnel et la prise en charge la plus adaptée aux réalités du patient (28).

Adhésion thérapeutique

L'adhésion thérapeutique se définit comme la volonté et l'appropriation réfléchie du patient, de la prise en charge de sa maladie et de ses traitements (29). L'adhésion correspond ainsi au degré d'acceptation du patient vis-à-vis de sa thérapeutique. Elle comporte une dimension médicale, mais intègre aussi le contexte sociologique et psychologique du patient. De l'observance à l'adhérence, la nature de la relation soignant-soigné évolue d'un rapport de subordination à un partenariat, entre deux individus qui ne possèdent pas le même savoir mais partagent un objectif commun (30). Le patient collabore activement avec les professionnels de santé en participant aux décisions relatives à son traitement, ce qui implique un partage d'informations.

5.2 Les représentations des patients

Une représentation se définit comme « l'idée que l'on se fait de quelque chose ». Le patient perçoit, comprend la réalité à travers le filtre de ses représentations.

Les représentations d'un patient sont façonnées par la maladie elle-même (l'origine et la durée de la maladie, les manifestations cliniques et leurs conséquences sur la vie quotidienne), par le parcours de vie du patient, l'histoire de son entourage familial, les expériences vécues (31). La représentation de « bonne » santé et l'importance donnée à celle-ci a un impact sur l'intention de se traiter et par conséquent sur l'adhésion thérapeutique. La représentation des médicaments est une autre variable. En effet, la perception de l'utilité des médicaments, leurs effets indésirables potentiels ont un impact sur la façon de se traiter ; un manque de confiance vis-à-vis du traitement a un effet négatif sur l'adhésion thérapeutique (32). L'analyse de ces représentations permet de renseigner le professionnel de santé sur la manière dont le patient conçoit sa maladie, ses médicaments, et construit son comportement face au traitement (33).

6 Objectifs de l'étude

L'information des patients sur les MDS est une obligation légale, inscrite dans la circulaire DGS/SQ4 n°98-231 du 9 avril 1998. Définition des produits et de leur origine, risques avérés ou théoriques liés à leur utilisation, mesures de sécurité et de traçabilité, rappels de lots et surveillance des effets indésirables doivent être expliqués au patient. Ces informations sont-elles entendues, comprises ? Participent-elles à renforcer l'adhésion thérapeutique des patients ? Nous avons choisi d'évaluer l'information reçue, les savoirs et représentations des patients traités par immunoglobulines au CHU Grenoble Alpes.

A l'issue de ce travail, une brochure d'information à l'attention des patients atteints de déficits immunitaires en particulier a été créée, en partenariat avec le LFB.

1 Entretiens semi-structurés

La première étape de ce travail a consisté en une série d'entretiens semi-structurés, avec l'accord des patients. Cette technique de recueil d'information permet de centrer le discours de la personne interrogée autour de thèmes définis au préalable. Le discours est ouvert, l'interrogé peut développer ses propos. Le guide d'entretien est présenté en annexe 3.

Les objectifs des entretiens semi-structurés étaient d'évaluer :

- La qualité de l'information reçue par les patients.
- L'état des connaissances sur le traitement.
- Les représentations et attentes.

Au total, six patients proposés par le Dr Françoise SARROT-REYNAULD ont été interrogés au sein du service de médecine interne du CHU Grenoble Alpes.. Les entretiens se sont déroulés lors des injections d'immunoglobulines en hôpital de jour et dans le service de médecine interne. Le premier entretien a été réalisé en présence d'un pharmacien clinicien, le Pr Benoît ALLENET. Les verbatims ont été retranscrits en annexe 4.

2 Questionnaire téléphonique

Dans un deuxième temps, un questionnaire téléphonique a été créé afin de recueillir un plus grand nombre de réponses. Contrairement à l'évaluation de l'observance médicamenteuse où le questionnaire de Girerd (34) est fréquemment utilisé, la littérature ne mentionne aucun standard pour l'évaluation de l'adhésion thérapeutique. En effet, la complexité du phénomène d'adhérence médicamenteuse n'a pas permis, à ce jour, le développement d'un questionnaire fiable, reproductible et facile à utiliser, ce qui souligne les difficultés d'interprétation et d'exploitation des résultats obtenus (32). La construction du

questionnaire s'est donc appuyée sur les résultats des entretiens semi-structurés, le Résumé des Caractéristiques des Produits et la circulaire DGS/SQ4 n°98-231 du 9 avril 1998. Pour évaluer au mieux les représentations, nous avons établi des échelles de 0 à 10. Le questionnaire est présenté en annexe 5.

Critères d'inclusion

- Patients majeurs.

- Traités par immunoglobulines humaines polyvalentes, référencées au CHU : GAMMANORM®, OCTAGAM®, GAMMAGARD®, HIZENTRA®, TEGELINE® et CLAIRYG®.

- Suivis au CHU et recevant leurs injections à l'hôpital ou à domicile.

Critères de non-inclusion

- Patients mineurs.

- Traités par immunoglobulines humaines spécifiques.

Les appels téléphoniques ont été passés de décembre 2014 à juin 2015, chacun nécessitant en moyenne 10 à 15 min. Dans un deuxième temps, les réponses ont été anonymisées et intégrées dans un tableur Excel. Parmi les 54 patients inclus, 16 personnes n'ont pas répondu au téléphone, 3 personnes étaient décédées et une seule a refusé de répondre au questionnaire.

3 Statistiques

Deux groupes se sont distingués : l'un déclarant avoir reçu une information au CHU, l'autre pas, permettant d'établir des comparaisons. Le test utilisé est celui de Fisher exact, non paramétrique, c'est à dire qu'aucune hypothèse sur la distribution des données n'est posée. Il s'agit d'une alternative au test du Khi 2, lorsque les échantillons sont petits.

Les différentes hypothèses, ainsi que les variables et modalités à tester à partir des données recueillies sont présentées ci-dessous (Tableau 3) :

Question	Variable testée	Modalités
Les patients qui déclarent avoir reçu une information se sentent plus informés, par rapport à ceux qui n'en ont pas reçu ?	Avoir reçu une information	2 modalités : OUI / NON
	Se sentir informé	2 modalités : 0-3 + 4-6 / 7-10
Les patients qui déclarent avoir reçu une information se sentent davantage capable d'expliquer leur maladie et traitement, par rapport à ceux qui n'en ont pas reçu ?	Avoir reçu une information	2 modalités : OUI / NON
	Se sentir capable d'expliquer	2 modalités : 0-3 + 4-6 / 7-10
Les patients qui déclarent avoir reçu une information se sentent plus en confiance vis-à-vis de leur traitement, par rapport à ceux qui n'en ont pas reçu ?	Avoir reçu une information	2 modalités : OUI / NON
	Avoir confiance dans le traitement	2 modalités : 0-3 + 4-6 / 7-10
Les patients qui déclarent avoir reçu une information appréhendent moins leurs injections, par rapport à ceux qui n'en ont pas reçu ?	Avoir reçu une information	2 modalités : OUI / NON
	Appréhender les injections	2 modalités : 0-3 + 4-6 / 7-10
Les patients qui déclarent avoir reçu une information perçoivent plus le bénéfice du traitement, par rapport à ceux qui n'en ont pas reçu ?	Avoir reçu une information	2 modalités : OUI / NON
	Percevoir le bénéfice du traitement	2 modalités : 0-3 + 4-6 / 7-10
Les patients qui déclarent avoir reçu une information sont plus nombreux à déclarer que le médicament provient de don du sang, par rapport à ceux qui n'en ont pas reçu ?	Avoir reçu une information	2 modalités : OUI / NON
	Le traitement provient d'un don du sang	2 modalités : OUI / NON + JE NE SAIS PAS
Les patients qui déclarent avoir reçu une information sont plus nombreux à déclarer que le médicament est constitué d'anticorps, par rapport à ceux qui n'en ont pas reçu ?	Avoir reçu une information	2 modalités : OUI / NON
	Le traitement est constitué d'anticorps	2 modalités : OUI / NON + JE NE SAIS PAS
Les patients qui déclarent avoir reçu une information sont plus nombreux à avoir cité l'hydratation comme précaution avant une injection, par rapport à ceux qui n'en ont pas reçu ?	Avoir reçu une information	2 modalités : OUI / NON
	Avoir cité l'hydratation à la question « que faut-il faire avant une injection ? »	2 modalités : OUI / NON + JE NE SAIS PAS

Tableau 3 – Hypothèses à tester et description des variables et modalités

RESULTATS

1 Description de la population

Parmi les 34 patients interrogés, 62 % sont des femmes et 53 % réalisent leurs injections à domicile. L'âge évolue entre 19 et 90 ans, avec une moyenne de 51 ans, les 50-59 ans constituant la tranche d'âge la plus représentée (figure 3). La majorité des patients ont un niveau d'étude entre BAC et BAC+5 (figure 4). Parmi les six patients rencontrés lors des entretiens semi-structurés, cinq ont répondu au questionnaire téléphonique.

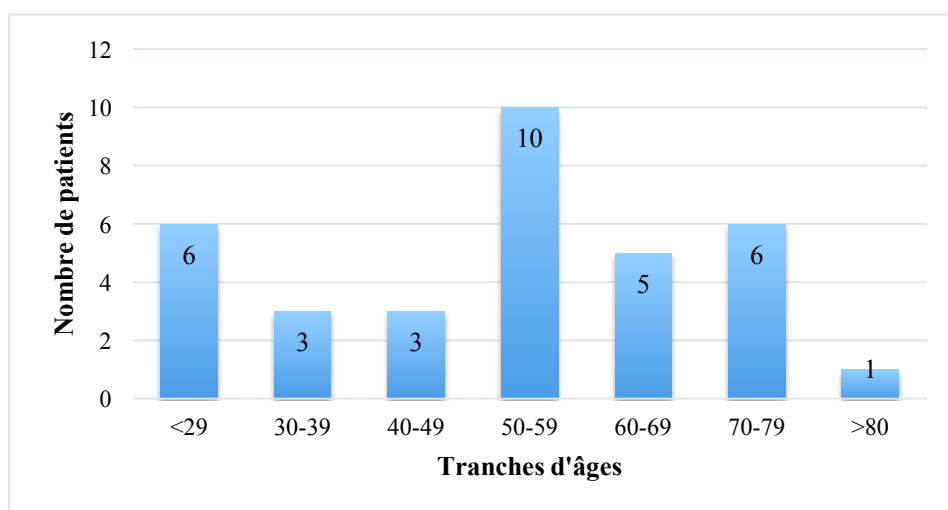


Figure 3 – Répartition des patients en fonction de leur âge

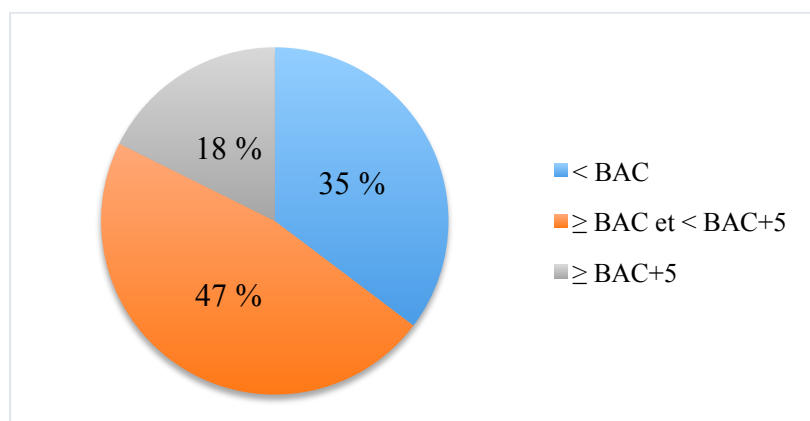


Figure 4 – Niveau d'études des patients

Le médicament le plus prescrit est CLAIRYG®, suivi de TEGELINE® (Figure 5).

