



HAL
open science

Entretiens pharmaceutiques sur les biothérapies à l'hôpital : mise en place et suivi de l'acquisition des connaissances

Eva Grolier

► **To cite this version:**

Eva Grolier. Entretiens pharmaceutiques sur les biothérapies à l'hôpital : mise en place et suivi de l'acquisition des connaissances. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-02169945

HAL Id: dumas-02169945

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02169945>

Submitted on 1 Jul 2019

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.

MÉMOIRE
DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPECIALISÉES
DE PHARMACIE HOSPITALIÈRE - PRATIQUE ET RECHERCHE

Soutenu le 26 juin 2019

Par Mme Eva GROLIER
Née le 2 novembre 1992 à Pertuis

Conformément aux dispositions de l'Arrêté du 04 octobre 1988
tenant lieu de

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN
PHARMACIE

----oOo----

**ENTRETIENS PHARMACEUTIQUES SUR LES BIOTHÉRAPIES
À L'HÔPITAL : MISE EN PLACE ET SUIVI DE L'ACQUISITION
DES CONNAISSANCES**

----oOo----

JURY :

Président : Monsieur le Président Pascal RATHELOT

Membres : Madame le Docteur Sophie SPADONI (*directrice de thèse*)

Monsieur le Docteur Bernard CHAUDIER

Monsieur le Docteur Cyril BREUKER

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Jean-Pierre REYNIER, M. Henri PORTUGAL
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE	M. Robert GILLI Mme Odile RIMET-GASPARINI Mme Pascale BARBIER M. François DEVRED Mme Manon CARRE M. Gilles BREUZARD Mme Alessandra PAGANO
GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE	M. Eric SEREE-PACHA Mme Véronique REY-BOURGAREL
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Pascal PRINDERRE M. Emmanuel CAUTURE Mme Véronique ANDRIEU Mme Marie-Pierre SAVELLI
NUTRITION ET DIETETIQUE	M. Léopold TCHIAKPE

A.H.U.

THERAPIE CELLULAIRE	M. Jérémy MAGALON
---------------------	-------------------

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS	Mme Angélique GOODWIN
---------	-----------------------

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Philippe CHARPIOT
BIOLOGIE CELLULAIRE	M. Jean-Paul BORG
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE Mme Laurence CAMOIN-JAU Mme Florence SABATIER-MALATERRE Mme Nathalie BARDIN
MICROBIOLOGIE	M. Jean-Marc ROLAIN M. Philippe COLSON
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET M. Michel DE MEO Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	M. Maxime LOYENS
----------------------------	------------------

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE - PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Philippe GALLICE
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE - CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	Mme Evelyne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOGRAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
--	-------------------

ATER

CHIMIE ANALYTIQUE	M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Fanny MATHIAS

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHEsNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD
PHARMACOCINETIQUE	Mme Nadège NEANT

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 22 février 2018

REMERCIEMENTS

A mon président du jury,

Monsieur le Professeur Pascal Rathelot,

Professeur des Universités et Pharmacien Praticien Hospitalier, Vice-doyen de la faculté de pharmacie de Marseille.

Vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse. Soyez assuré de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

A ma directrice de thèse,

Madame le Docteur Sophie Spadoni,

Pharmacien Adjoint à l'HIA Laveran.

Je te remercie d'avoir accepté d'être ma directrice de thèse, de te lancer pour la première fois dans cet exercice d'encadrement. Merci pour ta disponibilité, ta confiance, tes conseils et ta rigueur. Travailler avec toi, pendant et après mon passage à Laveran, a été un réel plaisir. Je te souhaite de t'accomplir dans ta vie professionnelle et personnelle.

Aux membres de mon jury,

Monsieur le Docteur Bernard Chaudier,

Chef de service de Médecine Interne de l'HIA Laveran.

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Pour votre accueil chaleureux au sein de votre service au cours de mon choix et pour vos conseils et le temps que vous m'avez consacré durant cette année, soyez assuré de ma profonde gratitude et de mon estime.

A Monsieur le Docteur Cyril Breuker,

Maitre de conférences des Universités et Pharmacien Praticien Hospitalier.

Vous me faites un privilège en acceptant de juger ce travail. Veuillez trouver l'expression de ma respectueuse considération.

A l'équipe de la PUI de l'Hôpital Laveran,

A Monsieur le Docteur Patrick Le Garlantezec, chef de service de la PUI, un grand merci pour votre accueil pendant mon semestre, pour les projets que vous m'avez confié, pour la confiance dont vous avez fait preuve à mon égard et pour votre disponibilité et votre soutien. Vous avez toute mon estime et ma reconnaissance.

Aux autres pharmaciens avec qui j'ai eu le plaisir de travailler, Virginie, Olivier et Sarah. Merci pour votre accueil et vos conseils.

A tout le reste de l'équipe, merci pour cet accueil convivial. J'ai ressenti un énorme plaisir à travailler avec cette équipe dynamique et impliquée.

A mes rencontres pendant l'internat,

A Madame le Docteur Valérie Amirat-Combralier, chef de service du CPM des Baumettes, qui m'a connu dès mon premier choix, lorsque je n'étais qu'une « bébé interne » et que j'ai retrouvé par la suite. Merci pour la confiance dont vous avez fait preuve et pour les projets ambitieux que vous m'avez confié.

A Julie Fodimbi, qui est devenue ma pharmacienne à Saint Joseph après avoir été internes ensemble sur le même pool de garde. Merci d'avoir partagé avec moi cette période chargée de ma vie, autant sur le plan professionnel que privé.

Aux autres pharmaciens avec qui j'ai beaucoup appris, Pierre Bertault-Peres, Christophe Jean, Nathalie Ausias, Florent Lanet, Susanna Davoust, Annie Cilia, Christine Lemagner et Laëtitia Diaz.

A Joris, le co-interne qui m'a le plus suivi pendant mon internat ! Merci pour ces trois choix passés ensemble. Tu es devenu un véritable ami avec qui j'ai partagé mon quotidien.

A tous mes co-internes, Amandine, Audrey, Pierre, Mélanie, Cédric, Constance, Noureddine, Célia, Elodie, Dalila, Yoann et les autres, merci pour tous les moments passés ensemble.

A ma famille,

A mon mari, mon amour depuis plus de 8 ans. Un merci n'est pas assez fort pour le soutien que tu m'apportes chaque jour et particulièrement pendant ces derniers mois de travail, pour ta présence dans les moments difficiles que j'ai vécu et pour les moments de bonheur partagés. Tu participes à mon équilibre et à ma réussite.

A ma grand-mère, pilier de la famille, toujours là pour me soutenir et m'encourager. Je sais que tu es fière du chemin que j'ai parcouru, et c'est en partie grâce à toi que j'ai pu le réaliser sereinement. Merci mamie !

A ma tante, mon oncle et mes cousins, la seule famille qu'il me reste. Merci d'être là pour moi et de partager des moments précieux ensemble.

A ma belle-famille, qui est désormais devenue une famille et qui m'a épaulé lorsque cela a été nécessaire.

A mes amies,

A Océane et Laëtitia, mes copines de fac, les mémères du mercredi soir. Merci d'avoir partagé ces années à mes côtés et de continuer à entretenir cette belle amitié. Vous me connaissez mieux que personne et je suis très heureuse que le destin nous ait réunis dans le même groupe de TP il y a maintenant 7 ans.

A Nahela, ma copine de toujours, que je ne vois pas assez souvent mais qui a une place importante. Bientôt ce sera ton tour !

A Julia, ma copine de danse dans les soirées pertuisiennes des weekends au début des années fac !

A tous ceux que j'ai oubliés mais qui ont un jour partagé mon travail ou ma vie, merci.

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS	8
SOMMAIRE	12
LISTE DES ABREVIATIONS	15
LISTE DES FIGURES	17
LISTE DES TABLEAUX	19
LISTE DES ANNEXES	20
INTRODUCTION.....	21
PARTIE 1 : Les biothérapies : des traitements éligibles aux entretiens pharmaceutiques	23
1. Les biothérapies dans les maladies inflammatoires chroniques.....	23
1.1. Les biothérapies	23
1.1.1. Définition.....	23
1.1.2. Nomenclature des biothérapies.....	23
1.1.3. Les anticorps monoclonaux	24
1.1.3.1. Structure.....	24
1.1.3.2. Historique de la fabrication des anticorps monoclonaux.....	25
1.1.4. Les protéines de fusion	26
1.2. Maladies inflammatoires chroniques	26
1.2.1. Les cibles impliquées dans l'inflammation	26
1.2.2. Les maladies inflammatoires en rhumatologie	28
1.2.2.1. Polyarthrite rhumatoïde	28
1.2.2.2. Spondylarthrite ankylosante	29
1.2.2.3. Rhumatisme psoriasique.....	29
1.2.3. Les maladies inflammatoires en gastro-entérologie	30
1.2.3.1. Maladie de Crohn	30
1.2.3.2. Rectocolite hémorragique.....	31
1.3. Caractéristiques des biothérapies étudiées.....	32
1.3.1. Généralités	32
1.3.2. Les effets indésirables des biothérapies	34
1.3.3. Le bilan pré-thérapeutique et la surveillance au cours d'un traitement par biothérapie.....	35
1.3.4. La vie quotidienne chez un patient traité par biothérapie	36
1.3.4.1. Vaccinations	36
1.3.4.2. Alternatives thérapeutiques	37
1.3.4.3. Biothérapies, grossesse et fertilité	38

1.3.4.4.	Conduite à tenir en cas de soins médicaux et chirurgicaux	39
1.3.4.5.	Conduite à tenir en cas de voyage à l'étranger	40
1.3.5.	Réponse aux biothérapies et stratégies thérapeutiques	40
1.4.	Les biosimilaires	41
1.4.1.	Définition.....	41
1.4.2.	Intérêts des biosimilaires	42
1.4.3.	Utilisations et interchangeabilité des biosimilaires	43
2.	L'amélioration de la prise en charge des patients par les entretiens pharmaceutiques	44
2.1.	La pharmacie clinique à l'hôpital.....	44
2.1.1.	Contexte	44
2.1.2.	Les différentes actions de pharmacie clinique réalisées par le pharmacien	44
2.1.3.	Objectifs des actions de pharmacie clinique	44
2.1.4.	Des actions adaptées pour les maladies chroniques.....	45
2.2.	Les entretiens pharmaceutiques	46
2.2.1.	Définition.....	46
2.2.2.	Organisation.....	46
2.2.3.	Objectifs des entretiens pharmaceutiques.....	47
2.2.4.	Les entretiens pharmaceutiques à l'officine	48
2.2.5.	Développement des entretiens pharmaceutiques à l'hôpital.....	49
PARTIE 2 : Mise en place des entretiens pharmaceutiques et suivi de l'acquisition des connaissances des patients.....		50
1.	Introduction	50
2.	Patients et méthodes	51
2.1.	Mise en place des entretiens pharmaceutiques.....	51
2.1.1.	Éléments déclencheurs du travail	51
2.1.2.	Etat des connaissances des patients sur les biothérapies	51
2.1.3.	Etablissement d'un guide d'entretien pharmaceutique.....	52
2.2.	Modalités de réalisation des entretiens pharmaceutiques	53
2.2.1.	Le lieu : l'hôpital de jour	53
2.2.2.	Les patients éligibles aux entretiens pharmaceutiques	53
2.2.3.	Préparation de l'entretien.....	53
2.2.4.	L'entretien pharmaceutique	54
2.2.5.	Après l'entretien	54
3.	Résultats	55
3.1.	Données épidémiologiques	55

3.2	Données relatives à l'organisation des entretiens pharmaceutiques.....	60
3.3.	Evaluation des connaissances initiales des patients	61
3.4.	Evaluation de l'impact des entretiens pharmaceutiques.....	63
3.4.1	Effet du deuxième entretien pharmaceutique	63
3.4.2	Satisfaction des patients vis-à-vis de l'entretien pharmaceutique	65
4.	Discussion	66
4.1.	Sur la méthodologie	66
4.1.1.	Population étudiée	66
4.1.2.	Réalisation des entretiens	69
4.1.3.	Limites de l'analyse.....	70
4.2.	Sur les résultats	71
4.2.1.	Connaissances des patients	71
4.2.2.	Intérêts des entretiens pharmaceutiques	72
4.3.	Perspectives.....	73
	CONCLUSION	75
	BIBLIOGRAPHIE	76
	ANNEXES	86

LISTE DES ABREVIATIONS

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

ALD : Affection Longue Durée

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

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

AOD : Anticoagulants Oraux Directs

AVK : AntiVitamines K

BCG : Bacille de Calmette et Guérin

CCP : Peptides Cycliques Citrullinés

CMA : Conciliation Médicamenteuse à l'Admission

CRP : Protéine C réactive

DCI : Dénomination Commune Internationale

DMARDs : Disease-Modifying AntiRheumatic Drugs

ECBU : Examen CytoBactériologique des Urines

EP : Entretien Pharmaceutique

ETP : Education Thérapeutique du Patient

EULAR : European League Against Rheumatism

HDJ : Hôpital De Jour

HIA : Hôpital d'Instruction des Armées

HPST : Hôpital Patients Santé Territoires

HSV1+2 : Herpes Simplex Virus

HT : Hors Taxe

IDR : IntraDermo-Réaction

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

IV : IntraVeineux

MC : Maladie de Crohn

MICI : Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin

MTX : Méthotrexate

NFS : Numération Formule Sanguine

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PR : Polyarthrite Rhumatoïde
PUI : Pharmacie à Usage Intérieur
OMAGE : Optimisation des Médicaments chez les sujets AGES
RCH : Rectocolite Hémorragique
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
ROR : Rougeole, Oreillons, Rubéole
RP : Rhumatisme Psoriasique
SAU : Service d'Accueil des Urgences
SC : Sous-cutané
SFPC : Société Française de Pharmacie Clinique
SPA : Spondylarthrite Ankylosante
TNF α : Tumor Necrosis Factor- α
VHA : Virus de l'Hépatite A
VHB : Virus de l'Hépatite B
VHC : Virus de l'Hépatite C
VHE : Virus de l'hépatite E
VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine
VO : Voie Orale
VS : Vitesse de Sédimentation
VZV : Virus Varicelle-Zona