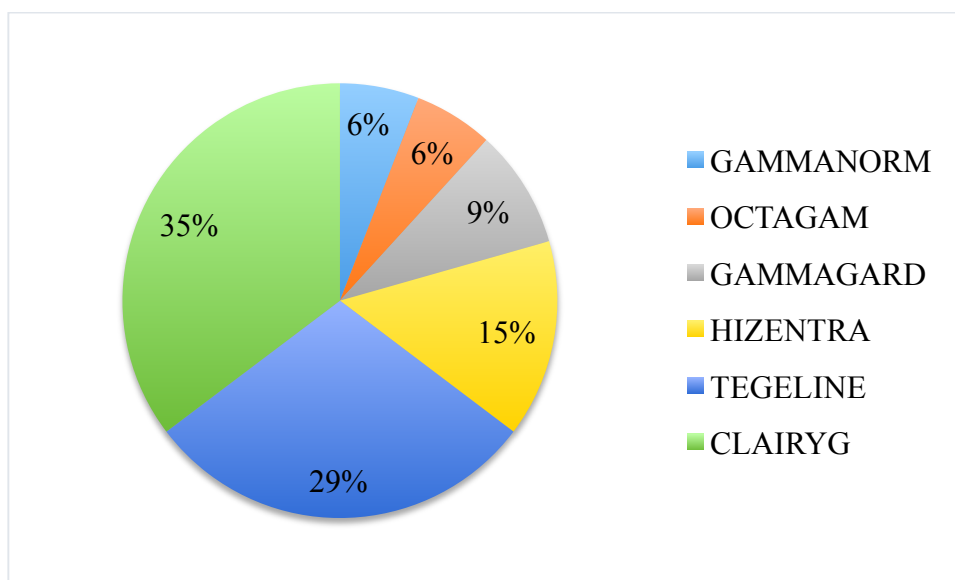


Figure 5 – Traitements prescrits lors de l'étude

La figure 6 représente le temps de traitement par immunoglobulines et s'établit en majorité entre 1 et 5 ans (Figure 6).

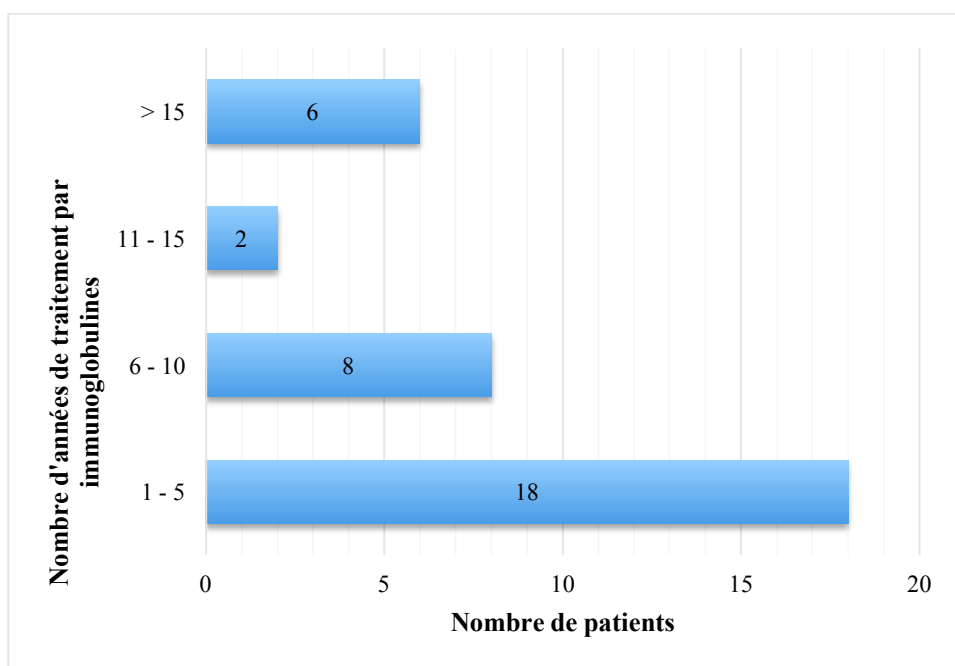


Figure 6 – Nombre d'années de traitement par immunoglobulines

Les principaux services prescripteurs sont la médecine interne et la neurologie générale (Figure 7). La pédiatrie continue de suivre une patiente âgée de 19 ans.

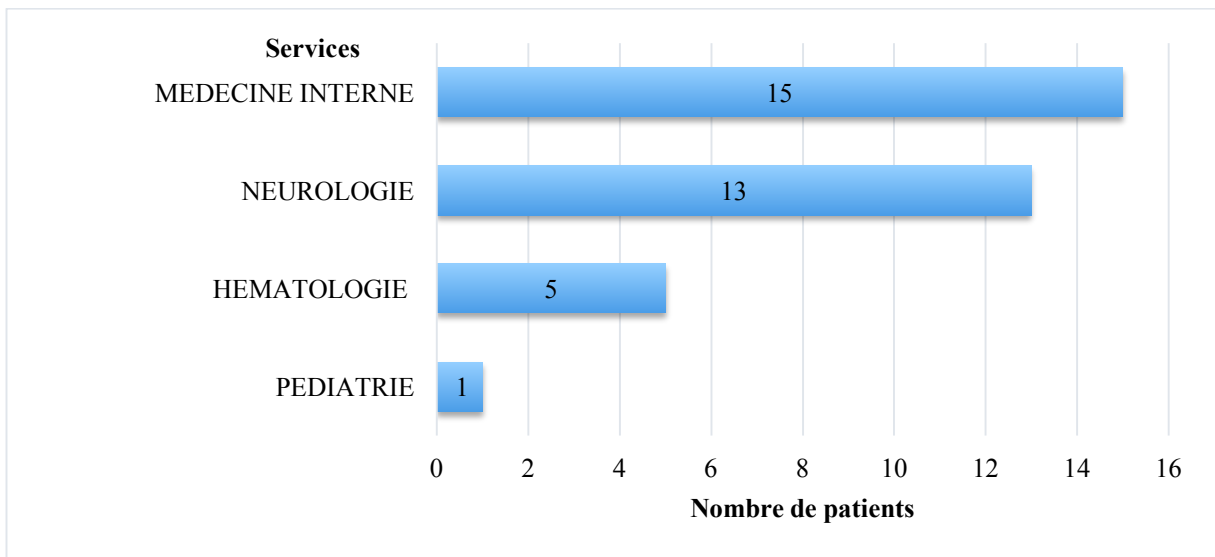


Figure 7 – Services prescripteurs

79 % des patients déclarent avoir présenté des effets indésirables, ils sont rapportés figure 8. Parmi eux, 78 % ont averti leur médecin. 67 % des patients ont rapportés des maux de tête et 44 % une fatigue. Certains effets indésirables n'ont pas été inclus dans la figure, notamment : 2 patients souffrant de maux de ventre, 4 présentant une réaction au point d'injection, 2 souffrant de vertiges et de courbatures.

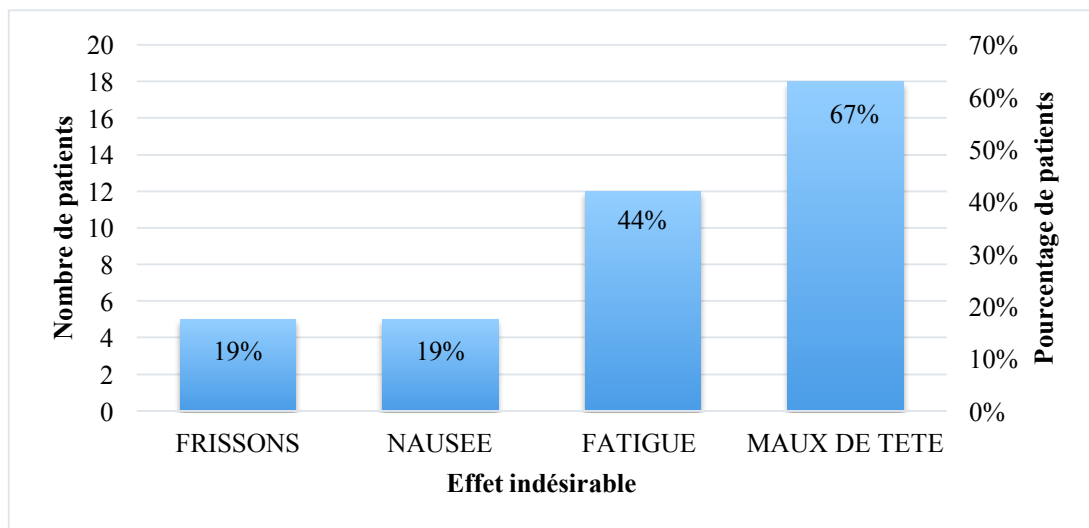


Figure 8 – Effets indésirables présentés par les patients

2 Qualité de l'information reçue

Parmi les 34 patients interrogés, 35 % déclarent ne pas avoir reçu d'information sur leur médicament, soit plus d'un tiers de la population étudiée. 53 % déclarent avoir reçu une information de la part du médecin, les autres par un étudiant, une infirmière ou un pharmacien. 21 % uniquement indiquent avoir reçu un document (Figure 9). Or 82 % des patients déclarent vouloir recevoir plus d'information sur leurs traitements et 44 % souhaitent que leur entourage puisse également en bénéficier.

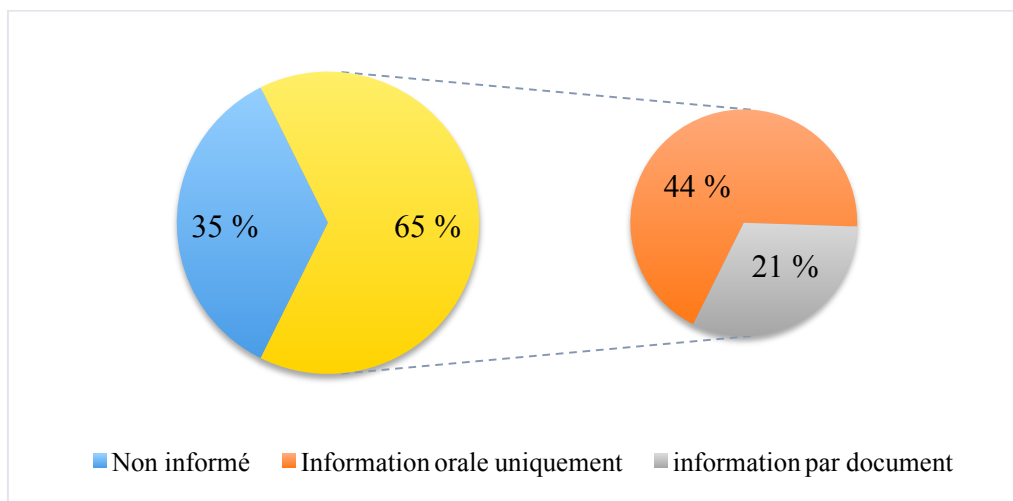


Figure 9 – Type d'information reçue par les patients

59 % des patients ont recherché des informations par eux-mêmes, la méthode la plus utilisée étant internet à 53 %. Les différents moyens utilisés sont représentés figure 10.

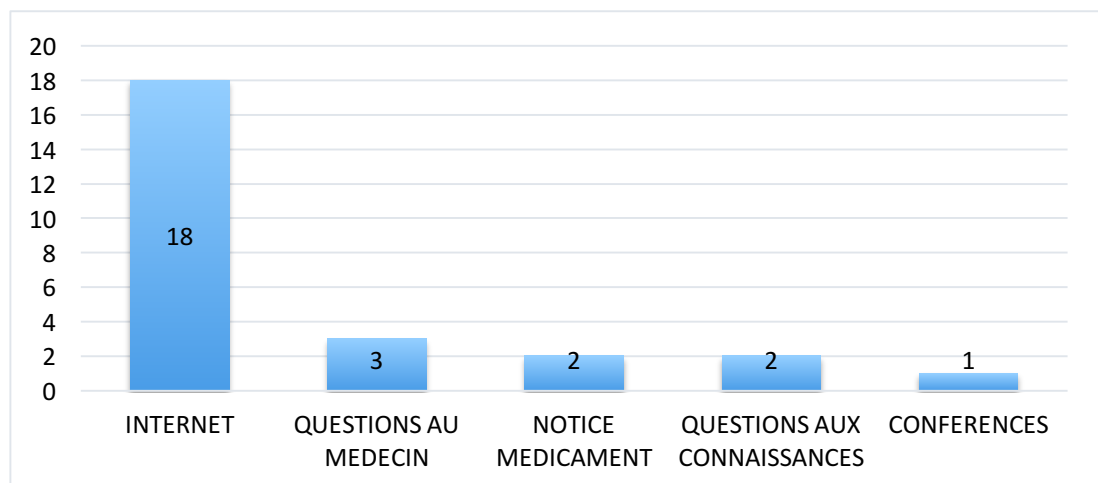


Figure 10 – Moyens utilisés pour la recherche d'informations

3 Evaluation des connaissances autour du médicament

Le détail des réponses aux différents items du questionnaire est présenté figure 11.