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Structure d'un anticorps monoclonal

Figure 2 : Les différents types d'anticorps monoclonaux

Figure 3 : Mécanismes d'action des quatre molécules étudiées

Figure 4 : Diagramme de flux des participants aux EP

Figure 5 : Répartition des patients par tranches d'âge

Figure 6 : Indications traitées par les biothérapies chez les patients ayant bénéficié des EP

Figure 7 : Répartition des molécules prescrites chez les patients ayant bénéficié des EP

Figure 8 : Répartition des durées depuis le diagnostic des patients ayant bénéficié des EP

Figure 9 : Répartition des durées depuis le traitement par biothérapie des patients ayant bénéficié des EP

Figure 10 : Modalités d'envoi du compte-rendu aux officines des patients ayant bénéficiés des deux EP

Figure 11 : Evaluation globale de l'acquisition des connaissances à l'issu du premier EP

Figure 12 : Acquisition des connaissances des patients par thèmes abordés lors du premier EP

Figure 13 : Evaluation globale de l'acquisition des connaissances à l'issu du deuxième EP

Figure 14 : Evolution de l'acquisition des connaissances des patients par thèmes abordés à l'issue du deuxième EP

Figure 15 : Résultats des questionnaires de satisfaction

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Dénomination des anticorps monoclonaux

Tableau 2 : Cibles des biothérapies utilisées en rhumatologie et en gastro-entérologie disponibles sur le marché en 2019

Tableau 3 : Médicaments disponibles dans le traitement de la MC

Tableau 4 : Modalités d'administration des six spécialités étudiées

Tableau 5 : Bilan biologique à réaliser avant la mise en place d'un traitement par biothérapie

Tableau 6 : Liste des vaccins vivants atténués disponibles en France en 2019

Tableau 7 : Délai entre arrêt d'une biothérapie et conception

Tableau 8 : Comparaison des prix des biothérapies et de leurs biosimilaires disponibles à l'HIA Laveran

Tableau 9 : Informations à fournir au patient pendant un EP

Tableau 10 : Durées des EP réalisés

Tableau 11 : Evolution des connaissances par patients ayant réalisés les deux EP

Tableau 12 : Sex-ratio des pathologies auto-immunes

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Modèle de Pharmacie Clinique, SFPC, 2017

Annexe 2 : Questionnaire BioSecure, Société Française de Rhumatologie

Annexe 3 : Notation du questionnaire BioSecure, Société Française de Rhumatologie

Annexe 4 : Guide des EP sur les médicaments biologiques, HIA Laveran

Annexe 5 : Fiche d'information du Mabthera® remise au patient après l'EP

Annexe 6 : Fiche d'information de l'Orencia® remise au patient après l'EP

Annexe 7 : Fiche d'information du Roactemra® remise au patient après l'EP

Annexe 8 : Fiche d'information du Remicade® remise au patient de rhumatologie après l'EP

Annexe 9 : Fiche d'information du Remicade® remise au patient de gastro-entérologie après l'EP

Annexe 10 : Fiche récapitulative de l'EP dans le dossier patient informatisé

Annexe 11 : Tableau de suivi des patients bénéficiant d'un entretien biothérapies – Requête et Indicateurs

Annexe 12 : Courrier envoyé aux pharmacies d'officine des patients ayant bénéficié d'un EP

Annexe 13 : Fiche pratique sur les médicaments biosimilaires

INTRODUCTION

Depuis plus de vingt ans, les biothérapies ont révolutionné la prise en charge de nombreuses pathologies, dans diverses spécialités comme la cardiologie, l'endocrinologie, l'oncologie, l'hématologie, la rhumatologie ou la dermatologie (1). De par leur prévalence importante, nous nous intéresserons plus particulièrement aux rhumatismes inflammatoires chroniques ainsi qu'aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), pathologies dont les étiologies ne sont pas toujours bien établies mais dont les cibles moléculaires sont communes (2). En effet, la polyarthrite rhumatoïde (PR) est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires, avec 0,3 à 0,5 % de la population française touchée (3). La maladie de Crohn (MC) voit son incidence augmenter ces dernières années en France mais également dans les pays occidentaux et dans les pays en voie de développement. En Europe, on estime à un million le nombre de personnes atteintes par cette maladie (4).

Parmi les traitements communs à ces différentes pathologies, les anti-TNF α sont largement utilisés. Leur action sur les cytokines pro-inflammatoires est maintenant bien démontrée. Cependant, ces traitements ne sont pas anodins et une surveillance particulière doit être mise en place lors de leur utilisation. Les effets indésirables de ces molécules sont nombreux et peuvent avoir des conséquences graves. Parmi les plus importants, les risques infectieux, allergiques et hématologiques sont à prendre en compte (5). De nombreux examens biologiques sont donc réalisés à l'instauration de ces molécules et tout au long de leur utilisation (6).

Le médecin joue un rôle essentiel dans l'information du patient qui doit savoir gérer son traitement chronique et reconnaître les signes d'alerte au quotidien. La notion d'adhérence au traitement est également primordiale à la réussite de la prise en charge. Celle-ci n'est pas toujours optimale : l'adhérence dans les maladies chroniques est seulement de 50 % et varie entre 30 et 80 % dans la PR (7). On estime que 30 % des patients ayant un traitement chronique ont omis au moins une prise médicamenteuse après dix jours d'une nouvelle prescription (8). Des actions éducatives sont encore nécessaires pour améliorer les soins des patients atteints de maladies chroniques.

Ces dernières années, les pharmaciens sont de plus en plus impliqués dans des actions de pharmacie clinique. Ils agissent auprès des patients afin de s'intégrer dans le parcours de soins (9). Un des outils à la disposition du pharmacien est l'entretien pharmaceutique (EP). Cet échange entre le pharmacien et le patient répond à une organisation structurée qui permet d'établir des objectifs et d'identifier les besoins spécifiques à chaque patient. Les objectifs

sont nombreux : apport de connaissances au patient sur ses pathologies et ses traitements, amélioration de la gestion du traitement, repérage d'éventuels effets indésirables, augmentation de l'adhérence au traitement (10).

A l'hôpital d'instruction des armées (HIA) Laveran, des EP concernant les antivitamines K (AVK) et les anticoagulants oraux directs (AOD) sont réalisés depuis 2016. Nous avons choisi d'élargir ces EP à tous les patients bénéficiant d'une biothérapie par voie intraveineuse (IV) dans le service d'hôpital de jour (HDJ) de rhumatologie et de gastro-entérologie. L'objectif de ce travail est de présenter la mise en place et le suivi de ces EP afin d'évaluer l'impact et l'intérêt de cette action éducative. Dans la première partie, nous montrerons pourquoi les EP ont toute leur place pour les patients sous biothérapies. Dans un second temps, nous présenterons la mise en place de ces EP et les résultats des entretiens.

PARTIE 1 : Les biothérapies : des traitements éligibles aux entretiens pharmaceutiques

1. Les biothérapies dans les maladies inflammatoires chroniques

1.1. Les biothérapies

1.1.1. Définition

Le traitement par biothérapie ou médicament biologique correspond à l'utilisation d'agents biologiques (molécules, cellules, organismes, tissus) à des fins thérapeutiques. Leurs mécanismes d'action impliquent l'acquisition de connaissances approfondies dans la physiopathologie des maladies afin d'identifier des cibles spécifiques (11). Ces molécules sont le fruit de progrès dans des domaines variés comme la génétique, la biologie moléculaire et l'immunologie. Depuis la fin des années 1990, leur développement a permis des progrès dans la prise en charge de nombreuses maladies avec un champ d'application vaste : greffe d'organes, vaccination, maladies immunitaires, cancers... (12) Parmi les molécules disponibles en rhumatologie et en gastro-entérologie, on retrouve principalement des anticorps monoclonaux et des protéines de fusion.

1.1.2. Nomenclature des biothérapies

Une nomenclature internationale basée sur la dénomination commune internationale (DCI) a été mise en place afin d'identifier rapidement la nature de la biothérapie avec le nom de la molécule.

Ainsi, le suffixe «- mab », abréviation de « monoclonal antibody », est utilisé pour les anticorps monoclonaux. Pour les protéines de fusion, le suffixe « -cept » est employé, signifiant récepteur. L'avant-dernière syllabe traduit l'origine de l'anticorps monoclonal (Tableau 1).

La maladie ou la cible de l'anticorps peut également être devinée grâce l'antépénultième syllabe : « vi(r) » pour viral, « ba(c) » pour bactérien, « li(m) » pour le système immunitaire, « le(s) » pour les infections (13). Par exemple, l'infliximab est un anticorps (« -mab ») chimérique (« -xi-mab ») et le tocilizumab un anticorps (« -mab ») humanisé (« -zu-mab »), agissant tous les deux sur le système immunitaire (« -li- »).

Suffixe	Origine
« o-mab »	Souris (mouse)
« xi-mab »	Chimérique
« zu-mab »	Humanisé
« u-mab »	Homme (human)

Tableau 1 : Dénomination des anticorps monoclonaux

1.1.3. Les anticorps monoclonaux

1.1.3.1. Structure

Un anticorps monoclonal est une immunoglobuline de type IgG ne reconnaissant qu'un seul épitope sur un antigène donné. Sa structure comprend deux chaînes lourdes et deux chaînes légères avec des régions constantes et des régions variables (Figure 1). Les fragments Fab permettent la reconnaissance et la liaison à l'antigène ciblé. Les fragments Fc sont les médiateurs de la réponse effectrice.

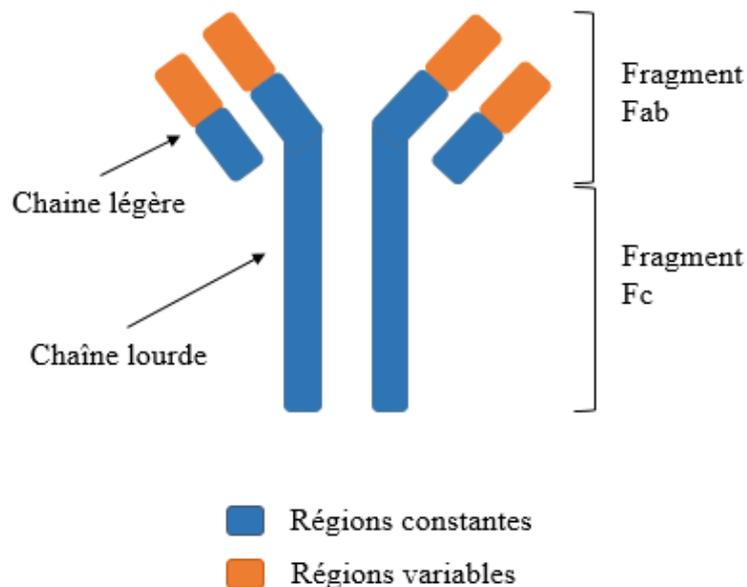


Figure 1 : Structure d'un anticorps monoclonal

1.1.3.2. Historique de la fabrication des anticorps monoclonaux

Les anticorps sont naturellement produits par les plasmocytes en réponse à un antigène. Les premiers anticorps monoclonaux thérapeutiques furent produits grâce à la technique des hybridomes développée en 1975 par Köhler et Milstein, qui utilise la fusion de lymphocytes B provenant d'une souris préalablement immunisée avec des cellules de myélome ayant la capacité de proliférer de manière indéfinie dans un milieu de culture (14). L'utilisation de ces anticorps entièrement murins est aujourd'hui limitée, en raison de l'apparition d'anticorps humains anti-souris qui diminuent l'efficacité du médicament et induisent des effets indésirables à type de réaction allergique (15). Le développement d'anticorps chimériques a permis de réduire ces inconvénients : seules les parties variables de l'anticorps sont murines. Les progrès acquis dans le domaine des biotechnologies ont permis au fil des années de produire des anticorps humanisés à 90 %, dans lesquels les régions hypervariables sont murines, puis des anticorps humains à 100 % (Figure 2). Cette évolution s'est accompagnée d'une amélioration du profil de tolérance et d'une augmentation de la demi-vie des anticorps.