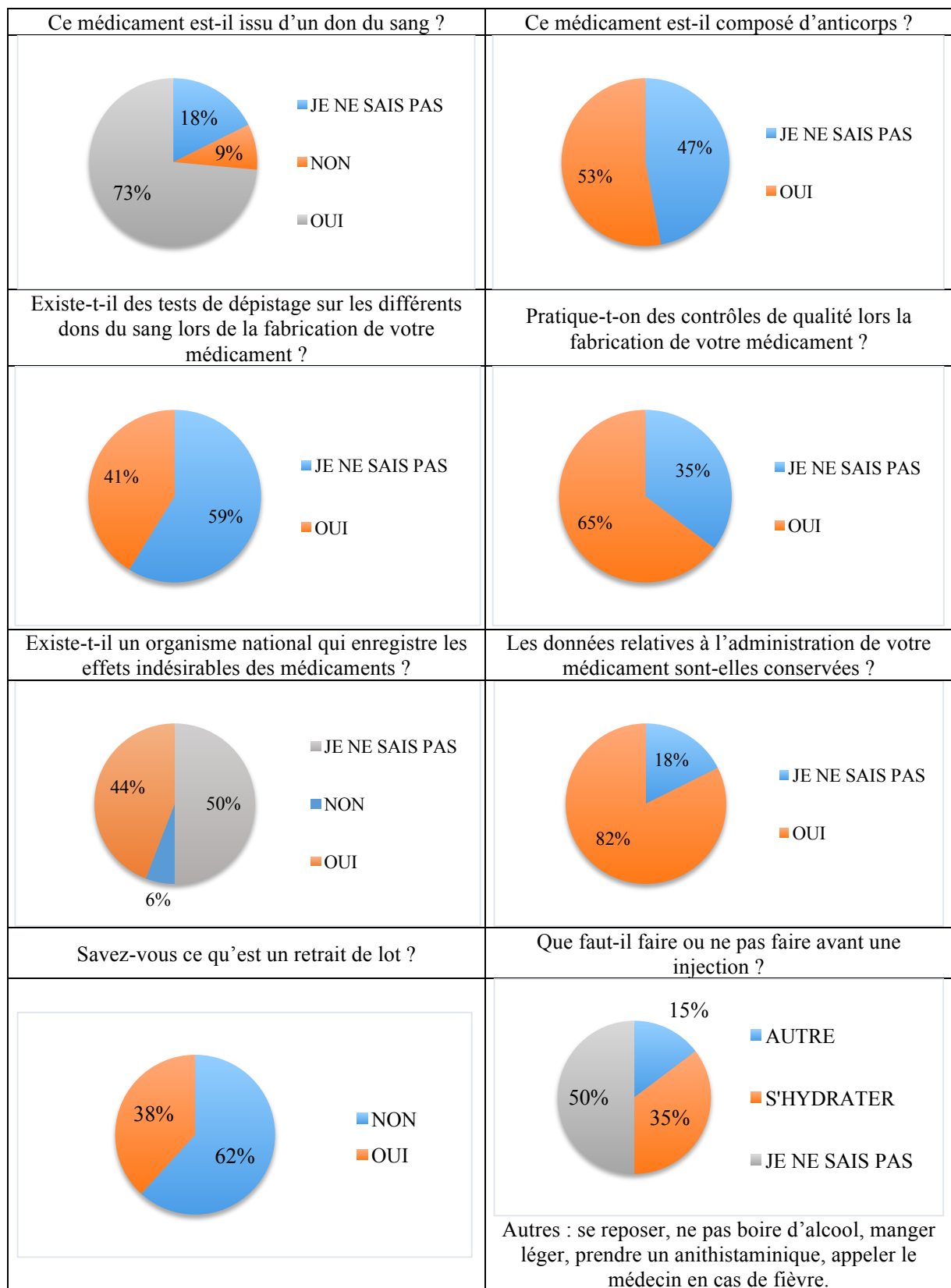


Figure 11 – Réponses des patients autour de la connaissance du médicament

Certains points semblent bien connus des patients :

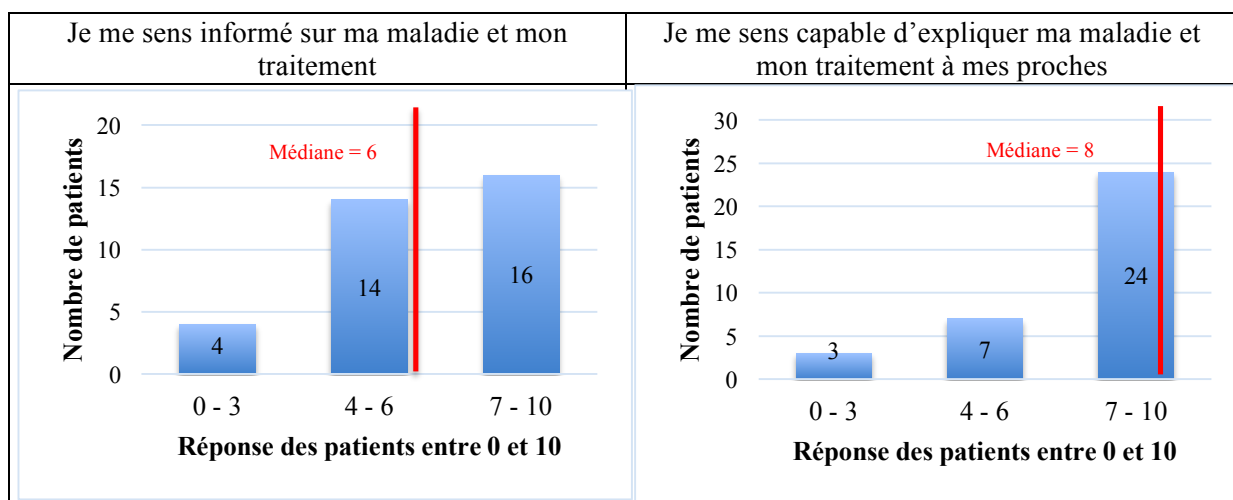
- 82 % des patients déclarent que les données relatives à l'administration sont conservées.
- 73 % déclarent que leur médicament provient d'un don du sang.
- 65 % déclarent qu'il existe des contrôles de qualité, lors de la fabrication de leur médicament.

D'autres moins :

- 53 % des patients déclarent que leur médicament est composé d'anticorps.
- L'enregistrement des effets indésirables au niveau national est connu par 44 % des patients.
- 41 % déclarent que des tests de dépistage sont réalisés après un don du sang.
- 38 % déclarent savoir ce qu'est un retrait de lot.
- 35 % ont cité l'hydratation comme précaution avant chaque injection.

4 Analyse des représentations

Les échelles de représentations des patients sont illustrées figure 12. Les réponses sont présentées par groupe : 0-3, 4-6, 7-10.



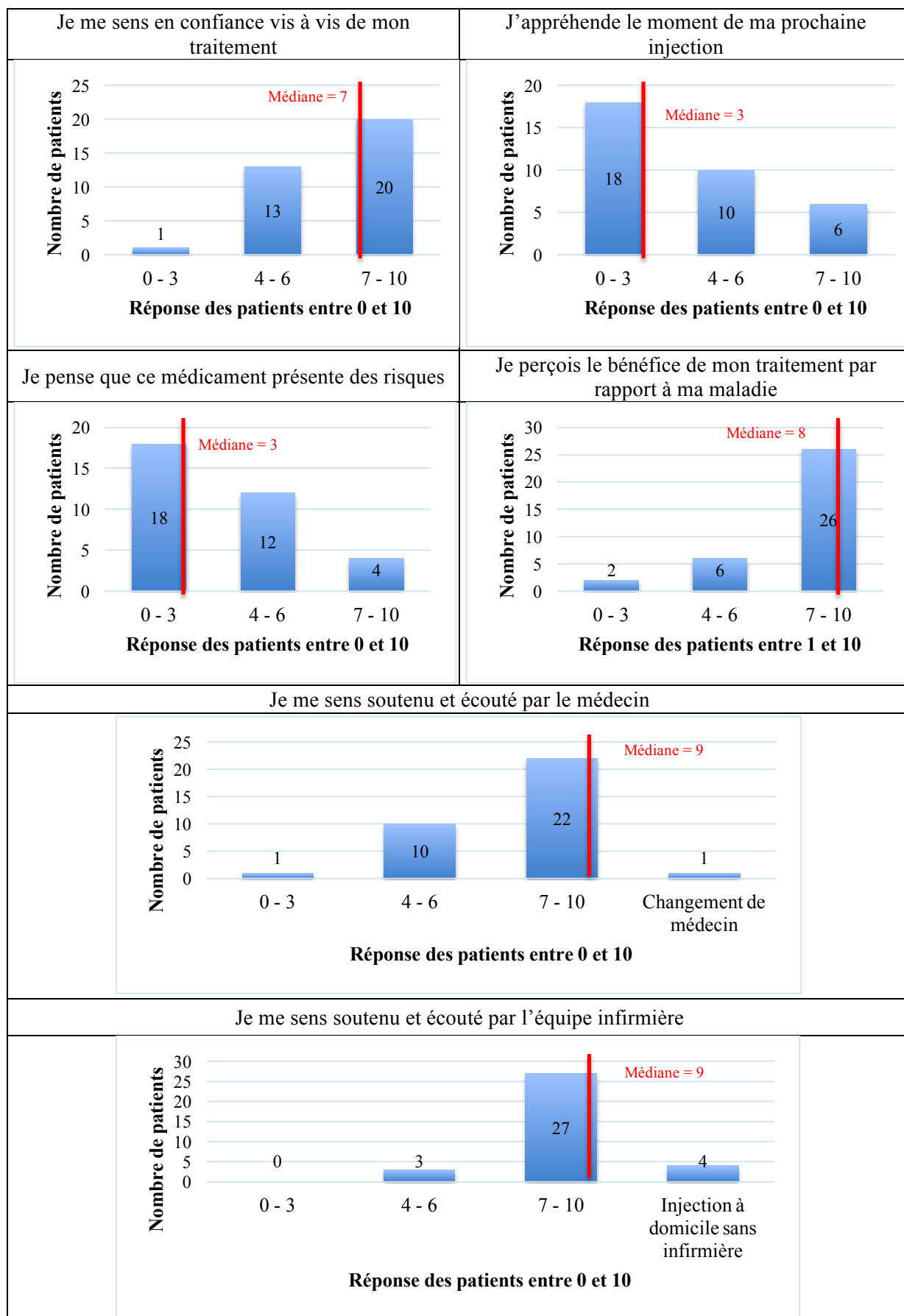


Figure 12 – Réponses des patients aux échelles de représentations

Le sentiment d'information apparaît mitigé de la part des patients, la médiane s'établissant à 6. Néanmoins, ils se sentent capables d'expliquer leur maladie et leur traitement, avec une médiane à 8. De même, les patients ont confiance en leur traitement, avec une médiane à 7 et peu d'appréhension vis-à-vis des injections, avec une médiane à 3. Ils perçoivent le bénéfice de leur traitement, avec une médiane à 8 et se le représentent comme sûr. Enfin, les patients se sentent soutenus par les soignants : médecins, comme infirmières, avec une médiane à 9 pour les deux critères.

5 Statistiques

Les résultats des différentes hypothèses testées sont représentés tableau 4. L'intervalle de confiance choisi est de 95 %.

Hypothèse	p-Value	Conclusion
Les patients qui déclarent avoir reçu une information se sentent plus informés, par rapport à ceux qui n'en ont pas reçu ?	0,7289	On ne rejette pas H0
Les patients qui déclarent avoir reçu une information se sentent davantage capable d'expliquer leur maladie et traitement, par rapport à ceux qui n'en ont pas reçu ?	0,1122	On ne rejette pas H0
Les patients qui déclarent avoir reçu une information se sentent plus en confiance vis à vis de leur traitement, par rapport à ceux qui n'en ont pas reçu ?	0,487	On ne rejette pas H0
Les patients qui déclarent avoir reçu une information appréhendent moins leurs injections, par rapport à ceux qui n'en ont pas reçu ?	1	On ne rejette pas H0
Les patients qui déclarent avoir reçu une information perçoivent plus le bénéfice du traitement, par rapport à ceux qui n'en ont pas reçu ?	0,4097	On ne rejette pas H0
Les patients qui déclarent avoir reçu une information sont plus nombreux à déclarer que le médicament provient de don du sang, par rapport à ceux qui n'en ont pas reçu ?	0,687	On ne rejette pas H0
Les patients qui déclarent avoir reçu une information sont plus nombreux à déclarer que le médicament est constitué d'anticorps, par rapport à ceux qui n'en ont pas reçu ?	0,0299	On rejette H0
Les patients qui déclarent avoir reçu une information sont plus nombreux à avoir cité l'hydratation comme précaution, par rapport à ceux qui n'en ont pas reçu ?	1	On ne rejette pas H0

Tableau 4 – Résultats statistiques

Parmi toutes les hypothèses testées, une seulement est statistiquement significative : le fait d'avoir reçu une information améliore la réponse à la question « ce médicament est-il composé d'anticorps ? ».