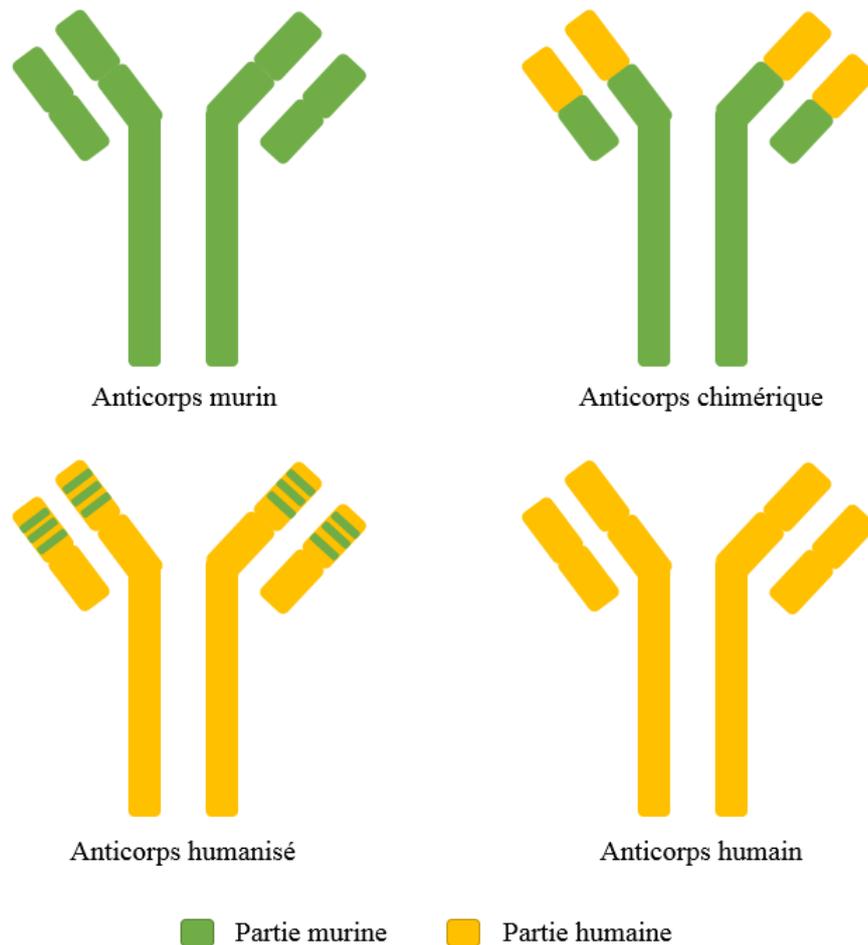


Figure 2 : Les différents types d'anticorps monoclonaux

Des modifications dans la structure des anticorps monoclonaux permettent de moduler les réponses effectrices, notamment le fragment Fc qui possède une activité anti-inflammatoire. Des modifications de la glycosylation et de la silylation de certains acides aminés de ce fragment peuvent augmenter ou faire disparaître cette activité anti-inflammatoire (16). Ainsi, des doses plus faibles de médicaments peuvent être utilisées, ce qui limite les effets indésirables.

1.1.4. Les protéines de fusion

Une protéine de fusion est une protéine artificielle obtenue par recombinaison génétique de différentes protéines ou parties de protéines. En thérapeutique, elles agissent comme des récepteurs solubles qui reconnaissent et neutralisent les cibles choisies. Dans les maladies inflammatoires chroniques, elles vont cibler des cytokines pro-inflammatoires ou des récepteurs impliqués dans l'inflammation et vont mimer un mécanisme de régulation physiologique, sans déclencher la cascade inflammatoire (17).

1.2. Maladies inflammatoires chroniques

1.2.1. Les cibles impliquées dans l'inflammation

L'étiologie des maladies inflammatoires chroniques n'est pas toujours bien connue mais semble être le fruit d'une combinaison de facteurs génétiques, environnementaux, hormonaux et infectieux. Cependant, la connaissance précise des mécanismes de l'inflammation a rendu possible l'identification de nombreuses cibles thérapeutiques. La modulation du réseau cytokinique est largement utilisée. Les cytokines comme le TNF α ou les interleukines sont des médiateurs protéiques majeurs du système immunitaire (18). D'autres techniques comme l'inhibition du complément, l'action sur la costimulation et l'inhibition des lymphocytes B et T sont également employées (13).

Les nombreuses cibles des molécules utilisées dans les maladies inflammatoires de l'intestin et en rhumatologie sont répertoriées dans le Tableau 2. La complexité des réactions inflammatoires et immunitaires ainsi que la multitude d'agents impliqués permettent encore d'envisager de nombreuses cibles à l'avenir.

Cible	DCI	Indications
CD20	Rituximab	PR, Lymphomes non-hodgkiniens, Leucémie lymphoïde chronique, Granulomatose avec polyangéite et polyangéite microscopique
CTLA-4	Abatacept	PR, RP, Arthrite juvénile idiopathique
IL-17A	Sécukinumab	Psoriasis, RP, SPA
IL-1R	Anakinra	PR, Syndromes périodiques associés à la cryopyrine, Maladie de Still
IL-1β	Canakinumab	Arthrite goutteuse, Maladie de Still, Syndromes de fièvres périodiques
IL-23/IL-12	Ustékinumab	MC, Psoriasis, RP
IL-6R	Tocilizumab	PR, Artérite à cellules géantes (Horton), Arthrite juvénile
Intégrine $\alpha4\beta7$	Védolizumab	MC, RCH
TNFα	Adalimumab	PR, SPA, RP, Psoriasis, MC, RCH, Hidrosadénite suppurée, Uvéite, Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire
TNFα	Certolizumab pegol	PR, Spondyloarthrite axiale, RP
TNFα	Etanercept	PR, RP, SPA, Psoriasis, Arthrite juvénile idiopathique
TNFα	Golimumab	PR, Arthrite juvénile idiopathique, RP, SPA, RCH
TNFα	Infliximab	PR, MC, RCH, SPA, RP, Psoriasis

Tableau 2 : Cibles des biothérapies utilisées en rhumatologie et en gastro-entérologie disponibles sur le marché en 2018

1.2.2. Les maladies inflammatoires en rhumatologie

1.2.2.1. Polyarthrite rhumatoïde

La PR est une maladie inflammatoire chronique, auto-immune, qui détruit progressivement les articulations. C'est le plus courant des rhumatismes inflammatoires chroniques, avec une prévalence de 0,3 % à 0,5 % de la population française. Elle atteint préférentiellement les femmes entre 40 et 60 ans (3).

L'altération du système immunitaire entraîne une infiltration de cellules immunitaires (lymphocytes T et B, monocytes, macrophages...) dans les articulations.

Cliniquement, on retrouve un gonflement douloureux des articulations, principalement des doigts, des mains, des poignets et des pieds, souvent symétrique avec un enraidissement et un dérouillage matinal. Avec le temps, des articulations plus grosses sont touchées, la destruction des articulations devient majeure et peut provoquer un handicap fonctionnel important.

Le diagnostic repose sur la clinique, les examens radiologiques (radiologie, IRM, échographie) qui vont confirmer l'inflammation et la destruction des articulations, et les examens biologiques qui recherchent des marqueurs de l'inflammation : protéine C réactive, vitesse de sédimentation, facteurs rhumatoïdes et anticorps anti-peptides citrullinés (19).

La stratégie thérapeutique consiste à limiter l'évolution de la maladie en contrôlant les symptômes cliniques et en prévenant les lésions structurales. Pour cela, des anti-inflammatoires sont utilisés pour diminuer l'inflammation articulaire : anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) en première intention ou corticothérapie orale à faible dose en cas d'échec ou de contre-indication. Des antalgiques tels que le paracétamol ou le tramadol peuvent être nécessaires pour contrôler la douleur. Un traitement de fond par Disease-Modifying AntiRheumatic Drugs (DMARDs) permet de moduler le système immunitaire : le méthotrexate (MTX) est recommandé en première intention (VO ou SC), le léflunomide ou la sulfasalazine sont utilisés en cas de contre-indication au MTX ou en association dans les PR sévères. Enfin, en cas d'évolution de la maladie, les biothérapies comme les anti-TNF α , le rituximab, l'abatacept ou le tocilizumab peuvent être associées au MTX (20). Ces recommandations émanant de l'EULAR (European League Against Rheumatism) sont mises à jour régulièrement pour permettre l'introduction des nouvelles molécules disponibles sur le marché dans les schémas thérapeutiques adaptés aux différents stades de la maladie (21). Des études rapportent également qu'un traitement de fond par MTX et/ou par biothérapie introduit de manière précoce (dans les 2 ans après le début des symptômes) serait de meilleur pronostic sur les lésions articulaires (22).

1.2.2.2. Spondylarthrite ankylosante

La spondylarthrite ankylosante (SPA) est une maladie inflammatoire articulaire chronique axiale qui touche principalement la colonne vertébrale et le bas du dos. Elle débute chez l'adulte avant 40 ans et prédomine chez les hommes.

Elle se traduit par une inflammation aiguë de l'enthèse, la partie de l'os où s'insèrent les tendons, puis une ossification du tissu fibreux résiduel de l'inflammation. Cliniquement, les douleurs et la raideur au niveau de la colonne vertébrale et du rachis prédominent, mais d'autres articulations ou organes peuvent être touchés : arthrite périphérique dans la spondyloarthrite périphérique, uvéite, psoriasis si associé avec un rhumatisme psoriasique (RP), inflammation de l'intestin dans un contexte de MC ou de rectocolite hémorragique (RCH) (23).

Le diagnostic repose sur les signes cliniques, les examens d'imagerie médicale (radiographie, scanner, IRM) qui mettent en évidence l'inflammation des articulations sacro-iliaques, et les examens biologiques : vitesse de sédimentation et protéine C réactive, témoins de l'inflammation, et recherche de l'antigène HLA B27 positif, lié à la SPA dans 90 % des cas (24).

Le traitement de première intention par AINS vise à réduire les douleurs, à améliorer la capacité fonctionnelle des patients et à diminuer les effets structuraux radiologiquement sur le rachis (25). Des antalgiques sont ajoutés en cas de contrôle insuffisant de la douleur. Pour les formes persistantes, un traitement par biothérapie est instauré en deuxième intention.

1.2.2.3. Rhumatisme psoriasique

Le RP est une arthrite inflammatoire chronique associée à un psoriasis, maladie inflammatoire de la peau. C'est une maladie qui touche aussi bien les hommes que les femmes, entre 30 et 50 ans. Il existe également une forme juvénile de la maladie.

Le système immunitaire est responsable de l'inflammation et de la destruction des articulations et de la peau. Il existe différentes formes de la maladie avec des atteintes inflammatoires asymétriques des articulations, des enthèses de la colonne vertébrale ou des atteintes périphériques.

Le diagnostic est évoqué devant les signes cliniques de psoriasis pouvant être concomitant ou non à des douleurs articulaires. L'inflammation est recherchée par les examens d'imagerie médicale et biologiques. La distinction entre la PR et la SPA est primordiale pour la prise en

charge de la maladie et repose sur le type d'articulations touchées et les caractéristiques des lésions.

La stratégie thérapeutique associe des AINS ou des corticostéroïdes, pour diminuer l'inflammation, à un traitement de fond. Les DMARDs comme le MTX, le léflunomide et la sulfasalazine sont utilisés en première intention. Les biothérapies sont indiquées en cas d'échec des traitements de fonds classiques (26).

1.2.3. Les maladies inflammatoires en gastro-entérologie

1.2.3.1. Maladie de Crohn

La MC est une maladie inflammatoire chronique intestinale qui peut affecter tout le tube digestif, de la bouche à l'anus. Sa prévalence est élevée dans les pays développés et elle survient à tous les âges, avec un pic de fréquence entre 20 et 30 ans.

Parmi les facteurs étiologiques, il existe un déséquilibre du microbiote intestinal. La MC se traduit par une réponse inflammatoire anormale contre la flore intestinale, notamment la muqueuse intestinale.

C'est une maladie qui évolue par poussées et dont les signes cliniques principaux sont des douleurs abdominales, des diarrhées et des lésions ano-périnéales (fissures, fistules, abcès, sténose). Ces lésions peuvent toucher tout le tube digestif ou être localisées, notamment au niveau de l'iléon terminal ou du côlon. Des signes extra-digestifs peuvent également être présents : manifestations articulaires périphériques, atteintes dermatologiques (érythème noueux, aphtose buccales), uvéites (4).

Le diagnostic est basé sur :

- les signes cliniques,
- la biologie qui peut montrer des anémies, des hypoalbuminémies et une élévation de la protéine C réactive (CRP),
- l'endoscopie avec biopsies qui permet d'évaluer l'étendue et la sévérité des lésions digestives,
- l'imagerie,
- l'histologie qui met en évidence l'inflammation tissulaire sur les lésions prélevées.

De nombreuses molécules sont disponibles dans le traitement de la MC (Tableau 3). La chirurgie de résection intestinale intervient chez la moitié des patients après 10 ans d'évolution de la maladie. Les antibiotiques ne doivent être prescrits qu'en cas de complications septiques (27).

Classe thérapeutique	Molécules	Voie d'administration	
Dérivés aminosalicylés	Mésalazine	VO ¹	Action anti-inflammatoire locale
	Sulfasalazine	VO	
Corticoïdes	Budésonide	VO	Traitement de première intention dans les formes iléocoliques
	Bétaméthasone	VO, rectale	Traitement de première intention dans les autres formes
	Dexaméthasone	VO	
	Hydrocortisone	Rectale	
	Méthylprednisolone	VO	
	Prednisone	VO	
	Prednisolone	VO	
Immunosuppresseurs	Azathioprine	VO, injectable	Traitement de rémission
	Méthotrexate	Injectable	Chez les patients réfractaires ou intolérants à l'azathioprine
Anticorps monoclonaux	Adalimumab	Injectable	Anti-TNF α , après échec des traitements conventionnels
	Infliximab	Injectable	
	Ustékinumab	Injectable	Après échec des anti-TNF α
	Védolizumab	Injectable	

¹ : Voie orale

Tableau 3 : Médicaments disponibles dans le traitement de la MC

1.2.3.2. Rectocolite hémorragique

La RCH est une maladie inflammatoire de la muqueuse colique débutant au rectum et s'étendant jusqu'au côlon. C'est la maladie inflammatoire intestinale la plus fréquente au niveau mondial. L'épithélium colique ne joue pas bien son rôle de barrière, permettant

l'infiltration de polynucléaires neutrophiles et de lymphocytes dans la muqueuse colique et la formation d'ulcérations.

Les signes cliniques principaux sont les diarrhées sanglantes et les douleurs abdominales. Il existe trois degrés d'extension de la maladie : rectite isolée, colite gauche et pancolite.

Le diagnostic passe par l'exclusion de causes infectieuses : réalisation d'une coproculture, recherche de *Clostridium difficile* dans les selles, examen parasitologique des selles et recherche d'infections sexuellement transmissibles. La réalisation d'une endoscopie et l'histologie permettent de caractériser précisément les atteintes.

Le traitement de la RCH dépend du degré d'extension de la maladie. La mésalazine constitue le traitement de première ligne, par voie orale et rectale. Les corticoïdes par voie orale et l'azathioprine peuvent également être utilisés. Les biothérapies (adalimumab, golimumab, infliximab, védolizumab) sont indiquées dans les poussées sévères non contrôlées par les traitements conventionnels (28).

1.3. Caractéristiques des biothérapies étudiées

1.3.1. Généralités

Actuellement, les biothérapies sont des traitements incontournables dans la prise en charge des maladies inflammatoires chroniques, qu'elles soient articulaires ou digestives. En effet, de nombreuses molécules peuvent être utilisées en cas de double atteinte (2). Malgré des mécanismes d'action qui diffèrent, les traitements disponibles partagent des caractéristiques communes. Parmi les molécules citées dans le Tableau 2, nous nous attarderons sur les six spécialités dispensées à l'HIA Laveran, qui correspondent aux quatre molécules suivantes :

- Abatacept (Orencia®)
- Infliximab (Remicade® et Remsima®)
- Rituximab (Mabthera® et Truxima®)
- Tocilizumab (Roactemra®)

La classe thérapeutique et le mécanisme d'action de ces molécules est rappelé dans la Figure 3. Les modalités d'administration et les posologies du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) sont décrites dans le Tableau 4 (3,11,14). Les posologies peuvent varier en fonction de la clinique du patient et les cures peuvent être espacées si le traitement est efficace. On ne cite pas les voies SC qui ne sont pas référencées dans notre établissement.

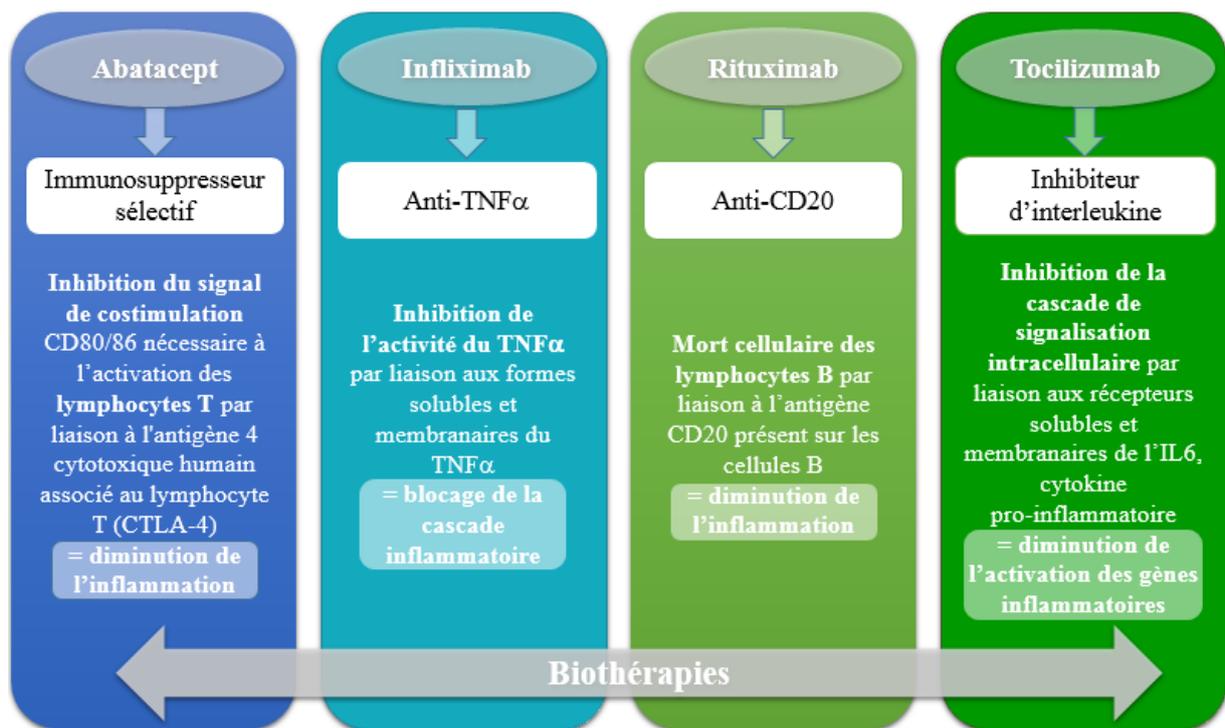


Figure 3 : Mécanismes d'action des quatre molécules étudiées

DCI	Spécialité	Présentation	Voie d'administration	Posologie RCP
Abatacept	Orencia®	Poudre pour solution à diluer pour perfusion à 250 mg	Perfusion IV ¹ de 30 minutes	Selon le poids : < 60 kg : 500 mg De 60 à 100 kg : 750 mg > 100 kg : 1000 mg à J1, J15, J30 puis toutes les 4 semaines
Infliximab	Remicade® Remsima®	Poudre pour solution à diluer pour perfusion à 100 mg	Perfusion IV ¹ de 2 heures	3 à 5 mg/kg à J1, J15, J45 puis toutes les 4 à 8 semaines
Rituximab	Mabthera® Truxima®	Solution à diluer pour perfusion à 100 mg Solution à diluer pour perfusion à 500 mg	Perfusion IV ¹ Vitesse initiale de 100 mg/h, augmentée de 100 mg/h toutes les 30 minutes, maximum 400 mg/h	1000 mg à J1 et J15 tous les 6 mois
Tocilizumab	Roactemra®	Solution à diluer pour perfusion à 80 mg Solution à diluer pour perfusion à 200 mg Solution à diluer pour perfusion à 400 mg	Perfusion IV ¹ de 1 heure	8 mg/kg toutes les 4 semaines

¹ : Intraveineuse

Tableau 4 : Modalités d'administration des six spécialités étudiées

1.3.2. Les effets indésirables des biothérapies

Indépendamment des effets indésirables spécifiques à chaque molécule, les biothérapies partagent des effets indésirables communs dus à leur action sur le système immunitaire. En effet, leurs mécanismes d'action modulent la réaction inflammatoire en agissant sur les cellules de l'immunité. Cela induit un effet positif sur la maladie traitée mais rend le patient plus sensible aux infections. Après la mise sur le marché de l'infliximab, une augmentation des déclarations de réactivation de tuberculose a été observée (29). De nombreuses infections sont décrites : infections opportunistes, sepsis ou infections sévères de tout type pouvant

toucher différents organes. La récurrence des infections est également mise en avant (30). De plus, des cytopénies (anémie, leucopénie, neutropénie), des réactions allergiques cutanées, des néoplasies à type de lymphome et de carcinomes cutanés, des douleurs articulaires paradoxales ou de l'insuffisance cardiaque sont également constatés (31).

Devant la gravité des effets indésirables et le manque de recul concernant ces molécules récentes, la surveillance des effets indésirables chez les patients traités par biothérapie est indispensable.

1.3.3. Le bilan pré-thérapeutique et la surveillance au cours d'un traitement par biothérapie

Compte tenu des nombreux effets indésirables de ces médicaments, un bilan pré-thérapeutique s'impose avant la mise en place d'un traitement par biothérapie. Celui-ci comporte des examens biologiques classiques tels qu'un hémogramme complet, un bilan hépatique et rénal mais aussi une recherche poussée d'infection en raison du risque infectieux. Les examens à réaliser sont répertoriés dans le Tableau 5 (32).

Tout au long du traitement, la surveillance biologique est maintenue. Entre chaque cure, une Numération Formule Sanguine (NFS), un ionogramme, un bilan hépatique, un bilan rénal et une CRP sont réalisés. La présence d'une cytopénie ou la dégradation de la fonction rénale ou hépatique seront des facteurs d'adaptation de posologie ou d'interruption du traitement. Une électrophorèse des protéines et un dosage des IgG (tous les six mois) sont également nécessaires pour les patients sous rituximab, ce dernier faisant chuter les IgG.

Au niveau clinique, le patient est surveillé pendant au moins une heure après chaque injection afin de détecter un signe de réaction à la perfusion ou d'allergie. Tout signe clinique d'infection (fièvre, frissons, fatigue) doit être rapporté au médecin et exploré s'il persiste. De plus, il est recommandé d'effectuer une fois par an ou selon la clinique un bilan lipidique, dermatologique et gynécologique pour les femmes (6).

Examens

Hémogramme : NFS¹ + plaquettes

Electrophorèse des protéines sériques

Recherche d'anticorps antinucléaires, d'anti-CCP² et de facteur rhumatoïde

VS³, CRP⁴

Bilan hépatique : transaminases +/- phosphatases alcalines +/- bilirubine

Bilan rénal : créatininémie, clairance de la créatinine, rapport microalbuminurie/créatininurie

Bilan infectieux : sérologies VHA⁵, VHB⁶, VHC⁷, VHE⁸, VIH⁹, HSV1+2¹⁰, VZV¹¹, recherche d'une primo-infection tuberculeuse (IDR¹² ou test de détection de l'interféron g :

QuantiFERON[®]), ECBU¹³

Mise à jour du calendrier vaccinal

¹NFS : Numération Formule Sanguine

²CCP : peptides cycliques citrullinés

³VS : Vitesse de sédimentation

⁴CRP : Protéine C réactive

⁵VHA : Virus de l'hépatite A

⁶VHB : Virus de l'hépatite B

⁷VHC : Virus de l'hépatite C

⁸VHE : Virus de l'hépatite E

⁹VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

¹⁰HSV1+2 : Herpes simplex virus

¹¹VZV : Virus varicelle zona

¹²IDR : Intradermo-réaction

¹³ECBU : Examen cyto bactériologique des urines

Tableau 5 : Bilan biologique à réaliser avant la mise en place d'un traitement par biothérapie

1.3.4. La vie quotidienne chez un patient traité par biothérapie

1.3.4.1. Vaccinations

La mise à jour du calendrier vaccinal est une étape importante avant de débiter un traitement par biothérapie. En effet, le risque infectieux est supérieur chez ces patients et une infection peut déclencher une poussée de la maladie inflammatoire. Les vaccinations doivent être effectuées le plus tôt possible, dès le diagnostic, même si le risque de poussée de la maladie inflammatoire après la vaccination n'a jamais été confirmé (33). Pour cela, le médecin s'appuie sur les recommandations vaccinales publiées chaque année par le ministère des solidarités et de la santé (34) et sur le guide du Haut Conseil de la Santé Publique concernant la vaccination des personnes immunodéprimées (35). Les vaccinations recommandées avant la mise en route du traitement sont le vaccin contre la varicelle et le zona, le ROR (rougeole,

oreillons, rubéole), l'hépatite B et le pneumocoque. Un délai de quatre semaines doit être respecté entre la vaccination et l'initiation du traitement.

Pendant le traitement par biothérapie, les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués. Si l'un d'eux doit être réalisé, le traitement par biothérapie doit être suspendu trois mois avant la vaccination et un délai d'au moins trois semaines doit être respecté avant la reprise de la biothérapie. Les vaccins vivants atténués disponibles en France sont listés dans le Tableau 6. Les vaccins inactivés peuvent être réalisés à n'importe quel moment, en suivant le calendrier vaccinal, cependant il est préférable de les faire avant le début du traitement. Certains vaccins non obligatoires sont recommandés chez les patients sous biothérapies comme le vaccin contre la grippe ou contre le pneumocoque (36).

Vaccins	Spécialités
BCG¹	Vaccin BCG contre la tuberculose [®]
ROR²	Priorix [®] , M-M-RvaxPro [®]
Fièvre jaune	Stamaril [®]
VZV³	Varilrix [®] , Varivax [®] , Zostavax [®]
Rotavirus (gastro-entérite)	Rotarix [®] , Rotateq [®]

¹BCG : Bacille de Calmette et Guérin

³VZV : Virus Varicelle-Zona

²ROR : Rougeole, oreillons, rubéole

Tableau 6 : Liste des vaccins vivants atténués disponibles en France en 2019

1.3.4.2. Alternatives thérapeutiques

Les patients ont parfois recours à d'autres traitements, notamment à des compléments alimentaires ou des produits de phytothérapie. Dans les maladies inflammatoires de l'intestin, certaines plantes comme le cannabis, le safran, des huiles de poisson ou des probiotiques sont utilisés par les patients pour leurs propriétés anti-inflammatoires. Cependant, les études réalisées rapportent des effets indésirables et des résultats contradictoires concernant l'efficacité. Ces thérapeutiques ne sont donc pas recommandées (37). Les pharmaciens et les médecins doivent être vigilants et avertir les patients des dangers de l'automédication, certains patients délaissant les traitements conventionnels au profit des médecines alternatives.

A l'inverse, certaines alternatives non médicamenteuses sont parfois bénéfiques en complément du traitement conventionnel : c'est le cas de l'exercice physique. Dans les

pathologies rhumatismales, des séances de kinésithérapie, d'ergothérapie et des exercices de renforcement musculaire sont souvent prescrits par les rhumatologues (en dehors des périodes inflammatoires). Ces programmes d'exercices permettent de conserver voire de restaurer la souplesse des articulations atteintes et de faciliter la mobilité. Des programmes d'éducation thérapeutiques basés sur les exercices physiques pratiqués à la maison ont montré une amélioration de la qualité de vie et une diminution des douleurs ressenties par des patients atteints de PR (38). L'exercice physique joue également un rôle positif vis-à-vis du stress, de la fatigue et du moral des patients. La pratique doit être régulière et modérée, sous peine d'être délétère (39). L'exercice physique et des techniques de relaxation comme le yoga peuvent également être utilisés dans les maladies inflammatoires de l'intestin.