DISCUSSION

La circulaire DGS/SQ4 n°98-231 impose un cadre légal à l'information des malades, en matière de risques liés aux PSL et aux MDS. Définition des produits et de leur origine, risques avérés ou théoriques liés à leur utilisation, mesures de sécurité, de traçabilité et de surveillance des effets indésirables doivent être expliqués au patient. Ainsi, une procédure institutionnelle d'information est en vigueur au CHU Grenoble Alpes. A l'issue de l'entretien médical, un document est remis au malade. Cependant, 35 % des patients interrogés déclarent n'avoir bénéficié d'aucune information et 21 % seulement déclarent avoir reçu un document. Or 82 % d'entre eux sont demandeurs d'information, notamment pour leur entourage à 44 %. 59 % ont fait des recherches par eux-mêmes, la plupart du temps sur internet. Ces résultats appellent une amélioration de l'information délivrée au CHU, à l'ensemble des patients traités par immunoglobulines.

Définition des produits et de leur origine

27 % des patients ont répondu « non » ou « je ne sais pas », à la question « votre médicament est-il issu d'un don du sang ? ». 53 % uniquement déclarent que leur médicament est composé d'anticorps. Résultat encourageant : les patients qui déclarent avoir bénéficié d'une information au CHU sont statistiquement plus nombreux à affirmer que leur médicament contient des anticorps (p value 0,0299).

Risques avérés ou théoriques et mesures de sécurité

41 % des patients déclarent connaître l'existence de dépistages lors de dons du sang, 65 % celles de contrôles de qualité au cours du processus de fractionnement. Ces résultats en demi-teinte peuvent traduire un manque d'intérêt pour les procédés de fabrication et de sécurisation.

Mesures de traçabilité et rappels de lots

La circulaire DGS/SQ4 n°98-231 rend obligatoire l'information sur les rappels de lot, mais seuls 38 % des patients déclarent en connaître la définition. A contrario, 82 % d'entre eux déclarent que les données liées à l'administration sont conservées. Ce contraste s'explique probablement par les mesures de traçabilité mises en œuvre par les soignants ou par les patients eux-mêmes si les injections ont lieu à domicile, alors que les rappels de lot sont rares et n'obligent pas systématiquement le médecin à avertir son patient.

Surveillance des effets indésirables

Seuls 44 % des patients affirment l'existence d'un système national pour leur surveillance. En revanche, 78 % d'entre eux préviennent leur médecin, en cas de survenue.

Adhésion médicamenteuse

20 % de la variabilité de l'adhésion à un traitement pourrait être attribuée à la façon dont le patient se le représente. La confiance vis-à-vis du traitement, les croyances sur les effets indésirables potentiels, le bénéfice attendu ou perçu du traitement influencent le comportement du patient (32).

Les résultats de notre étude montrent des représentations plutôt positives vis-à-vis du traitement avec un bon niveau de confiance, un sentiment de sécurité, de bénéfice apporté, peu d'appréhension des injections et un très bon soutien de la part de l'équipe médicale. Ces résultats suggèrent une bonne adhésion thérapeutique, malgré l'origine du médicament, les contraintes liées aux injections, la qualité de l'information reçue ou les effets indésirables expérimentés par 79% des patients.

Des résultats comparables ont été obtenus à l'occasion d'une étude réalisée par l'association IRIS entre novembre 2011 et janvier 2012, auprès de personnes atteintes de DIP et traités par immunoglobulines (35). L'étude a inclus 327 patients au niveau national dont 10 % dans la

région Rhône-Alpes, 3^{ème} région représentée. L'échantillon était comparable à celui de notre étude : la tranche d'âge la plus représentée était les 45-54 ans, suivie des 55-64 ans. Le temps de traitement moyen par immunoglobulines était de 1 à 5 ans. Quatre items en particulier rapportent des résultats équivalents en terme de représentations vis-à-vis du médicament : 88,3 % des patients ont répondu « tout à fait » ou « plutôt d'accord » à la question « compte tenu du bénéfice que vous en tirez, l'administration d'immunoglobulines n'est pas une grande contrainte pour vous ». Les chiffres s'élèvent à 88,7 % à la question « vous vous sentez pleinement en sécurité durant l'administration », 89 % pour « globalement l'administration des immunoglobulines est un moment qui se passe bien » et 86,5 % pour la confiance dans la sécurité virale des médicaments (Annexe 6). Tous ces chiffres étaient en progression depuis la précédente étude menée en 2006.

Limites

Le questionnaire par voie téléphonique présente plusieurs limites : le patient peut avoir mal compris un item, de même que l'enquêteur peut avoir mal interprété sa réponse. De plus, la réponse du patient peut être biaisée par un souvenir inexact ou par la désirabilité sociale selon laquelle les patients rapportent une estimation trop optimiste. Néanmoins, les questionnaires ou entretiens sont aujourd'hui les approches les plus pertinentes pour évaluer l'adhésion thérapeutique (32).

Autre limite de notre étude : 34 patients ont effectivement répondu au questionnaire, ce qui ne nous a permis d'obtenir qu'un seul résultat statistiquement significatif. L'analyse des réponses établit toutefois un premier état des lieux.

La brochure d'information

Afin d'améliorer l'information des patients traités par immunoglobulines au CHU Grenoble Alpes, une brochure a été rédigée à l'attention des patients atteints de déficits immunitaires en particulier, avec la participation du Dr Françoise SARROT-REYNAULD, en partenariat avec le LFB. Elle est présentée en annexe 7. Celle-ci reprend des bases d'immunologie, la description des déficits immunitaires et leurs différents traitements, puis se focalise sur les immunoglobulines. Les obligations légales de la circulaire DGS/SQ4 n°98-231 sont respectées, mais la brochure se veut aussi pratique avec les rubriques : partir en voyage, gérer l'urgence, contacts au CHU. Les principaux effets indésirables présentés par les patients sont liés à la vitesse de perfusion. Cette notion a été développée, ainsi que l'importance d'une bonne hydratation avant perfusion. A terme, il serait intéressant de soumettre à nouveau le questionnaire aux patients ayant reçu la brochure.

Diffuser l'information

53 % des patients de notre étude ont procédé à leurs propres recherches, en particulier sur internet. Les premiers sites ayant trait à la santé ont vu le jour au milieu des années 1990 et leur nombre ne fait qu'augmenter (36). La loi du 13 août 2004 a confié à la HAS la mission de certification des sites internet santé (37). De 2007 à 2013, la HAS déléguait la mission à la fondation Health On Net (HON). La certification HON a été abandonnée depuis, car inconnue du grand public. La question de la fiabilité des contenus est donc toujours d'actualité, d'autant qu'une information fautive peut être recopiée à l'infini sur internet (38). En 2016, la HAS devrait publier un référentiel des bonnes pratiques et notamment un guide à destination des patients, afin d'orienter leurs recherches dans le domaine de la santé (39). Les sites de l'association de patients IRIS et du CEREDIH sont des relais d'information fiables vers lesquels renvoie notre brochure.

A l'avenir, de nouveaux vecteurs d'information sont amenés à voir le jour. Le laboratoire OCTAPHARMA par exemple, en association avec l'association IRIS et le CEREDIH ont développé une application pour smartphone baptisée « FLEXIG », destinée aux patients traités par immunoglobulines à domicile. Celle-ci permet un suivi complet du patient (contacts de santé, enregistrement des effets indésirables, historique d'administrations, etc.)

Vers un programme d'ETP ?

Selon l'OMS, « l'éducation thérapeutique a pour but d'aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique » (40). En France, la loi HPST pose en 2009 un cadre législatif autour de l'ETP (41). Elle fait partie intégrante et de façon permanente de la prise en charge du patient et comprend des activités organisées, conçues pour informer et faire comprendre aux patients leur maladie, leur traitement ou l'organisation hospitalière. Le but est de les aider à maintenir et améliorer leur qualité de vie, à collaborer avec les professionnels de santé et à se prendre en charge seuls. Elle est réalisée par une équipe multidisciplinaire de professionnels de santé formés à la démarche d'éducation thérapeutique (42).

La création d'un programme d'ETP au sein du CHU Grenoble Alpes, destiné aux patients atteints de déficits immunitaires est une piste de réflexion.

CONCLUSION

THESE SOUTENUE PAR : Laura BICKERT

TITRE : AMELIORATION DE L'INFORMATION DES PATIENTS ATTEINTS DE DEFICITS IMMUNITAIRES TRAITES PAR IMMUNOGLOBULINES AU CHU GRENOBLE ALPES

CONCLUSION

Les déficits immunitaires sont des maladies rares, dont la substitution par immunoglobulines polyvalentes, médicament dérivé du sang (MDS) constitue le principal traitement. En France, les MDS sont soumis à une législation particulière. Le patient doit bénéficier d'une information systématique et à priori sur l'origine des produits, les risques liés à leur utilisation et les mesures de sécurité mises en œuvre. A l'issue de l'entretien médical, un document est remis au patient ou à l'autorité parentale.

Parmi les patients traités par immunoglobulines au CHU Grenoble Alpes, nous avons cherché à évaluer la qualité de l'information reçue, les savoirs et représentations vis-à-vis du médicament. En effet, certains auteurs estiment que 20 % de la variabilité de l'adhésion thérapeutique pourrait être attribuée à la façon dont le patient se représente le médicament. Après une série de six entretiens semi-structurés, 34 patients d'âge moyen 51 ans, traités pour la plupart depuis un à cinq ans, ont répondu à un questionnaire téléphonique.

En termes d'information sur le médicament : 35 % des interrogés déclarent ne pas en avoir reçue et 21 % seulement se souviennent s'être vu remettre un document. Or 82 % d'entre eux sont demandeurs d'information et 59 % ont entrepris des recherches, sur internet en particulier.

Un quart des patients ignore l'origine du médicament, donc les risques éventuels liés au caractère dérivé du sang. Du donneur au receveur, les principes de sécurisation du circuit des MDS (tests de dépistage, traçabilité, contrôles de qualité, retraits de lots ou surveillance des effets indésirables) apparaissent peu connus dans leur ensemble.

Au-delà de l'origine des immunoglobulines ou d'un défaut d'information, d'autres facteurs pourraient nuire à l'adhésion thérapeutique : les injections sont contraignantes et 79 % des patients déclarent avoir expérimenté un effet indésirable au moins. Néanmoins, la littérature et les résultats de notre étude montrent des représentations plutôt positives envers le traitement. Les patients se sentent majoritairement en confiance vis-à-vis du médicament, le jugent sûr, perçoivent son bénéfice et n'appréhendent pas leur prochaine injection. Enfin, ils se sentent soutenus par l'équipe médicale.

Au terme de cet état des lieux et afin d'améliorer l'information des patients traités par immunoglobulines au CHU Grenoble Alpes, en particulier dans le cadre des déficits immunitaires, une brochure a été rédigée avec le Dr Françoise SARROT-REYNAULD, en partenariat avec le Laboratoire français de Fractionnement et des Biotechnologies (LFB). Une plus large diffusion de cette brochure par l'intermédiaire de l'association de patients IRIS ou la création d'un programme d'éducation thérapeutique du patient (ETP) au CHU, sont autant de pistes de réflexion.

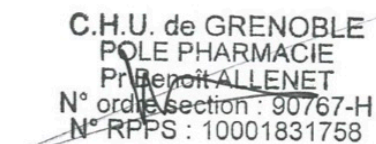
VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 02/09/16

LE DOYEN


Pour la Présidente
et par délégation
Le Doyen de Pharmacie
Pr. Michel SEVE

LE PRESIDENT DE LA THESE


C.H.U. de GRENOBLE
POLE PHARMACIE
Pr Benoît ALLENET
N° ordre section : 90767-H
N° RPPS : 10001831758
Pr Benoît ALLENET

BIBLIOGRAPHIE

1. **Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova J-L, Chatila T, Conley ME, et al.** Primary Immunodeficiency Diseases: an Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. *J Clin Immunol.* 2015 Nov;35(8):696–726.
2. **Fodil N, Langlais D, Gros P.** Primary Immunodeficiencies and Inflammatory Disease: A Growing Genetic Intersection. *Trends Immunol.* 2016 Feb;37(2):126–40.
3. **Suarez F.** Déficit immunitaire. *Rev Prat.* 2010;60(4):551–8.
4. **Comission européenne, Direction générale santé et protection des consommateurs.** Les maladies rares : un défi pour l'Europe. 2007.
5. **IRIS.** Univers DIP - Dossier spécial 2015.
6. **Goldsby R, Kindt C, Osborne B.** Immunologie : Le Cours de Janis Kuby avec questions de révision. Dunod; 2001. 660 p.
7. **Hagraeus A.** The Plasma Cellular Reaction and Its Relation to the Formation of Antibodies in Vitro. *J Immunol.* 1948;58:1–13.
8. **IPOPI.** Agammaglobulinémie liée à l'X. 2007.
9. **Pellier I.** Le déficit immunitaire primitif. Brochure CEREDiH, IRIS 2009.
10. **EFS.** EFS Rhône-Alpes - Rapport d'activité 2014.
11. Code de la santé publique - Article L5124-14.
12. **VÉRAN O.** La filière du sang en France. Rapport IGAS 2013.
13. Loi n° 93-5 du 4 janvier 1993 relative à la sécurité en matière de transfusion sanguine et de médicament.
14. Médicament et sécurité sanitaire, La politique du médicament : <http://www.vie-publique.fr/politiques-publiques/politique-medicament/securite-sanitaire-medicament/> [cité 19 juin 2016].
15. Loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé.
16. Directive Européenne n°89-381 du 14 juin 1989 NO 89381 élargissant le champ d'application des directives 6565 CEE et 75319 CEE concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux spécialités pharmaceutiques, et prévoyant des dispositions spéciales pour les médicaments dérivés du sang ou du plasma humain.
17. Loi n° 98-535 du 1 juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme.

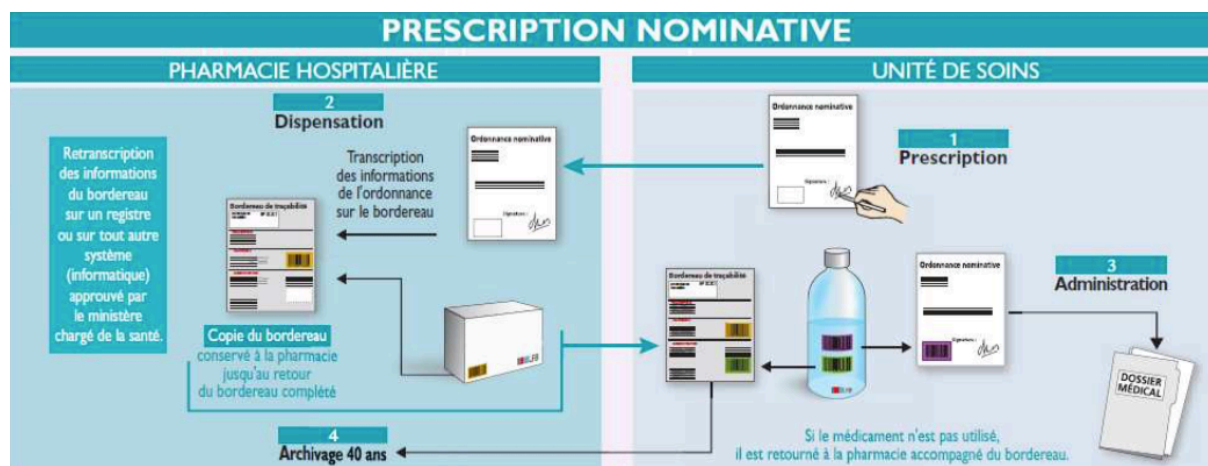
18. INTS - Organisation de la transfusion en France : <http://www.ints.fr/SangTransfOrganisation.aspxes> [cited 2016 Jun 29].
19. ANSM - Médicaments dérivés du sang : [http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Medicaments-derives-du-sang/\(offset\)/5](http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Medicaments-derives-du-sang/(offset)/5) [cited 2016 Jun 29].
20. Décret n° 95-566 du 6 mai 1995 relatif à la pharmacovigilance exercée sur les médicaments dérivés du sang humain et modifiant le code de la santé publique.
21. Code de la santé publique - Article R5121-184.
22. **LFB Biomédicaments**. Dossier Pharmacien Hospitalier édition 2014.
23. Décret n° 95-278 du 13 mars 1995 relatif à la pharmacovigilance et modifiant le code de la santé publique.
24. Décret n° 2012-1244 du 8 novembre 2012 relatif au renforcement des dispositions en matière de sécurité des médicaments à usage humain soumis à autorisation de mise sur le marché et à la pharmacovigilance.
25. Circulaire DGS/SQ 4 n° 98-231 du 9 avril 1998 relative à l'information des malades, en matière de risques liés aux produits sanguins labiles et aux médicaments dérivés du sang, et sur les différentes mesures de rappel effectuées sur ces produits sanguins.
26. **Chevallier Brilloit C**. Circuit des Médicaments Dérivés du Dang dans les services et blocs opératoires. Procédure PRESCRIP-PRO 002 2013.
27. **Sabaté E, World Health Organization, editors**. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: World Health Organization; 2003. 198 p.
28. **Baudrant-Boga M**. Penser autrement le comportement d'adhésion du patient au traitement médicamenteux : modélisation d'une intervention éducative ciblant le patient et ses médicaments dans le but de développer des compétences mobilisables au quotidien-Application aux patients diabétiques de type 2. Université Joseph-Fourier-Grenoble I; 2009.
29. **Lamouroux A, Magnan A, Vervloet D**. Compliance, observance ou adhésion thérapeutique : de quoi parlons-nous ? Rev Mal Respir ; 22 : 31-34.
30. **Languérand E**. De l'observance à une adhésion sans adhérence - l'utilisation de l'entretien motivationnel dans le renforcement de l'adhésion thérapeutique chez les patients schizophrènes. Université Paris VII: 2005.
31. **Baudrant M, Allenet B, Le Tallec C, Grangeat M, Calop J**. Educating diabetic children: integrating representations by children aged 7 to 11 and their parents. Pharm World Sci. 2007 Oct 15;29(6):699-703.
32. **Betegnie A.L**. Adhésion médicamenteuse et représentations des patients atteints de rhumatisme inflammatoire chronique sous biothérapie : étude ADREP'RI. Université Joesph Fourier I : 2013.

33. **Allenet B, Guignon AM, Maire P, Calop J.** Intégration des représentations de la personne âgée face à ses médicaments pour améliorer son observance. *J Pharm Clin.* 2005;24(3):175–9.
34. **Girerd X, Radauceanu A, Achard JM, Fourcade J, Tournier B, Brillet G, et al.** Evaluation of patient compliance among hypertensive patients treated by specialists. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 2001 Aug;94(8):839–42.
35. **IRIS.** Enquête sur le traitement substitutif en immunoglobulines auprès de patients atteints de déficits immunitaires primitifs. 2012; 55p.
36. **Romeyer H.** La santé en ligne. Communication, 2012, Vol. 30-1.
37. LOI n° 2004-810 du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie.
38. **Ollat D, Marchaland J-P, Mathieu L, Bajard X, Barbier O, Versier G.** Qualité de l'information médicale sur Internet : que faut-il en penser ? Que répondre aux interrogations de vos patients ? *Rev Chir Orthopédique Traumatol.* 2009 May;95(3):258–64.
39. **HAS.** Rapport d'activité 2015.
40. **World Health Organization, others.** Therapeutic patient education: continuing education programmes for health care providers in the field of prevention of chronic diseases: report of a WHO working group. 1998.
41. Loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires.
42. **HAS, INPES.** Guide méthodologique : Structuration d'un programme d'éducation thérapeutique du patient dans le champ des maladies chroniques. 2007.

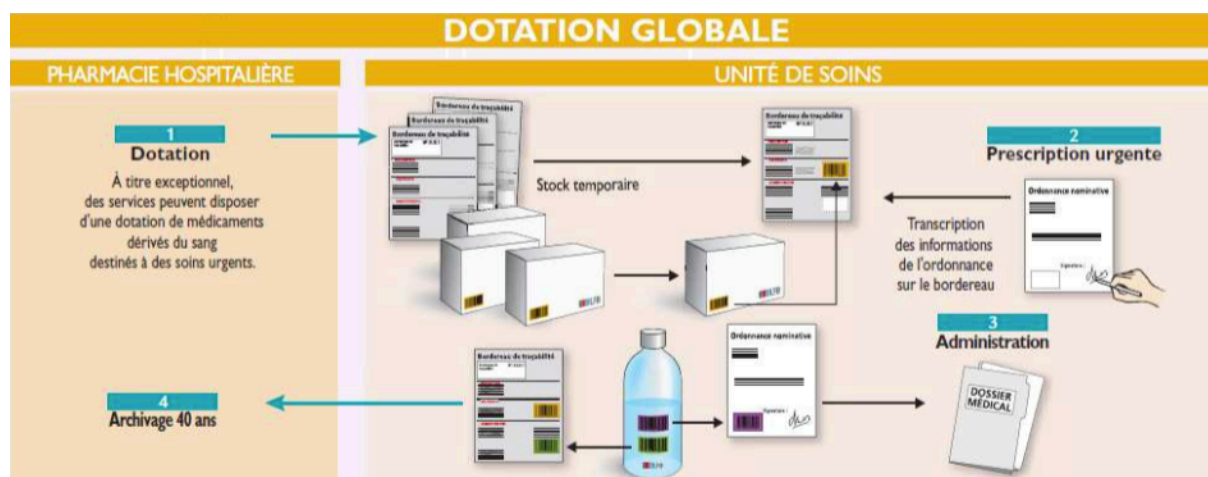
ANNEXES

Annexe 1 : Le processus de traçabilité (Issu du Dossier Pharmacien Hospitalier 2014 - LFB)

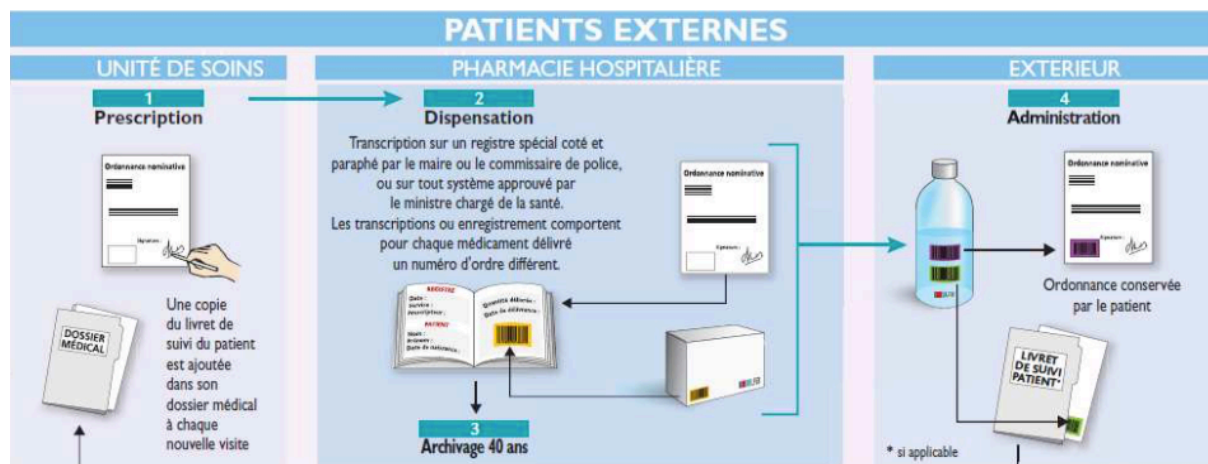
La prescription nominative au sein de l'unité de soins :



La dotation globale au sein des unités de soins :



La rétrocession :



Annexe 2 : Formulaire « Lettre d'information au patient avant traitement par un Médicament

Dérivé du Sang »

	COMEDIMS	PRESCRIP-FOR 001
	Formulaire « Lettre d'information au patient avant traitement par un Médicament Dérivé du Sang »	
Date de diffusion : 02/07/2013 Version : 3 Nombre de pages : 4	Rédigé par : C Chevallier Brilloit Vérifié par : B Aguilar, D Anglade, C Armari-Alla, M Baudrant, G Besson, C Gayet, S Logerot, M Olivier, I Rieu Approuvé par : COMEDIMS, CSIRMT	

I. OBJET

Ce formulaire présente la « Lettre d'information au patient avant traitement par un Médicament Dérivé du Sang » telle que définie dans la procédure PRESCRIP-PRO 005 « Circuit des Médicaments Dérivés du Sang dans les services cliniques et blocs opératoires ».