1.3.4.3. Biothérapies, grossesse et fertilité

Une contraception efficace est recommandée chez les patientes en âge de procréer avant de débiter un traitement par biothérapie et pendant toute sa durée. Les études précliniques pour les anti-TNF α n'ont pas montré de risque pour le fœtus, les quelques études chez la femme enceinte n'ont pas révélé d'augmentation du nombre de malformations chez le nouveau-né. Les études concernant les autres molécules sont moins nombreuses. Cependant, il a été observé une augmentation du taux d'avortements spontanés chez des femmes atteintes de PR et exposées à un traitement par anti-TNF α au moment de la conception (40). Devant ce manque de données, la poursuite du traitement pendant la grossesse n'est pas recommandée. Cependant, elle est possible jusqu'à la fin du deuxième trimestre de la grossesse si l'activité de la maladie de la mère entraîne un risque pour la poursuite de la grossesse, avec une surveillance rapprochée (41). En cas de désir de grossesse, il convient de laisser un intervalle libre avant la conception, variable selon les molécules et résumés dans le Tableau 7 (33,42–44).

Si une grossesse est découverte pendant le traitement par biothérapie, la conduite à tenir dépend de la molécule et doit être discutée au cas par cas, entre le spécialiste (rhumatologue, gastro-entérologue) et l'obstétricien, en s'appuyant sur les données du Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (45). Il est approprié de rassurer la mère concernant le risque de tératogénicité qui est faible au début de la grossesse. De plus, le passage transplacentaire est variable selon la molécule : il est plus important pour les anticorps monoclonaux que pour les protéines de fusion (46). L'usage d'une biothérapie durant la grossesse peut également avoir des effets sur les défenses immunitaires du nouveau-né, en fonction de la molécule utilisée.

Ceci nécessite des précautions particulières, notamment pour l'utilisation des vaccins vivants atténués.

<i>Molécule</i>	<i>Durée de l'intervalle libre</i>
<i>Abatacept</i>	14 semaines
<i>Infliximab</i>	6 mois
<i>Rituximab</i>	6 mois
<i>Tocilizumab</i>	3 mois

Tableau 7 : Délai entre arrêt d'une biothérapie et conception

Chez les hommes, le TNF α joue un rôle dans la régulation de la spermatogénèse. Cependant, les résultats des études concernant l'effet des traitements anti-TNF α sur la fertilité masculine sont contradictoires. Certaines études ne décrivent pas d'anomalies de la fertilité masculine lors de la prise d'infliximab pendant la période de conception (47) et pas d'altération de la qualité du sperme (48). D'autres en revanche ont montré une diminution de la numération des spermatozoïdes (49) et des défauts de mobilité des spermatozoïdes sous infliximab (50). Devant ces données contradictoires, il convient au médecin de juger de l'interruption d'un traitement par anti-TNF α avant la conception lorsque cela est possible.

1.3.4.4. Conduite à tenir en cas de soins médicaux et chirurgicaux

Les patients traités par biothérapies sont soumis à certaines contraintes dans leur prise en charge médicale. En cas de chirurgie programmée, il convient d'interrompre le traitement entre deux et quatre semaines avant l'intervention suivant la molécule. En effet, les anti-TNF α sont associés à une augmentation du taux d'infections post-opératoires. Le patient doit donc informer l'anesthésiste du traitement pris lors de la consultation d'anesthésie. Le traitement sera repris après cicatrisation complète et en l'absence d'infection. En cas de chirurgie urgente non programmée, le traitement sera interrompu de principe jusqu'à cicatrisation complète et une antibioprophylaxie devra être discutée au cas par cas dans certaines situations particulières, entre le chirurgien et le prescripteur de la biothérapie.

Une hygiène bucco-dentaire saine et des soins dentaires sont recommandés chez les patients sous biothérapies. Si des soins sont nécessaires, ils sont à effectuer avant de débiter le

traitement afin de réduire le risque infectieux. Pendant le traitement, le dentiste doit être prévenu de la molécule administrée au patient afin d'adapter sa prise en charge :

- pour des soins usuels comme des caries ou un détartrage, l'interruption du traitement n'est pas nécessaire et une antibioprofylaxie pourra être prescrite selon le terrain,
- pour des soins à risque infectieux élevé comme une extraction dentaire ou le traitement d'un abcès, le traitement devra être interrompu deux à quatre semaines avant, suivant les caractéristiques pharmacocinétiques de la molécule, et la prescription d'antibiotique est recommandée (33).

1.3.4.5. Conduite à tenir en cas de voyage à l'étranger

Les patients doivent également anticiper des éventuels soins médicaux à l'étranger. Avant tout voyage à l'étranger, il convient de s'assurer de la mise à jour du calendrier vaccinal suivant la destination et les recommandations spécifiques aux biothérapies. Il est recommandé d'emporter une ordonnance en anglais de la biothérapie et il peut être judicieux d'apporter un compte-rendu d'hospitalisation faisant figurer les médicaments pris et les antécédents médicaux en cas de consultation ou d'hospitalisation. La vérification des modalités de rapatriement en cas de problème de santé est également un point à clarifier avec son assurance (41).

Pour appréhender ces situations avec sérénité, le patient doit acquérir le réflexe de mentionner son traitement par biothérapie à tous les professionnels de santé qui assurent sa prise en charge.

1.3.5. Réponse aux biothérapies et stratégies thérapeutiques

Les molécules disponibles, notamment dans la PR, sont équivalentes en terme d'efficacité et l'association du méthotrexate avec les biothérapies est plus efficace que le méthotrexate seul (51). Des traitements ciblés et précoces sont recommandés pour une meilleure prise en charge thérapeutique (22). Cependant, certains patients ne répondent pas au traitement (échec primaire) ou l'efficacité de la molécule diminue au cours du temps à cause de l'apparition d'anticorps anti-médicaments (échappement thérapeutique). L'utilisation du méthotrexate en association avec les biothérapies diminue l'apparition de ces anticorps. Le passage à une deuxième molécule dont le mécanisme d'action est différent est recommandé en cas d'échec à une première molécule (52). En effet, des études montrent une meilleure efficacité en utilisant

une molécule non anti-TNF α (abatacept, rituximab, tocilizumab) qu'un autre anti-TNF α après échec d'un premier anti-TNF α (53).

Les progrès en immunologie ont permis l'identification de biomarqueurs qui pourraient être utiles pour prédire la réponse et les effets indésirables à une molécule. Cependant, malgré 30 % de patients non répondeurs, les biomarqueurs ne sont pas utilisés en pratique courante (3,22).

1.4. Les biosimilaires

1.4.1. Définition

Un médicament biosimilaire est défini comme un médicament biologique ayant la même composition qualitative et quantitative en substance active et la même forme pharmaceutique qu'un médicament biologique de référence mais qui comporte des différences liées aux procédés de fabrication. En effet, la production des médicaments biologiques étant complexe du fait de l'utilisation d'organismes vivants, les sources de production sont variables et des différences de production sont inévitables (54,55). Un médicament biosimilaire ne peut donc pas être considéré comme un médicament générique car il n'est pas strictement identique. La démonstration d'équivalence en termes de qualité, de sécurité et d'efficacité du médicament biosimilaire au médicament de référence est demandée par l'article R5121-28 3° du Code de la Santé Publique (56). Des essais précliniques chez l'animal et cliniques chez l'homme sont donc nécessaires pour le dossier d'autorisation de mise sur le marché (AMM) qui doit comporter :

- des données documentant la qualité pharmaceutique du produit : comparaison de la structure moléculaire, des propriétés physico-chimiques ou biologiques pouvant exister avec le médicament de référence,
- le profil de sécurité du médicament : études pharmacodynamiques, pharmacocinétiques, toxicologiques comparatives,
- le dossier clinique : preuves d'efficacité clinique et de tolérance permettant d'établir l'équivalence thérapeutique avec le médicament de référence.

Un médicament biosimilaire possède donc les mêmes caractéristiques que le médicament de référence : mêmes indications, mêmes posologies, mêmes bénéfices et mêmes effets indésirables. Le principe d'extrapolation des indications de la molécule de référence au biosimilaire est applicable (57). Dans le cas de l'infliximab, les données obtenues pendant les essais faits dans des indications de rhumatologie ont été extrapolées pour les indications de

gastro-entérologie (58). La surveillance des médicaments biosimilaires est également réalisée après leur mise sur le marché, comme tous les médicaments, par le biais de la pharmacovigilance, ceci afin d'affiner le profil de tolérance de ces nouvelles molécules.

1.4.2. Intérêts des biosimilaires

L'arrivée des biothérapies a permis une amélioration de la prise en charge de pathologies chroniques comme la PR, la SPA ou la MC. Cependant, le prix important de ces molécules a augmenté le coût de prise en charge globale de ces maladies : le coût par patient pour la PR est estimé à 12 000 euros par an en moyenne (59). L'intérêt des médicaments biosimilaires est d'une part économique : ils coûtent moins cher à produire que les médicaments biologiques de référence. Depuis quelques années, les brevets des biothérapies passent progressivement dans le domaine public, permettant l'arrivée sur le marché de biosimilaires. Les prix des biothérapies de référence et des biosimilaires disponibles à l'HIA Laveran sont comparés dans le Tableau 8.

Molécule	Spécialité de référence	Prix HT ¹	Biosimilaire	Prix HT ¹	Ecart
Infliximab	Remicade [®] 100 mg	382,28 €	Remsima [®] 100 mg	135 €	65 %
Rituximab	Mabthera [®] 500 mg	1067,86 €	Truxima [®] 500 mg	631,23 €	41 %

¹HT : hors taxe

Tableau 8 : Comparaison des prix des biothérapies et de leurs biosimilaires disponibles à l'HIA Laveran

En France et toutes molécules confondues, le prix des biosimilaires est en moyenne 10 % moins cher que la molécule de référence. Depuis que les premières AMM des médicaments biosimilaires ont été délivrées, les prix des médicaments de référence ont également diminué, dans un souci de compétition et d'alignement des prix. D'autre part, les biosimilaires permettent un accès plus important de ces médicaments dans certains pays (Bulgarie, Slovaquie pour les anti-TNF α) donc un meilleur accès aux soins pour les patients (60).

1.4.3. Utilisations et interchangeabilité des biosimilaires

Les médicaments biosimilaires ont les mêmes conditions de prescription et d'utilisation que les médicaments de référence. Cependant, depuis la mise sur le marché, une certaine méfiance est présente, notamment vis-à-vis de l'immunogénicité. Cette dernière ne peut être évitée, même avec les médicaments de référence (61). Le principe d'interchangeabilité entre biosimilaire et médicament de référence est controversé. En effet, la modification de traitement chez un patient équilibré est à prendre avec précaution. Une étude norvégienne a démontré la non-infériorité du biosimilaire de l'infliximab par rapport au Remicade®. Cependant elle ne permet pas de conclure pour chaque indication. L'équivalence est mise en doute pour la MC et l'étude n'a inclus que des patients déjà stabilisés depuis six mois (62,63). Ainsi, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) recommande l'évaluation de l'interchangeabilité des biosimilaires par les médecins. Il revient à chaque pays de choisir sa position par rapport à l'interchangeabilité, engendrant des différences dans la régulation des biosimilaires entre les pays (64). Aux Etats-Unis par exemple, l'interchangeabilité est définie dans la loi et la substitution par le médicament biosimilaire est automatique. En France, seul le médecin peut décider de modifier le traitement. Depuis 2013, plusieurs textes législatifs prévoient que les pharmaciens puissent délivrer un médicament biosimilaire en substitution d'un médicament biologique prescrit, sous certaines conditions : que le médicament biologique similaire appartienne au même groupe biologique, que la substitution soit réalisée en initiation de traitement ou qu'elle permette une continuité de traitement déjà initié avec ce médicament biosimilaire, que le prescripteur n'ait pas exclu cette substitution et que le patient soit informé de cette substitution (65,66). Cependant, aucun décret d'application n'étant publié à ce jour, la substitution par les pharmaciens n'est pas autorisée.

Généralement, les patients naïfs de biothérapies sont traités directement par biosimilaire. Les patients stabilisés sous médicament de référence peuvent être traité par biosimilaire si le prescripteur est favorable à l'interchangeabilité. Malgré un manque de connaissance global concernant les médicaments biosimilaires, de plus en plus de professionnels de santé les utilisent, majoritairement en initiation de traitement. Cette pratique se développe grâce à la perception de l'utilité des biosimilaires par les prescripteurs : sécurité, efficacité et accès économiquement plus facile à ces traitements onéreux (65).

2. L'amélioration de la prise en charge des patients par les entretiens pharmaceutiques

2.1. La pharmacie clinique à l'hôpital

2.1.1. Contexte

La pharmacie clinique est définie par la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC) comme « une discipline de santé centrée sur le patient dont l'exercice a pour objectif d'optimiser la prise en charge thérapeutique, à chaque étape du parcours de soins ». Elle se développe en France depuis une dizaine d'années et fait désormais partie intégrante de la prise en charge thérapeutique des patients. La loi Hôpital Patients Santé Territoires (HPST) de juillet 2009 a posé un cadre réglementaire et a inscrit des actions de pharmacie clinique dans le parcours de soins du patient (67). C'est un domaine pluridisciplinaire qui fait intervenir de nombreux acteurs de l'équipe de soins. Les pharmaciens sont formés à cette discipline de plus en plus tôt pendant leurs études et s'investissent de manière croissante afin de s'intégrer au parcours de soins du patient (9).

2.1.2. Les différentes actions de pharmacie clinique réalisées par le pharmacien

Le pharmacien peut intervenir de nombreuses manières vis-à-vis du patient. La SFPC a proposé en 2017 un modèle de pharmacie clinique qui définit les différentes prestations et actes de pharmacie clinique réalisables par le pharmacien (Annexe 1). Les actes d'analyse pharmaceutique de la prescription médicale et la mise à disposition d'informations et de conseils nécessaires au bon usage des médicaments font partie de l'activité quotidienne du pharmacien lors de la dispensation de médicaments. Pour aller plus loin avec le patient, de nombreuses actions peuvent être réalisées : EP, conciliation médicamenteuse ou élaboration de plans de prise personnalisés. Les patients peuvent également être intégrés dans des programmes d'éducation thérapeutique multidisciplinaires, plus complets que les EP. Ces actions de pharmacie clinique permettent un meilleur accès à l'information des patients concernant leurs pathologies et leurs traitements et constituent un échange privilégié entre le patient et le pharmacien.

2.1.3. Objectifs des actions de pharmacie clinique

Diverses études montrent que les connaissances des patients concernant leur maladie sont incomplètes, aussi bien dans les pathologies rhumatismales (68) que dans les maladies inflammatoires chroniques intestinales (69). Pourtant, ces dernières années, les patients s'intéressent de plus en plus à leurs traitements, notamment grâce aux nouvelles technologies

qui permettent un accès à l'information rapide et diversifié. Cependant, l'adhérence des patients à leurs traitements est de 50 % seulement et il apparaît que 30 % des patients ayant un traitement chronique ont omis au moins une prise après dix jours d'une nouvelle prescription (8). La communication est donc un élément primordial, d'une part pour améliorer la relation patient-médecin et d'autre part pour s'assurer que le patient ait accès à des informations fiables. Les actions de pharmacie clinique permettent d'accompagner le patient dans l'acquisition de connaissances pour améliorer sa qualité de vie.

Des bénéfices médico-économiques sont également attendus grâce à une meilleure observance des patients et une diminution théorique du nombre d'hospitalisations chez des patients qui maîtrisent mieux leur maladie.

2.1.4. Des actions adaptées pour les maladies chroniques

Les maladies chroniques sont définies par l'OMS comme des affections de longue durée qui évoluent lentement. Elles sont la première cause de mortalité dans le monde, responsables de 63 % des décès.

Concernant les pathologies que nous étudions, elles rentrent dans le cadre des maladies chroniques pour lesquelles des actions de pharmacie clinique sont adaptées. En effet, dans les MICI, les patients sont nombreux, la pathologie complexe, les traitements multiples, pouvant avoir des effets indésirables ou mener à un échec thérapeutique et la maladie a un impact sur la qualité de vie, provoquant notamment un isolement social important (70). Des études ont prouvé l'efficacité de programme d'éducation thérapeutique dans les MICI avec une progression des connaissances et une modification des comportements des patients (70,71).

Au sujet des maladies inflammatoires rhumatismales, les patients semblent être demandeurs d'informations afin d'améliorer leurs compétences d'auto-soins et acquérir une meilleure autonomie vis-à-vis de ces maladies dont le retentissement sur la vie quotidienne est important (72). Des actions de pharmacie cliniques réalisées chez des personnes atteintes de PR ont montré une amélioration des connaissances chez ces patients (73,74). L'information des patients sur l'exercice physique modéré, bénéfique chez des patients souffrant de PR, a également montré un intérêt dans la réalisation des mouvements au quotidien, un meilleur état psychologique et une diminution de la fatigue, par rapport à un groupe contrôle (75).

2.2. Les entretiens pharmaceutiques

2.2.1. Définition

L'EP est défini par la SFPC comme « un échange entre un patient et un pharmacien permettant de recueillir des informations et de renforcer les messages de conseil, de prévention et d'éducation » (10). La convention nationale des pharmaciens titulaires d'officine les décrit comme « l'un des principaux moyens permettant aux pharmaciens d'assurer la prise en charge personnalisée et optimale du patient ».

En pratique, il s'agit d'un entretien proposé par le pharmacien aux patients atteints d'une pathologie chronique définie par la convention :

- patients majeurs sous traitement anticoagulant oral (AVK ou AOD),
- patients asthmatiques sous corticoïde inhalé, dont la durée de traitement prévisible est supérieure à six mois,
- patients polymédiqués de plus de 65 ans en affection longue durée (ALD) et de plus de 75 ans hors ALD (l'entretien est alors appelé bilan de médication).

Ce rendez-vous permet au patient de comprendre son traitement, de se l'approprier et d'augmenter l'adhérence. La loi HPST de juillet 2009 a élargi les missions du pharmacien, lui permettant d'accompagner activement le patient dans la gestion de ses traitements. En effet, le terme d'« accompagnement pharmaceutique » apparaît dans les textes réglementaires. Le décret du 21 mai 2019 inscrit clairement la réalisation d'entretiens pharmaceutiques comme une action de pharmacie clinique faisant partie des missions des Pharmacies à Usage Intérieur (PUI) (76). Durant ces entretiens, le pharmacien renforce son rôle de conseil, d'éducation et de prévention et met en avant son expertise du médicament (77).

2.2.2. Organisation

L'adhésion du patient aux EP est un élément indispensable. En effet, le pharmacien doit recueillir le consentement éclairé du patient pour réaliser l'entretien et le patient est libre de retirer son consentement à tout moment. L'environnement doit être adapté : les entretiens ont lieu dans des locaux isolés pour garantir la confidentialité des patients.

Un travail préparatoire du pharmacien sur les pathologies et les traitements concernés par l'EP est essentiel afin de transmettre les informations nécessaires et de répondre aux questions du patient. Plus précisément, le pharmacien doit fournir au patient les informations citées dans le Tableau 9 (77). Cela implique une préparation individuelle et adaptée à chaque patient. De plus, l'EP demande au pharmacien d'être disponible et à l'écoute du patient ce qui nécessite

une certaine capacité en communication. Des formations peuvent être nécessaires pour acquérir les compétences fondamentales.

Informations à fournir au patient
Posologie (y compris la posologie maximale pour les médicaments à prise modulable ou à posologie non précisée sur l'ordonnance)
Durée du traitement
Précautions d'emploi
Informations nécessaires au bon usage du médicament ou du dispositif médical délivré
Précautions particulières à prendre ou tout renseignement utile à la bonne compréhension du traitement par le patient
Analyses biologiques indispensables à l'initiation, à la surveillance et à la poursuite de certains traitements

Tableau 9 : Informations à fournir au patient pendant un EP

2.2.3. Objectifs des entretiens pharmaceutiques

Selon la convention nationale, les EP ont pour but « de garantir les meilleures conditions d'initiation, de suivi, d'observance et d'évaluation du traitement ».

L'amélioration de l'observance des patients est un objectif prioritaire afin de limiter les accidents iatrogéniques, nombreux notamment avec les AVK. En effet, d'après l'enquête ENEIS, les anticoagulants arrivent au premier rang des médicaments responsables d'accidents iatrogènes graves : 37 % en 2004 et 31 % en 2009 des événements indésirables graves liés aux médicaments (78). Le nombre d'accidents mortels liés aux hémorragies sous AVK est estimé à 5000 par an (79). L'action du pharmacien est bénéfique pour augmenter l'adhésion thérapeutique, notamment à l'introduction de nouveaux traitements (80). Un traitement qui est pris de manière adaptée par le patient atteint alors une efficacité optimale. Le pharmacien aide le patient à s'approprier son traitement et évalue au fil du temps l'adhésion thérapeutique et les connaissances acquises. La qualité de vie est alors augmentée grâce à une meilleure gestion des traitements et des effets indésirables par le patient lui-même.

Enfin, un objectif économique est attendu. La mauvaise observance des patients a un coût pour le système de santé français : l'ensemble des coûts liés aux complications évitables est

estimé à 9,3 milliards d'euros. Des économies conséquentes sont possibles grâce à l'amélioration de l'observance, estimée en 2014 à 40 % en France (81).

2.2.4. Les entretiens pharmaceutiques à l'officine

Depuis 2012, les EP se sont développés en officine grâce à la convention nationale et ses avenants qui ont élargi le champ d'action des entretiens au fil des années. Les premiers entretiens ont donné la priorité aux patients traités au long cours par AVK, anticoagulants oraux à marge thérapeutique étroite avec un risque hémorragique et thromboembolique important. Depuis juin 2016, l'avenant n°8 de la convention a élargi les entretiens à tous les anticoagulants oraux, englobant les AOD en plus des AVK, ce qui représente plus d'un million de patients (82).

En 2014, l'asthme est la deuxième pathologie à entrer dans le cadre des EP. Concernant environ 4,5 millions de personnes en France soit 6,8 % de la population générale, la mauvaise observance des traitements de fond de l'asthme est à l'origine de crises fréquentes entraînant des hospitalisations et des décès évitables (83).

Depuis mars 2018, les entretiens sont désormais ouverts aux patients âgés polymédiqués. Population en croissance d'environ 9 millions de personnes, 3,9 millions sont considérés comme très exposés aux risques de la polymédication. Un bilan partagé de médication est alors réalisé, permettant d'évaluer l'observance et la tolérance du traitement, d'identifier les interactions médicamenteuses et de vérifier les conditions de prise et le bon usage des médicaments (84).

Pour accompagner les pharmaciens d'officine dans la réalisation des EP, des guides et des outils sont mis à disposition par l'assurance maladie et les autorités compétentes (85). Dans la pratique, les pharmaciens d'officine ont une vision positive de l'impact et de l'utilité des EP. Cependant, la rémunération est jugée insuffisante et trop retardée au regard des contraintes organisationnelles. De plus, de nombreux patients ignorent l'existence de ces pratiques de pharmacie clinique ou refusent les entretiens par manque de temps ou d'intérêt. Des actions de communication autour des EP seraient bénéfiques pour faire connaître et pérenniser ces nouvelles missions des pharmaciens (86).

2.2.5. Développement des entretiens pharmaceutiques à l'hôpital

Les EP sont également réalisés à l'hôpital par des pharmaciens hospitaliers. Il n'existe pas de rémunération spécifique comme pour les pharmaciens d'officine. Certaines études ont montré les bénéfices de l'implication du pharmacien dans le parcours de soins du patient, avec une réduction de 28 % des ré-hospitalisations à 30 jours de et 31,9 % à 180 jours (87). A l'hôpital, les EP ont été ouverts à d'autres pathologies ou classes médicamenteuses que l'asthme, les anticoagulants ou les patients polymédiqués. En effet, les pharmaciens hospitaliers s'adaptent aux spécialités présentes dans leur centre hospitalier. Ainsi, on retrouve divers thèmes abordés : des consultations pharmaceutiques pour les patients traités par chimiothérapies orales (88) ou pour les patients diabétiques (89).

Cette activité de pharmacie clinique permet aux pharmaciens hospitaliers d'établir un lien avec les patients et modifie la place du pharmacien au sein des services de soins (90). Elle permet également de renforcer le lien ville-hôpital, car des échanges et des transmissions d'informations avec les autres professionnels de santé impliqués dans le parcours de soins des patients sont nécessaires, notamment avec les pharmacies d'officine.

A l'HIA Laveran, des EP sur les AVK et les AOD sont proposés à tous les patients hospitalisés depuis avril 2016. Nous avons profité du retour d'expérience de ces entretiens pour mettre en place des entretiens sur les biothérapies administrées par voie IV en hôpital de jour en rhumatologie et en gastro-entérologie.

PARTIE 2 : Mise en place des entretiens pharmaceutiques et suivi de l'acquisition des connaissances des patients

1. Introduction

L'HIA Laveran, l'un des huit hôpitaux du Service de Santé des Armées, a pour mission le soutien sanitaire des forces armées. Il est également un hôpital de proximité dans le 13^{ème} arrondissement de Marseille, participant au service public hospitalier et aux plans gouvernementaux de santé. En effet, il accueille chaque année 74 % de patients civils dans ses 220 lits d'hospitalisation, répartis entre le pôle médecine, la médecine physique et réadaptation, la psychiatrie, la réanimation, le service d'accueil des urgences (SAU), l'unité d'hospitalisation de courte durée, le pôle chirurgie et l'HDJ.

La PUI de l'HIA Laveran est composée de cinq pharmaciens, deux internes en pharmacie, un cadre de santé et douze préparateurs en pharmacie hospitalière. Cette équipe participe à la validation pharmaceutique des prescriptions médicamenteuses et à la dispensation quotidienne de tous les traitements des patients hospitalisés.

De nombreuses actions de pharmacie clinique sont réalisées :

- dispensation pharmaceutique comprenant l'analyse pharmaceutique des prescriptions médicamenteuses et la mise à disposition d'informations concernant les médicaments,
- entretiens pharmaceutiques concernant les AVK et les AOD pour tous les patients hospitalisés,
- conciliation médicamenteuse à l'admission des patients de plus de 65 ans, dans les services de chirurgie orthopédique et chirurgie viscérale lors de la consultation d'anesthésie et au niveau de l'unité d'hospitalisation de courte durée,
- revue médicamenteuse des patients de plus de 65 ans dont le traitement comprend plus de quatre antihypertenseurs ou plus de trois psychotropes. Cette revue est validée par le gériatre et proposée aux médecins hospitaliers et/ou de ville pour application.

En 2018, un travail a été engagé afin d'élargir l'offre de pharmacie clinique proposée aux patients. Le principal objectif de ce travail est de réaliser des EP concernant les biothérapies administrées par voie IV pour tous les patients bénéficiant de cures en HDJ de rhumatologie ou de gastro-entérologie.