II. CHAMP D'APPLICATION

Secteurs :

Tous les secteurs d'activités cliniques du CHU de Grenoble.

III. DÉFINITIONS

Les MDS sont des concentrés de protéines plasmatiques fabriqués par l'industrie pharmaceutique à partir du sang ou du plasma humain : albumine, immunoglobulines, facteurs de la coagulation, inhibiteurs de la coagulation, inhibiteurs des protéinases, colles biologiques (et hémine extraite des globules rouges).

Les MDS sont soumis à des règles spécifiques de pharmacovigilance reposant sur la traçabilité ascendante et descendante entre donneurs de sang et patients, et le signalement de tout effet indésirable (*Décret n° 95-566 du 6 mai 1995 relatif à la pharmacovigilance exercée sur les médicaments dérivés du sang humain*).

IV. DOCUMENTS ASSOCIÉS

PRESCRIP-PRO 002 « Circuit des Médicaments Dérivés du Sang dans les services cliniques et blocs opératoires ».

V. FORMULAIRE

Lettre d'information au patient

AVANT TRAITEMENT PAR UN MÉDICAMENT DÉRIVÉ DU SANG

D'après la Circulaire Ministérielle DGS SQ4 n°98/231 du 09/04/1998

Madame, Monsieur,

Votre état de santé nécessite que l'on vous administre un Médicament Dérivé du Sang.

Qu'est-ce qu'un Médicament Dérivé du Sang ?

- C'est un produit fabriqué à partir du plasma ou du sang humain.
- Comme tout médicament, son utilisation chez le malade n'est autorisée qu'après évaluation par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), de sa qualité, de sa sécurité et de son efficacité. Il est dispensé par les pharmaciens.
- Comme tout médicament, il peut entraîner des effets indésirables dont vous pouvez parler à votre médecin.

Sécurité vis à vis des virus et autres agents infectieux

- La sécurité vis-à-vis des maladies infectieuses est assurée par 3 mesures qui s'additionnent :
 1. la sélection des donneurs de sang,
 2. les tests de dépistage effectués sur chaque don de sang,
 3. le procédé de fabrication. Il comporte des traitements d'élimination et/ou d'inactivation des virus par des méthodes validées, ainsi que des contrôles qui sont effectués à différents stades de la fabrication.
- Ainsi, les virus du SIDA et des hépatites B et C sont éliminés et/ou inactivés au cours de la fabrication.
- Certains autres virus, par exemple le virus de l'hépatite A, peuvent être partiellement résistants aux méthodes d'inactivation ou d'élimination utilisées pour la fabrication de certains Médicaments Dérivés du Sang. Aussi, il est recommandé de vacciner contre l'hépatite A les patients qui reçoivent régulièrement des facteurs de la coagulation.
- Par ailleurs, aucun cas de maladie de Creutzfeldt-Jakob lié à ces médicaments n'a été constaté à ce jour dans le monde. Cependant, ce risque ou d'autres aujourd'hui inconnus ne peuvent être exclus.

Surveillance de l'utilisation immédiate et à long terme

- Comme pour tous les médicaments mis sur le marché, il existe une surveillance permanente nationale de la sécurité d'emploi (pharmacovigilance). Les effets indésirables ou inattendus survenant au cours d'un traitement sont déclarés par les médecins, enregistrés, analysés et des mesures sont prises chaque fois que nécessaire. Il est donc important de signaler à votre médecin tout effet indésirable que vous pourriez ressentir.
- **La traçabilité :**
C'est un système qui permet de suivre ces médicaments : de chaque don de sang jusqu'à chaque patient et inversement, de chaque patient jusqu'aux dons de sang ayant servis à la fabrication du médicament qu'il a reçu. Chaque médicament est identifié par un numéro de lot. Les pharmaciens qui délivrent ces médicaments sont tenus de conserver les noms des patients qui ont reçu chacun des lots.

PRESCRIP-FOR 001 : Lettre d'information au patient avant traitement par un MDS – V3

- **Les rappels de lots :**

Comme pour tout médicament, l'ANSM peut être amenée à prendre des mesures de rappel de lots de Médicaments Dérivés du Sang, c'est-à-dire à suspendre leur utilisation et à faire rappeler par le fabricant les produits en stock dans les pharmacies, les services des hôpitaux, ainsi que chez les patients qui en détiennent.

Une mesure de rappel de lots est prise :

1. Lorsqu'il existe un risque théorique : c'est un rappel "de précaution", suite à une information nouvelle sur un donneur, dans la mesure où en l'état des connaissances et des techniques du moment, la sécurité du produit n'est pas remise en cause. A titre d'exemples :

- L'information peut porter sur un donneur dont le test de dépistage pour le virus du SIDA, de l'hépatite B ou de l'hépatite C est devenu positif après son don. Dans ce cas, bien que ces virus soient inactivés au cours de la fabrication, les produits peuvent être rappelés par mesure de précaution.
- Il peut également s'agir de l'apparition chez un donneur d'une maladie de Creutzfeldt-Jakob, postérieurement à son don. A ce jour, aucun cas de contamination par administration d'un Médicament Dérivé du Sang n'a été rapporté. Toutefois, les produits préparés à partir du don de ce donneur sont rappelés par mesure de précaution.

Cependant, la décision de rappel ne peut être prise que lorsque ces informations deviennent disponibles. C'est pourquoi le rappel a souvent lieu quelques semaines ou mois, voire même années après la distribution du médicament.

2. Lorsqu'il existe un risque avéré pour la santé des patients : c'est un rappel justifié par le fait qu'un risque à utiliser le produit est détecté. Ces rappels existent déjà pour les autres médicaments et font l'objet de la diffusion d'une information par l'intermédiaire des médias (TV, presse, ...), en plus de l'information destinée aussi bien aux médecins et aux pharmaciens qu'aux usagers. Si un tel risque survenait pour un Médicament Dérivé du Sang, les mêmes mesures, rappel et annonces dans les médias seraient mises en place immédiatement.

- A l'avenir, en fonction de l'évolution des connaissances scientifiques, il pourrait être important, par exemple en cas d'apparition d'un risque encore inconnu à ce jour, que vous puissiez être recontacté(e). C'est pourquoi il est utile que vous informiez votre médecin traitant de vos changements de domicile ou de lieu de traitement.

Si vous souhaitez des renseignements complémentaires sur le produit que vous allez recevoir :

Votre médecin est à votre disposition pour répondre aux questions que vous vous posez. N'hésitez pas à en parler avec lui.

Document remis par le Docteur :

Le :

VI. RÉFÉRENCES

Circulaire n° DGS/SQ4/98/231 du 9 avril 1998 relative à l'information des malades, en matière de risques liés aux produits sanguins labiles et aux médicaments dérivés du sang, et sur les différentes mesures de rappel effectuées sur ces produits sanguins.

Diffusion	Services cliniques	02/07/2013
Classement	VDoc : Prise en charge médicale et paramédicale du patient-Commission des Prescriptions	

Rédaction	Ch Chevallier Brilloit	Déc 2012
Vérification	B Aguilar, D Anglade, C Armari-Alla, M Baudrant, G Besson, C Gayet, S Logerot, M Olivier, I Rieu	Mai 2013
Vérification qualité	R Cugnet (Direction Qualité)	02/07/2013
Approbation	COMEDIMS CSIRMT	10/06/13 18/06/13

Historique		
V1	Procédures MDS.03.01 et MDS.04.01	05/2002
V2	Mise en ligne sur VDoc	10/2006
V3	Mise à jour	06/2013

Guide d'entretien

Le patient :

Age :

Sexe :

Pathologie :

Spécialité :

Questions :

Avez-vous déjà reçu d'autres MDS ? Si oui lesquels, pendant combien de temps ?

Posologie :

Depuis combien de temps êtes-vous traité ?

Pour quelle maladie prenez-vous ce médicament ?

Quelles informations avez-vous reçues par rapport à ce médicament ? Par qui ?
Comment (internet, plaquette, courrier...)?

Que connaissez-vous sur ce médicament ?

D'après vous, comment agit ce médicament sur votre corps ?

Que connaissez-vous sur la surveillance de ce médicament ?

Connaissez-vous d'autres médicaments de la même classe que le vôtre ? Lesquels ?

Racontez-moi comment se déroulent vos hospitalisations pour la perfusion de votre médicament ?

Selon vous, que faut-il éviter avant l'injection ?

Quels effets indésirables aviez-vous déjà ressentis lors de l'injection ou entre 2 injections par rapport à ce médicament ?

Comment les avez-vous pris en charge ?

Pensez-vous être assez informé sur ce médicament ?

Quelles sont vos attentes ? Au niveau de l'équipe de soin ? de la part de la pharmacie ? De la part de votre MT/officine ?

Annexe 4 : Tableaux des verbatims

	Etat des connaissances maladie/médicaments	Les informations reçues	Attentes/ représentations
Patient 1 Traité depuis 15 ans	<p>« Un déficit immunitaire congénitale, ça se traduit par des infections ORL principalement »</p> <p>« On m a dit que mon corps ne fabriquer pas assez d'anticorps et que j allais être substitué toutes les 3 semaines mais que j' allais vivre normalement »</p> <p>« avant j' était donneur et on m' avait dit que c' était un dérivé sanguin au début de mon traitement »</p>	<p>« Pas tellement non »</p> <p>« pour le clairyg il me semble oui, c' est le médecin je pense »</p> <p>« Quand ils ont mis en place le clairig j' ai eu une plaquette mais c' était clairyg qui la fournissait pour informer du produit qu' on allait m' injecter »</p>	<p>« On m' a parlé aussi de faire ça en sous-cutanée à la maison pour l' instant je ne suis pas intéressé, pour l' instant je suis mobile, quand je serais plus vieux que j' aurais des problèmes pour me déplacer ça sera peut-être la solution »</p> <p>« Si il y avait une plaquette qui existait ça m' intéresserait pour moi puis pour mon entourage savoir vraiment ce qu' on m' injecte. Ils me posent des questions et je ne peux pas leur répondre des fois »</p>
Patient 2 Traité depuis 4 ans	<p>« Un déficit immunitaire commun variable, DICV » « découvert à force d' infections pulmonaires, ORL associées à une thyroïdite d' Hashimoto et une thrombopénie auto-immune »</p> <p>« c' est un dérivé du sang, je sais que le sang est filtré je me contente de ça » leur sang »</p>	<p>« L' information je l' ai plutôt reçue sur l' ensemble des immunoglobulines à injecter. » « j' ai reçu des explications par le Dr Sarrot-Reynauld, par des petits prospectus, le site internet de l' association de ceux qui ont un déficit immunitaire »</p>	<p>« J' incite autour de moi à donner »</p> <p>« C' est mieux mais je ne suis pas dans un état idéal » « je ne suis pas dans une vie normale, le quotidien c' est la galère » « il y a des hauts et des bas, c' est un peu les montagnes russes, c' est mieux qu' avant quand il y avait rien »</p> <p>« C' est toujours mieux d' avoir plus d' informations » « L' avantage à domicile on a moins l' impression d' être malade psychologiquement, c' est lourd mais on n' a pas besoin d' aller à l' hôpital »</p> <p>« est ce que dans l' avenir on sera toujours obliger de le faire par intraveineuse, est ce que ça va évoluer »</p>
Patient 3 Traité depuis 20 ans	<p>« Un déficit immunitaire » « le traitement m' aide à renforcer mes défenses immunitaires »</p>	<p>« Mes parents ont du en recevoir, pas trop intéressé maintenant que ça fait longtemps que je l' utilise j' ai confiance dedans » « ça me suffit »</p>	