Les objectifs secondaires sont :

- d'évaluer l'acquisition des connaissances par le patient,
- de définir les indicateurs d'activité et de performance pour suivre l'activité,
- d'évaluer le temps nécessaire à l'activité,
- de renforcer le lien ville-hôpital en impliquant les pharmacies d'officine,
- de déterminer les possibilités d'étendre l'activité (services impliqués, thème des entretiens).

2. Patients et méthodes

2.1. Mise en place des entretiens pharmaceutiques

2.1.1. Eléments déclencheurs du travail

Après deux ans de pratique des EP concernant les AVK et les AOD, la PUI a souhaité diversifier l'offre des EP et étendre son champ d'action aux biothérapies. La PUI a constaté que les soignants et les patients ne connaissent pas ou mal les biothérapies et les biosimilaires, comme par exemple les différences entre le Remicade® et le Remsima®. De plus, l'HDJ est un service approprié car les patients sont disponibles pendant plusieurs heures.

Lors de l'instauration du traitement par biothérapie, les prescripteurs réalisent une séance d'information auprès du patient. Par la suite, la réalisation d'un entretien par le pharmacien permet d'évaluer les informations retenues par le patient et de compléter ses connaissances. C'est aussi l'occasion pour le patient de poser toutes les questions qu'il n'a pas abordées avec le médecin.

2.1.2. Etat des connaissances des patients sur les biothérapies

L'implication du patient atteint de maladie chronique facilite la gestion de la pathologie et de son traitement (91). Cependant, une diminution de l'observance s'observe avec le temps. D'après l'OMS, 50 % des traitements prescrits dans le monde sont mal suivis. En France, le taux d'observance moyen est de 40 %, avec de fortes disparités selon les pathologies. Un accompagnement du patient dans la durée est nécessaire (81). La qualité de la relation patient-médecin représente un facteur d'influence primordial de l'adhésion aux traitements médicamenteux (92). A l'HIA Laveran, les patients reçoivent des informations concernant la biothérapie lors de la consultation pré-thérapeutique avec le prescripteur, oralement et à l'aide d'une brochure papier pour certains médecins.

D'après une étude réalisée en rhumatologie, 75 % des patients estiment avoir reçu des informations utiles concernant leurs traitements. Cependant, moins de 20 % connaissent le mode d'action du médicament, les effets indésirables et les symptômes devant lesquels le médecin doit être averti (93). Un questionnaire évaluant les compétences et les connaissances d'autogestion et de sécurité du patient sous biothérapie a été élaboré par la Société Française de Rhumatologie en 2012 : le questionnaire BioSecure (Annexe 2). Il comporte 55 questions concernant 24 domaines de compétences. Le score final est compris entre 0 et 100, un score élevé traduisant une meilleure connaissance (Annexe 3). Ce questionnaire a été validé sur 62 patients chez lesquels les connaissances les plus basses concernent la vaccination, la chirurgie et la planification de la grossesse (94). Ces thèmes doivent donc être abordés avec les patients lors des EP pour compléter les informations délivrées par le médecin.

2.1.3. Etablissement d'un guide d'entretien pharmaceutique

L'élaboration du guide d'EP sur les médicaments biologiques a été réalisée par un étudiant en cinquième année hospitalo-universitaire, un interne en pharmacie hospitalière et un pharmacien. Des recherches bibliographiques ont permis de rassembler les informations importantes à communiquer aux patients concernant les différentes molécules disponibles à l'HIA Laveran (41,69,72,94). Ces informations ont été réunies sur un même document de travail, qui se décompose en différentes parties (Annexe 4) :

- une première partie rassemblant les informations relatives au patient, à sa maladie et à ses traitements : ces informations sont recueillies par le pharmacien avant l'EP,
- des questions visant à obtenir le consentement du patient et à évaluer s'il a déjà eu des informations relatives à son traitement,
- les questions et les informations concernant le traitement du patient, réparties en quatre catégories : médicaments et spécificités, surveillance clinique, surveillance biologique, vie quotidienne,
- un questionnaire de satisfaction concernant l'entretien,
- une dernière partie qui regroupe les éventuelles questions ou commentaires du patient, sa pharmacie d'officine et la durée de l'entretien.

Le guide d'entretien a ensuite été validé par les médecins prescripteurs en rhumatologie, en gastro-entérologie et par le chef de service de la PUI.

Des ajustements ont été réalisés sur le guide d'entretien après la réalisation des EP avec quatre patients, notamment la mise en place du questionnaire de satisfaction, une question

concernant le mécanisme d'action du médicament et le recueil de la pharmacie d'officine du patient.

2.2. Modalités de réalisation des entretiens pharmaceutiques

2.2.1. Le lieu : l'hôpital de jour

L'HDJ est un service qui permet d'accueillir les patients pendant une demi-journée ou une journée, afin de réaliser des soins ou des tests diagnostiques. Il est composé de 14 lits dans des chambres simples ou doubles : deux pour l'hospitalisation médicale de jour et douze pour l'hospitalisation chirurgicale de jour.

Les infirmières ont été consultées pour repérer le moment le plus opportun pour réaliser l'EP :

- après la pose de la perfusion de la biothérapie par l'infirmière c'est-à-dire pendant le passage du médicament (le plus souvent),
- ou après la perfusion de la biothérapie, pendant la période de surveillance du patient.

2.2.2. Les patients éligibles aux entretiens pharmaceutiques

Un premier EP est proposé à tous les patients bénéficiant d'une perfusion de biothérapie par infliximab, tocilizumab, abatacept ou rituximab en HDJ de rhumatologie et de gastro-entérologie. Les indications pour lesquelles les médicaments sont prescrits sont donc contrôlées pour être en adéquation avec le guide d'EP réalisé : la PR, la SPA, le psoriasis ou le RP en rhumatologie et les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin en gastro-entérologie. Les patients peuvent bénéficier de l'entretien, à l'exception de ceux qui refusent, quelle que soit la durée depuis laquelle ils sont traités par biothérapie. Ce premier entretien permet d'évaluer les connaissances initiales des patients sous biothérapies.

Un deuxième entretien est également proposé en moyenne cinq mois plus tard, afin d'évaluer l'impact du premier entretien. Le déroulement de ce deuxième entretien est similaire au premier, le pharmacien évaluant si les connaissances qui étaient non acquises lors du premier entretien ont été assimilées.

2.2.3. Préparation de l'entretien

L'EP est réalisé par un pharmacien ou un interne en pharmacie. En pratique, la pharmacie consulte toutes les semaines le planning de l'HDJ sur le réseau informatique, afin d'identifier les patients bénéficiant d'une cure de biothérapie.

Le pharmacien prépare son entretien en consultant le dossier médical du patient sur le logiciel Crossway (Maincare Solutions©). Il relève les antécédents du patient, la molécule concernée, l'indication exacte pour laquelle le patient est traité, les traitements associés, afin d'anticiper les questions potentielles du patient.

Lorsque l'HDJ appelle la PUI pour récupérer le traitement du patient, le pharmacien accède à la prescription informatisée et vérifie la posologie du médicament. Il consulte également le dernier bilan biologique du patient, notamment les plaquettes, les globules rouges, les globules blancs et la CRP. Le pharmacien relève le numéro de chambre du patient et va réaliser l'entretien.

2.2.4. L'entretien pharmaceutique

Dès la rencontre avec le patient, le pharmacien s'assure qu'il s'agit du bon patient, pour éviter toute confusion ou problème d'identitovigilance (95). Il se présente, explique le but et le déroulement de l'EP et demande l'accord du patient. Les différents thèmes concernant les biothérapies sont abordés. Le pharmacien évalue à chaque question l'état des connaissances du patient en cochant sur le guide d'EP la case « acquis » ou « non acquis ». Au cours et à l'issue de l'entretien, le pharmacien laisse le patient s'exprimer et répond aux éventuelles questions qu'il se pose concernant ses traitements. Une documentation papier adaptée à la pathologie, qui regroupe tous les éléments abordés pendant l'entretien, est remise au patient (Annexes 5, 6, 7, 8, 9) (96,97).

2.2.5. Après l'entretien

Une fois terminé, le pharmacien complète le formulaire pré-rempli sur le logiciel Crossway (Maincare Solutions©), document qui récapitule l'état des connaissances du patient, intégré dans le dossier patient informatisé et consultable par tout le personnel soignant (Annexe 10). A la fin de ce document, l'état global des connaissances du patient est défini selon trois catégories :

- *Totalement acquis* : si tous les thèmes abordés sont acquis,
- *Partiellement acquis* : si plus de la moitié des thèmes abordés au cours de l'entretien sont acquis,
- *Non acquis* : si moins de la moitié des thèmes abordés au cours de l'entretien sont acquis.

Un fichier Excel « Tableau de suivi des patients bénéficiant d'un entretien biothérapies – Requête et Indicateurs », propre à la PUI, est rempli afin de suivre les indicateurs d'activité et de réaliser un suivi efficace des patients (Annexe 11).

Le deuxième entretien est réalisé de la même manière, lorsque le patient revient pour une cure suivante de biothérapie, en laissant un intervalle minimum de deux mois entre les deux entretiens.

A l'issue du deuxième entretien, le pharmacien contacte la pharmacie d'officine du patient, recueillie lors de l'entretien. Cet appel a pour but d'informer l'officine de la réalisation de l'EP et de proposer le compte-rendu de l'entretien. Ce courrier présente l'action réalisée par la PUI, son intérêt, les thèmes abordés avec le patient et l'état de ses connaissances (Annexe 12). Cela permet au pharmacien d'officine d'être impliqué dans ce traitement hospitalier qui peut avoir des répercussions sur le quotidien du patient. Ainsi, s'il le désire, il peut consolider les notions partiellement acquises par le patient. Cet échange d'information participe au renforcement du lien ville-hôpital.

3. Résultats

3.1. Données épidémiologiques

Depuis la mise en place des EP le 9 avril 2018, 22 patients sont venus en HDJ et ont bénéficié d'une cure de biothérapie. 91 % (n=20) de ces patients ont rencontré un pharmacien proposant l'EP et 65 % (n=13) des patients ayant accepté la démarche ont pu bénéficier des deux EP prévus (Figure 4).

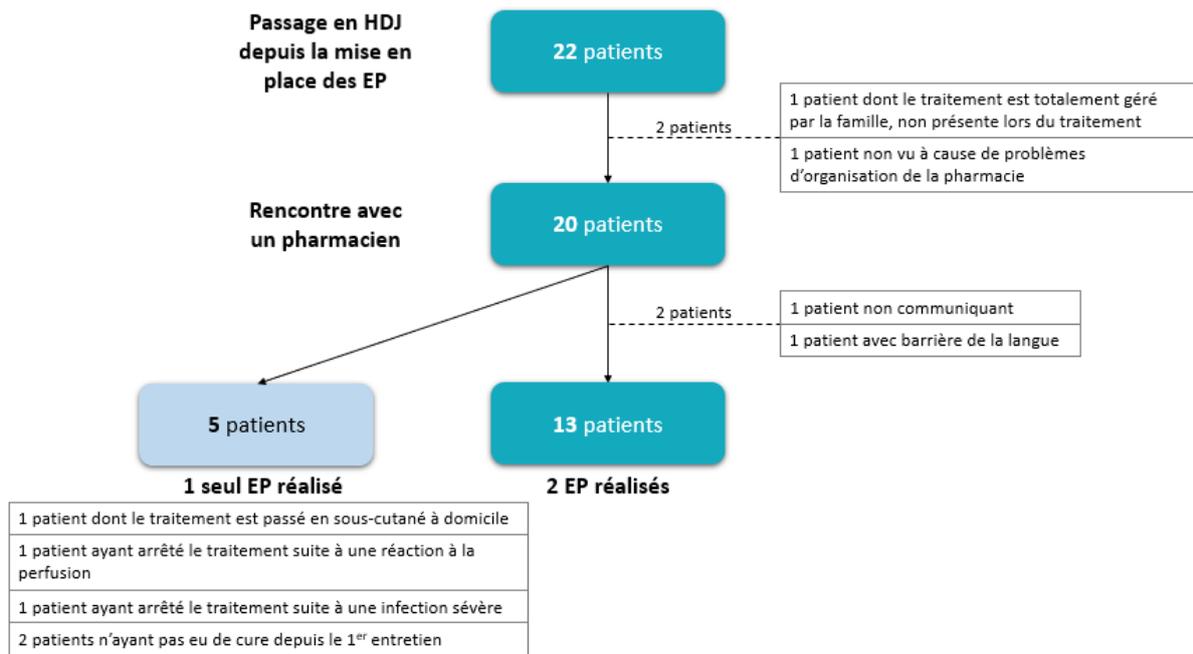


Figure 4 : Diagramme de flux des participants aux EP

Au total, l'analyse va porter sur les 18 patients qui ont pu bénéficier d'au moins un entretien : 72 % de femmes (n=13) et 28 % d'hommes (n=5), soit un sex-ratio de 2,6 femmes pour 1 homme.

La moyenne d'âge est de 48 ans, avec des âges extrêmes de 24 ans et 74 ans (Figure 5).