	Etat des connaissances maladie/médicaments	Les informations reçues	Attentes/ représentations
Patient 4 Traité depuis 9 ans	« Pour un Guillain barré » « c'est des donneurs de sang, il faut pas mal de personnes, il faut 2000 donneurs pour faire un flacon » « il doit combattre ma maladie si on l'arrête je ne suis plus autonome » « c'est ce qui me reforme mes globules blancs »	« une infirmière de l'hôpital, puis j'ai eu quelqu'un de la pharmacie qui m'a expliqué ce que c'était au juste » « j'ai eu un livre sur la tegeline par une infirmière » « à l'époque j'ai été bien informée mais maintenant je me souviens plus bien »	« j'aimerais bien qu'il y ai une infirmière qui passe de temps en temps, je tombe dans les oublies aujourd'hui au fin fond du couloir »
Patient 5 Traité depuis 6 ans	« Une déficience immunitaire, un manque d'IgG, un manque d'anticorps, c'est une maladie congénitale » « Je sais que c'est des produits de synthèse c'est tout » « j'ai eu des frissons, c'est la réaction à la vitesse du débit »	« C'est le professeur qui me l'a expliqué verbalement, il n'y a pas eu de documentation c'est venu après » « je n'ai pas eu d'informations plus que ça »	« Pas tous les collègues sont au courant, l'entourage est au courant » « recevoir une information sur le produit, comment il est constitué, d'où il vient, est ce que c'est un produit naturel, de synthèse »
Patient 6 5 ^{ème} cure	« Ils ont découvert que j'avais le syndrome de l'homme raide » « que j'avais une pathologie de système et qu'il fallait remplacer certains produits, que c'était une protection supplémentaire » « même si je suis du milieu c'est un produit que je ne connaissais pas » « À partir de don du sang je suppose » « Je suis obligée de plus boire » « j'ai des maux de tête quand ça passe trop vite »	« Je ne suis pas du genre à regarder sur internet le pourquoi des choses, les effets secondaires parce qu'en général on se les prend tous » Informations reçues « par l'interne »	« au niveau de l'équipe de soin, je sais qu'il y a plein de malade, et j'ai une pathologie, je me connais tellement bien que depuis 1997 je souffre, que quand la douleur commence à arriver si je la traite pas tout de suite elle monte en puissance et que le personnel est pas forcément disponible et qu'on peut pas avoir d'opiacés à disposition c'est difficile par rapport à la maison ou je peux plus anticiper la douleur »
Analyse	Les patients savent pour quelle maladie ils sont traités par immunoglobulines (chacun d'entre eux ont d'autres pathologies associées) mais ne connaissent pas bien les immunoglobulines	La plupart ont reçu de l'information orale par l'équipe de soins mais peu ont reçu de la documentation	La plupart des patients attendent une meilleure information, et pour certains un passage plus régulier du corps médical

Annexe 5 : Questionnaire téléphonique

Enquête téléphonique - Document type

Bonjour, êtes-vous M.X ? Je travaille pour le CHU de Grenoble et je m'appelle Laura Ickert. Dans le cadre de sa politique d'amélioration des soins, l'hôpital réalise une enquête sur votre prise en charge Par nom du médicament. Auriez-vous quelques minutes à m'accorder pour y répondre ? Ce questionnaire dure 10 minutes.

A propos du patient :

Etes-vous bien traité par : *nom médicament*

Quel est votre âge ?

Quel est votre niveau d'étude ?

< Bac Bac < Bac +5 >= Bac +5

A quelle fréquence votre médicament est-il administré ?

Recevez-vous vos injections à domicile ou à l'hôpital ?

Depuis combien de temps êtes-vous traité par ce type de médicaments ?

Pour quelle maladie prenez-vous ce médicament ?

Avez-vous d'autres antécédents particuliers ? Diabète ? IR ? IC ?

Suivez-vous un traitement par :

Diurétique Lithium
 Antihypertenseur Antibiotiques (au long cours)
 AINS Je ne sais pas

Les échelles :

De 1 à 10 où vous situez vous :

- Je me sens informé sur ma maladie et mon traitement
- Je me sens capable d'expliquer ma maladie et mon traitement à mes proches
- Je me sens en confiance vis à vis de mon traitement
- J'appréhende le moment de ma prochaine injection
- Je pense que ce médicament présente des risques (0 aucun - 10 de grands risques)
- Je perçois le bénéfice de mon traitement par rapport à ma maladie
- Je me sens soutenu et écouté par le médecin
- Je me sens soutenu et écouté par l'équipe infirmière

A propos de l'information reçue sur ce médicament :

Avez-vous reçu une information sur ce médicament ? Oui Non

Si oui, par qui l'avez-vous reçue ? Médecin Pharmacien Etudiant Autre

Avez-vous reçu un document d'information à conserver ? Oui Non

De quel type ? Courrier, lettre Brochure Autre

Avez-vous cherché des informations sur votre traitement par vous-même ? Si oui, comment ?

Etes-vous intéressé pour recevoir plus d'informations sur ce médicament ? Oui Non

Souhaitez-vous que votre entourage reçoive des informations sur ce médicament ? Oui Non

A propos de votre médicament :

Selon vous, ce médicament est-il issu d'un don du sang : Oui Non Je ne sais pas

Ce médicament est composé d'anticorps : Oui Non Je ne sais pas

A propos des effets indésirables :

Avez-vous déjà ressenti un effet indésirable avec ce traitement ?

• **Si oui**

Le(s)quel(s) ?

Quand ? (Lors de l'injection/24 à 48h après/entre deux injections)

Avez-vous déjà déclaré ces effets indésirables à votre médecin ? Oui Non

Selon vous, quels sont les risques de ce type de traitement ?

Fièvre Oui Non Je ne sais pas

Infections Oui Non Je ne sais pas

Nausées, vomissements Oui Non Je ne sais pas

Autres...

• **Si non**

Selon vous, quels sont les risques de ce type de traitement ?

Fièvre Oui Non Je ne sais pas

Infections Oui Non Je ne sais pas

Nausées, vomissements Oui Non Je ne sais pas

Autres...

Selon vous, que faut-il faire ou ne pas faire avant une injection ? (S'hydrater, prendre un repas copieux)

Je ne sais pas

A propos de la surveillance de ce médicament :

Selon vous, est ce qu'il existe des tests de dépistage sur les différents dons du sang lors de la fabrication de votre médicament ?

Oui Non Je ne sais pas

Selon vous, pratique-t-on des contrôles de qualité au long de la fabrication de votre médicament ?

Oui Non Je ne sais pas

Selon vous, existe-t-il un organisme national qui enregistre les effets indésirables des médicaments ?

Oui Non Je ne sais pas

Les données de votre médicament sont-elles conservées ? Oui Non Je ne sais pas

Si oui, combien de temps ? 5 ans 10 ans 40 ans Je ne sais pas

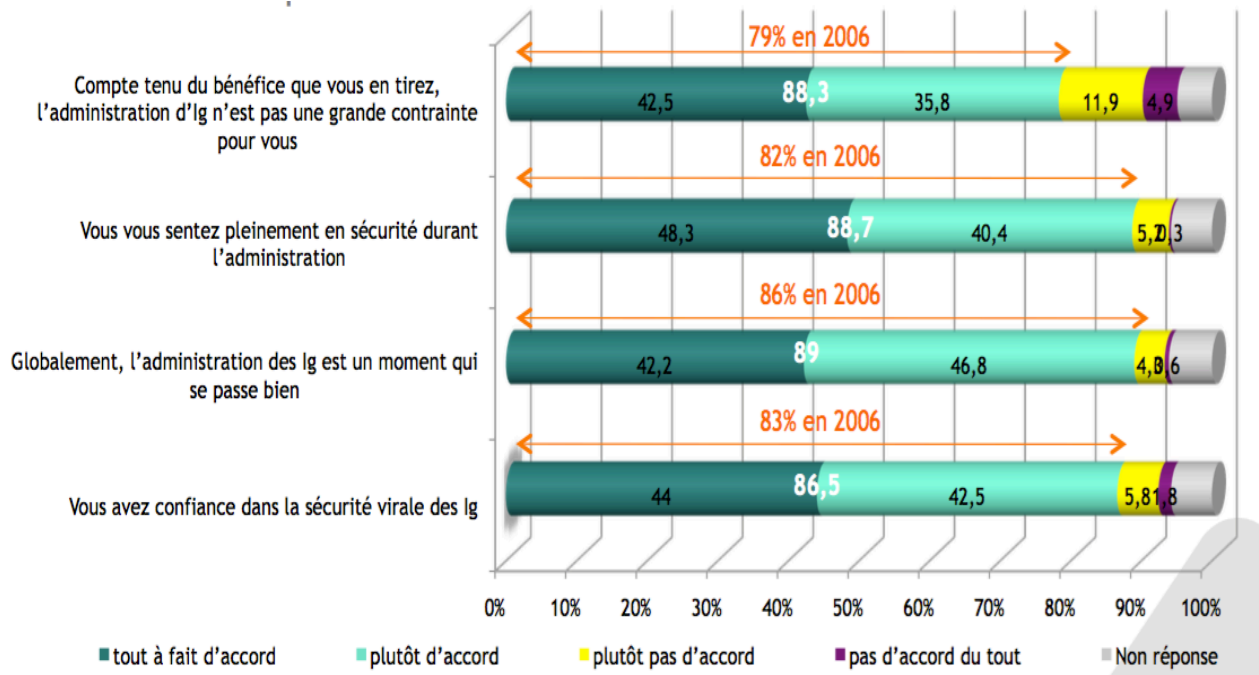
Savez-vous ce qu'est un retrait de lot ?

oui non

Selon vous, votre médicament est-il susceptible de faire l'objet d'un retrait de lot si un risque est avéré ?

Oui Non Je ne sais pas

Annexe 6 : Représentations des patients dans l'étude IRIS 2011



Annexe 7 : La brochure d'information



Document réalisé avec le soutien de LFB Biomédicaments



IMM69314 - SEPTEMBRE 2016

1. LE SYSTÈME IMMUNITAIRE⁽¹⁾

Le système immunitaire permet à l'organisme de **se défendre contre les agressions extérieures**, notamment les microbes. L'agresseur, quelle que soit sa nature (virus, bactérie, etc.) est appelé « antigène ». Les cellules du système immunitaire sont les globules blancs ou leucocytes. Parmi eux :

- Les **polynucléaires** et **macrophages** participent à l'immunité innée : ils agissent dès les premières minutes de l'agression et déclenchent la réaction immunitaire.
- Les **lymphocytes** interviennent ensuite, ils adaptent la réponse immunitaire en fonction de l'antigène et se souviennent de lui, c'est la mémoire immunitaire. Ils constituent ainsi l'immunité adaptative. Alors que les lymphocytes T sont les véritables « chefs d'orchestre » de la réaction immunitaire, les lymphocytes B produisent des **immunoglobulines (Ig)** aussi appelées **anticorps**. Un anticorps a pour fonction de se fixer sur un antigène, de le neutraliser et de permettre son élimination avec l'aide d'un ensemble de protéines appelé complément. Il existe 5 classes distinctes d'immunoglobulines : IgG les plus abondantes, IgA, IgM, IgE et IgD.

1. <https://www.associationiris.org/infos-medicales-et-medicales-et-traitements/les-deficits-immunitaires>

DÉFICIT IMMUNITAIRE Votre traitement immunosubstitutif

Figure 1 : Les leucocytes, cellules du système immunitaire (ou globules blancs) ⁽¹⁾

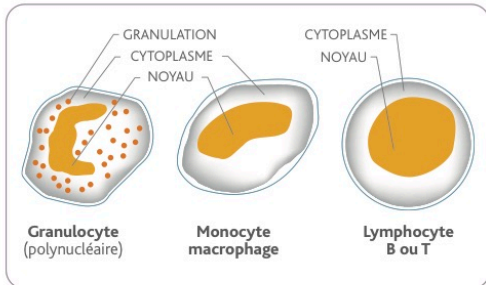


Figure 2 : Exemple d'actions des lymphocytes T ⁽¹⁾

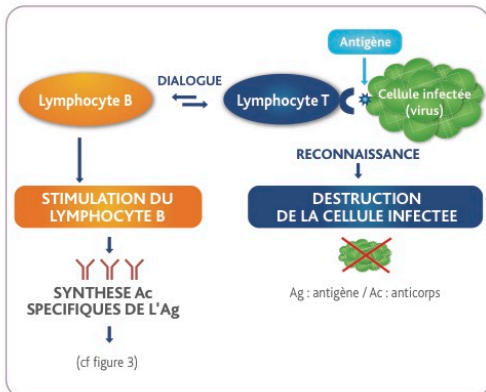
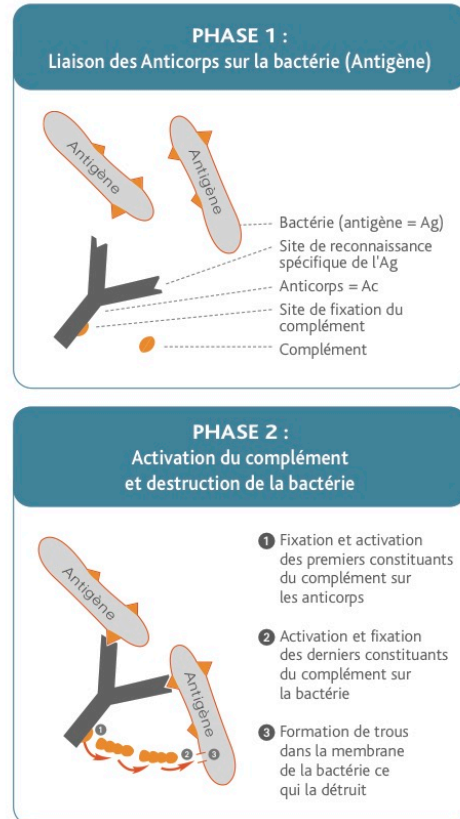


Figure 3 : Une des possibilités d'action des immunoglobulines ⁽¹⁾



2

1. <https://www.associationiris.org/infos-medicales-et-medicales-et-traitements/les-deficits-immunitaires>

3

2. QU'EST-CE QU'UN DÉFICIT IMMUNITAIRE ?⁽¹⁾

Ce terme est évoqué dès lors que l'un des éléments du système immunitaire est **absent ou affaibli**. Par conséquent, les personnes atteintes de déficit immunitaire sont **plus susceptibles aux infections** : elles sont fréquentes ou anormalement sévères et concernent le plus souvent la sphère ORL, pulmonaire ou digestive.

On distingue deux types de déficits :

- Les déficits immunitaires **primitifs ou héréditaires**, qui proviennent d'une **anomalie génétique** affectant un ou plusieurs éléments du système immunitaire. Ceux-ci sont présents **dès la naissance**, mais en fonction de la sévérité du déficit, la maladie n'est parfois détectée qu'à l'âge adulte.
- Les déficits immunitaires **secondaires ou acquis** sont provoqués par un **facteur extérieur** tel qu'une chimiothérapie, des carences nutritionnelles, des brûlures, etc.

A propos des déficits immunitaires primitifs ^(1,2) : ce sont des **maladies génétiques rares**, dont presque 300 formes sont décrites, impliquant presque 150 gènes différents. Il ne s'agit donc pas de maladies contagieuses ! Plus de 80% des déficits héréditaires affectent les lymphocytes.

1. <https://www.associationiris.org/infos-medicales-et-medicales-et-traitements/les-deficits-immunitaires>
2. <https://www.ceredih.fr/map>

En France, **150 à 200 enfants** naissent chaque année avec un déficit immunitaire primitif et plus de **5000 patients** vivent avec, mais ces pathologies sont encore probablement sous-diagnostiquées. Si vous êtes atteint d'un déficit immunitaire primitif et souhaitez devenir parent, demandez une consultation de conseil génétique.

3. QUELS TRAITEMENTS ?

L'objectif principal du traitement est de **réduire le nombre et la gravité des infections**.

Il dépend de la nature et de la sévérité de la maladie :

- Antibiotiques destinés à prévenir et à traiter les infections bactériennes.
- Traitement de substitution par **des anticorps, le plus fréquent**, il apporte principalement des immunoglobulines G (IgG).
- La greffe de moelle osseuse est uniquement indiquée pour certains déficits immunitaires très sévères (heureusement les plus rares). Ce traitement lourd peut être définitif en cas de succès.
- La thérapie génique appliquée à certains déficits immunitaires primitifs constitue un espoir majeur de guérison. Encore à l'essai, cette technique permet de remplacer le gène déficient.

4. LES IMMUNOGLOBULINES OU ANTICORPS

Les immunoglobulines sont les constituants du traitement **substitutif**. Leur injection apporte à l'organisme les anticorps dont il a besoin **en quantité et qualité** suffisantes. Ce traitement n'apporte qu'une **protection temporaire** et doit donc être renouvelé de façon régulière.

Le traitement immunosubstitutif est administré par voie intraveineuse ou sous-cutanée et la posologie varie d'un patient à l'autre.

Chaque voie d'administration présente la même efficacité mais chacune possède ses avantages et inconvénients :

Voie intraveineuse (IV)	
Avantage	Inconvénients
Les Ig sont perfusées directement dans le circuit sanguin : injection de dose unique toutes les 3 à 4 semaines uniquement.	Les perfusions durent plusieurs heures . L'injection a lieu sous surveillance médicale , à l'hôpital ou à domicile par une infirmière.

6

Voie sous cutanée (SC)	
Avantage	Inconvénients
L'injection dure 1 à 2 heures , au niveau de la peau. Les sites d'injection possibles sont : cuisses, ventre, bras. Le traitement peut se faire à domicile par le patient lui-même ou un proche préalablement formé.	Les doses injectées à chaque fois sont plus faibles et les injections doivent donc être plus fréquentes : toutes les semaines .

Les déficits immunitaires sont des maladies chroniques, le traitement immunosubstitutif est à ajuster **tout au long de la vie** et nécessitera des consultations répétées, voire des hospitalisations.

Parfois, les traitements ne peuvent être administrés à domicile, en raison d'effets secondaires ou de votre état de santé, qui nécessitent une surveillance médicale rapprochée.

7

5. LES IMMUNOGLOBULINES OU ANTICORPS : UN MÉDICAMENT ?

Certains laboratoires pharmaceutiques fabriquent des traitements immunosubstitutifs à partir d'anticorps issus du sang des dons prélevés dans les centres de collecte. Ce sont donc des médicaments dérivés du sang (MDS).

La réglementation française exige que le don du sang respecte des principes éthiques :

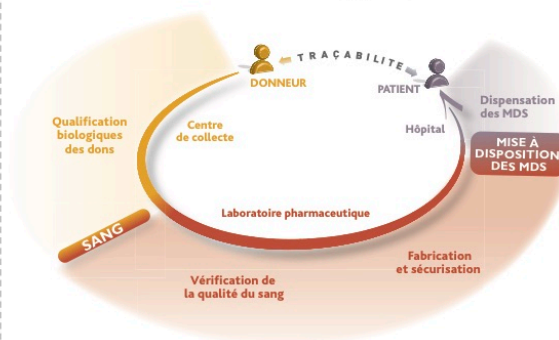
- **Volontariat** : On ne peut contraindre personne à donner du sang.
- **Anonymat** : L'identité du donneur ne doit pas être dévoilée aux receveurs.
- **Bénévolat** : Aucune rémunération ne peut-être accordée en échange d'un don de sang ou de plasma.

Les donneurs de sang sont sélectionnés après un entretien et un examen médical.

Des contrôles biologiques sont réalisés sur les différents dons pour s'assurer de l'absence d'agent infectieux. De multiples étapes de sécurisation et des contrôles qualité ont lieu tout au long du processus de fabrication pour s'assurer de la sécurisation du produit.

Néanmoins, le risque infectieux ne peut pas être totalement exclu.

Figure 4 : Process de fabrication des médicaments dérivés du sang (MDS)



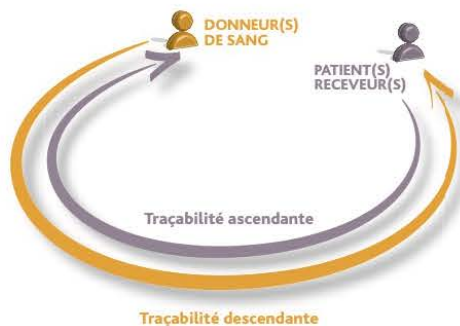
6. DÉRIVÉ DU SANG : ET ALORS ?

Les médicaments dérivés du plasma font l'objet d'une surveillance particulière en raison de leur origine. Celle-ci repose sur un système de traçabilité :

- la traçabilité descendante allant du donneur de sang au receveur du MDS
- la traçabilité descendante à l'inverse allant du receveur au donneur.

Ainsi, tout au long de la chaîne du MDS, si un quelconque risque est détecté, les lots sont rappelés pour être détruits. Les données d'administration des médicaments dérivés du plasma sont conservées 40 ans (identité du patient, numéro de lot du médicament, prescripteur, date d'administration, etc.).

Figure 5 : Système de traçabilité



10

7. DES EFFETS INDÉSIRABLES DES MDS ?

Les principaux effets indésirables des MDS sont : maux de tête, frissons, fatigue, nausées, fièvre, courbatures ou douleurs articulaires.

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien ou à votre infirmier/ière. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans la notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - site internet: www.ansm.sante.fr En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

Figure 6 : Exemple du système de déclaration des effets indésirables en France



Afin de limiter le risque d'effets indésirables, le médecin doit être averti de tous vos antécédents et traitements en cours. Tout est mis en œuvre pour que les traitements soient moins invalidants que la maladie elle-même.

11

8. QUELQUES CONSEILS

Il est recommandé de bien **s'hydrater** avant de recevoir une perfusion d'immunoglobulines.

N'hésitez pas à demander conseil auprès de votre équipe soignante.

COMMENT PREVENIR UNE INFECTION

- Malgré le traitement, le risque d'infections n'est pas nul et des moyens simples pour les éviter doivent être mis en œuvre : lavage des mains régulier, nettoyage et désinfection des plaies, éviter les contacts avec des personnes malades, encourager la vaccination de votre entourage. En cas de **fièvre**, contactez votre médecin !

LES VOYAGES

- Avant de voyager il convient d'avertir votre médecin. Il donnera des conseils de sécurité sanitaire et si besoin prescrira des vaccins. Si le voyage est long et nécessite une absence de plus de 3 ou 4 semaines, il convient d'organiser la substitution dans le lieu de destination. N'oubliez pas vos ordonnances pour justifier le contenu de vos bagages.

EN CAS D'URGENCE

- Il convient de signaler le nom de la maladie et des médicaments que vous recevez. Le mieux est de posséder une carte d'urgence et de soins établie par votre médecin référent et expliquant la conduite à tenir.

12

9. VOS CONTACTS AU CHU DE GRENOBLE

Centre de Compétence des Déficits Immunitaires Primitifs :

- Dr Françoise Sarrot-Reynauld
04 76 76 94 49

Pharmacie :

- Dr Louise Billon
04 76 76 51 76

Centre Régional de Pharmacovigilance et d'Information sur le médicament :

- Dr Bruno Revol
04 76 76 51 45

POUR UN SOUTIEN OU PLUS D'INFORMATIONS



IRIS : association de patients atteints de déficit immunitaire primitif

www.associationiris.org



CEREDIH : Centre de Référence Déficits Immunitaires Héritaires

www.ceredih.fr

13

*Faculté de Pharmacie,
Université Grenoble Alpes.*



Serment de Galien



« Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».

RESUME

Les déficits immunitaires sont des maladies rares, principalement traités par immunoglobulines, médicament dérivé du sang (MDS). En France, les MDS sont soumis à une législation particulière. La circulaire DGS/SQ4 n°98-231 du 9 avril 1998 rend obligatoire l'information à priori des patients sur l'origine des produits, les risques liés à leur utilisation et les mesures de sécurité mises en œuvre. L'objectif de l'étude menée au CHU Grenoble Alpes est d'évaluer l'information reçue, les savoirs et représentations des patients vis-à-vis des immunoglobulines.

Parmi les 34 patients interrogés par téléphone, 35 % déclarent ne pas avoir reçu d'information, alors qu'ils sont demandeurs à 82 %. Un quart d'entre eux ignore l'origine du médicament, donc les risques éventuels associés. Les principes de sécurisation du circuit des MDS semblent peu connus, en particulier vis-à-vis du risque infectieux. Les injections sont contraignantes et 79 % des patients ont présenté un effet indésirable au moins. Malgré tout, les patients rapportent des représentations plutôt positives envers le traitement : ils le jugent sûr, perçoivent son bénéfice, n'appréhendent pas leur prochaine injection, se sentent en confiance et soutenus par l'équipe médicale. Ces résultats sont confirmés par la littérature et suggèrent une bonne adhésion thérapeutique.

Afin d'améliorer l'information des patients traités par immunoglobulines au CHU Grenoble Alpes, en particulier dans le cadre des déficits immunitaires, une brochure a été créée en collaboration avec le Dr SARROT-REYNAULD et en partenariat avec LFB.

Mots clés : déficits immunitaires, immunoglobulines, médicaments dérivés du sang, adhésion thérapeutique.