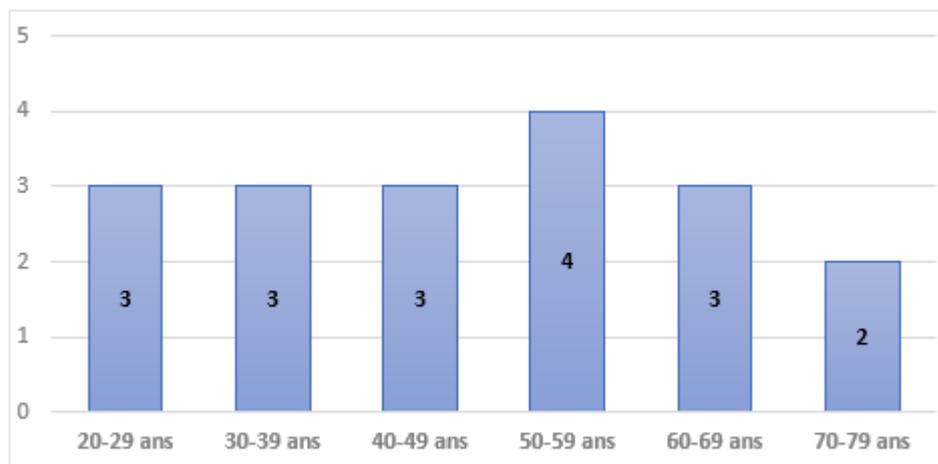


Figure 5 : Répartition des patients par tranches d'âge

Les biothérapies sont prescrites dans 50 % des cas (n=10) pour une pathologie rhumatismale et dans 40 % des cas (n=8) pour une MICI (Figure 6). La PR est l'indication majoritaire avec 40 % (n=8) des patients atteints.

Chez deux patients, une MC est associée à une pathologie rhumatismale (SPA pour l'un et PR pour l'autre).

Une patiente est traitée pour une maladie de Takayasu, c'est-à-dire une aorto-artérite inflammatoire non spécifique intéressant principalement l'aorte et la partie proximale de ses branches ou parfois l'artère pulmonaire. Une autre patiente est traitée pour une maladie des agglutinines froides, qui est une forme d'anémie hémolytique auto-immune.

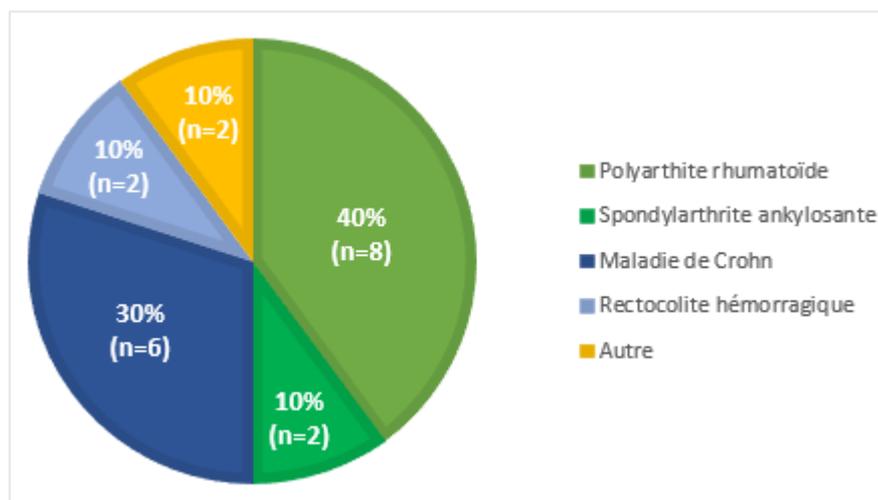


Figure 6 : Indications traitées par les biothérapies chez les patients ayant bénéficiés des EP

La répartition des molécules prescrites chez les patients ayant reçu un EP est rapportée dans la Figure 7.

L'infliximab est la biothérapie la plus utilisée, avec 61 % (n=11) des prescriptions chez les patients étudiés. Pour cette molécule, 18 % (n=2) des patients reçoivent la spécialité princeps, Remicade[®], alors que 82 % (n=9) des patients reçoivent le biosimilaire disponible à l'HIA Laveran, Remsima[®]. Parmi les 7 patients qui ont débuté leur traitement par Remicade[®], 71 % (n=5) ont bénéficié au cours de leur prise en charge d'une substitution du princeps vers le biosimilaire, Remsima[®].

Pour les patients sous rituximab (n=3), tous reçoivent le biosimilaire, Truxima®. Deux patients ont débuté leur traitement avec Mabthera® et sont ensuite passés au biosimilaire, le 3^{ème} patient ayant reçu dès l'introduction le biosimilaire.

Au total, 86 % (n=14) des patients sont traités par un biosimilaire, lorsque celui est disponible.

Concernant les patients sous abatacept (n=3), tous recevaient auparavant la molécule sous forme d'injections SC. Le changement de voie d'administration (passage à la voie IV) a été motivé pour des raisons de mauvaise tolérance pour un patient, et pour des problèmes d'efficacité pour les deux autres patients (majoration des douleurs malgré un rapprochement des injections SC pour l'un, soulagement insuffisant nécessitant la reprise d'une corticothérapie associée à des AINS pour l'autre).

Le patient sous tocilizumab a toujours bénéficié de son traitement par voie IV.

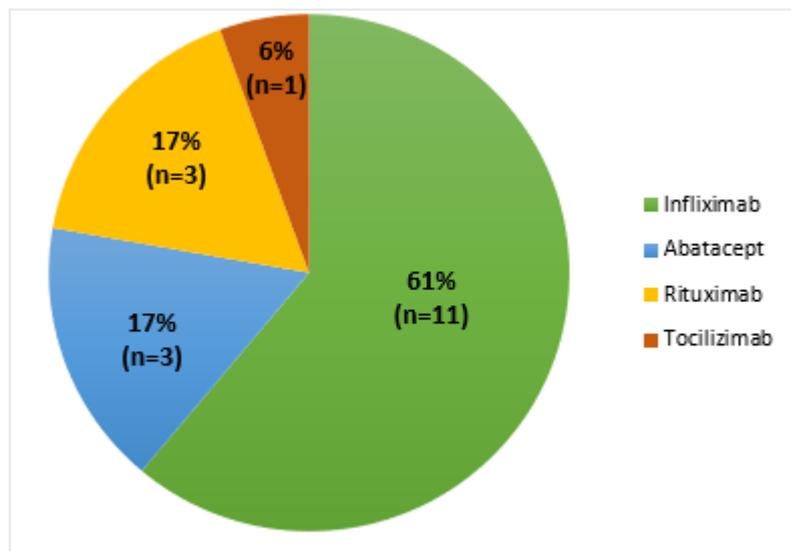


Figure 7 : Répartition des molécules prescrites chez les patients ayant bénéficié des EP

Les durées depuis le diagnostic des maladies dont sont atteints les patients sont rapportées dans la Figure 8. Le diagnostic le plus récent date de 21 mois, alors que le plus ancien est de 32 ans.

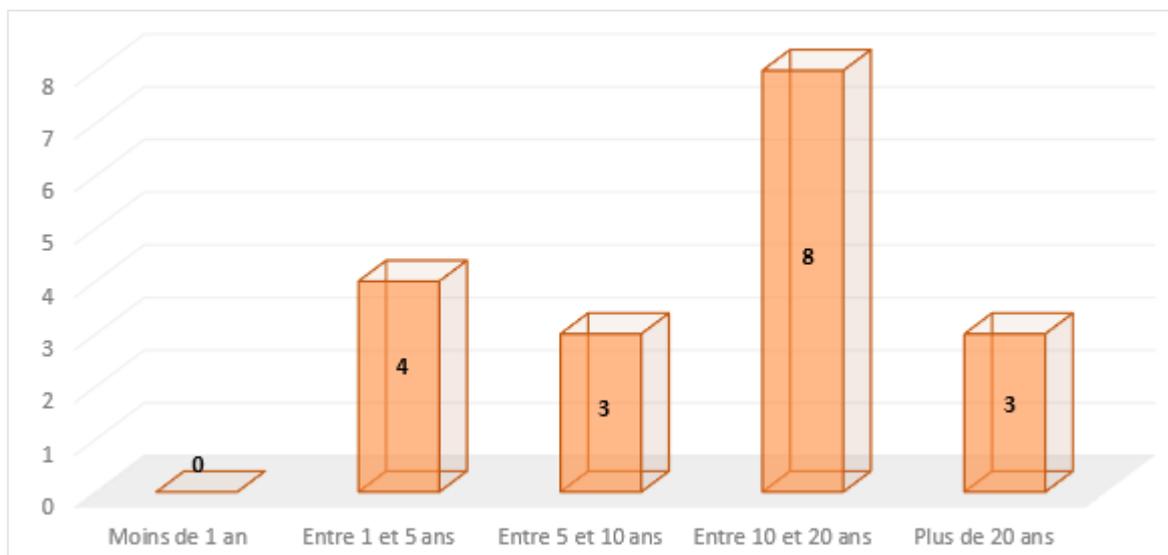


Figure 8 : Répartition des durées depuis le diagnostic des patients ayant bénéficié des EP

Les durées depuis le traitement par biothérapie sont rapportées dans la Figure 9. Lors du premier EP, seuls deux patients étaient en initiation de traitement par biothérapie. A l'inverse, le patient traité depuis le plus longtemps reçoit sa biothérapie depuis 9 ans et demi.

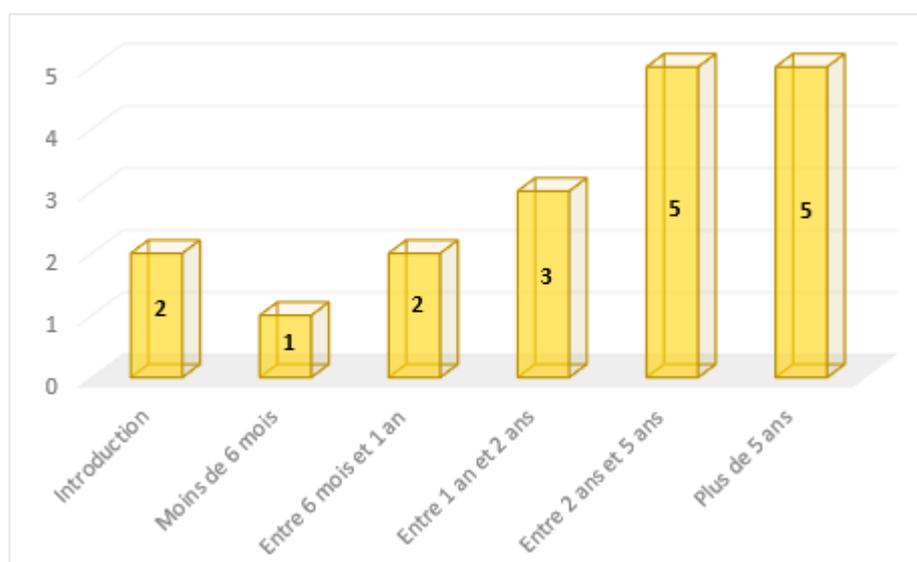


Figure 9 : Répartition des durées depuis le traitement par biothérapie des patients ayant bénéficié des EP

3.2 Données relatives à l'organisation des entretiens pharmaceutiques

Les EP ont été réalisés par trois personnes différentes : deux pharmaciens et un interne en pharmacie. Pour 54 % (n=7) des patients, les deux EP ont été réalisés par la même personne.

Les durées moyennes des deux EP sont résumées dans le Tableau 10.

La durée entre les deux EP est en moyenne de 21 semaines (soit environ 5 mois), avec un minimum de 12 semaines (3 mois) et un maximum de 36 semaines (9 mois) entre les deux entretiens.

	Entretien n°1	Entretien n°2
Durée moyenne	17 minutes	15 minutes
Durée minimum	12 minutes	12 minutes
Durée maximum	30 minutes	20 minutes

Tableau 10 : Durées des EP réalisés

A la fin du premier EP, la documentation patient (Annexes 5 à 9) a été remise à 89 % (n=16) des patients. Dans 2 cas, la documentation n'était pas adaptée aux pathologies dont souffraient les patients (maladie de Takayasu et maladie des agglutinines froides).

A l'issue des deux EP, un compte-rendu (Annexe 11) a été envoyé aux pharmacies d'officine de 77 % (n=10) des patients. Un patient a refusé que le compte-rendu soit transmis à son officine et pour deux patients, les officines n'étaient pas connues des patients. Les modalités d'envoi du compte-rendu aux officines sont rapportées dans la Figure 10.

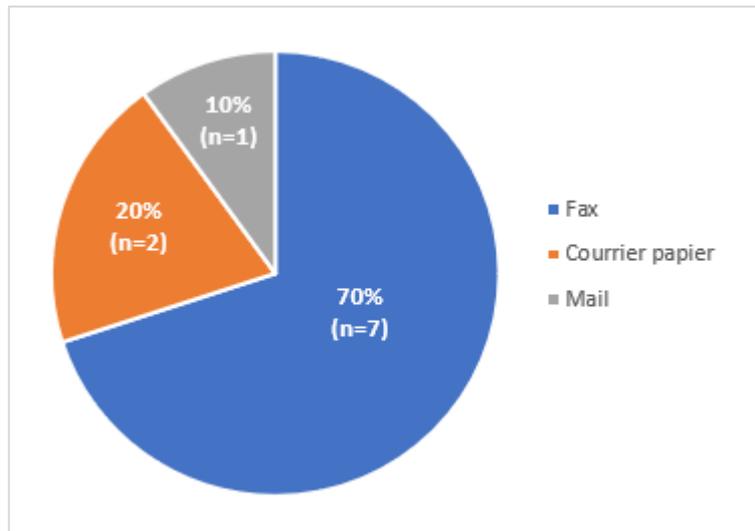


Figure 10 : Modalités d'envoi du compte-rendu aux officines des patients ayant bénéficiés des deux EP

3.3. Evaluation des connaissances initiales des patients

Au début de l'EP, 61 % (n=11) des patients ont déclaré avoir reçu des informations concernant leur traitement, dont 91 % (n=10) par leur médecin prescripteur et 9 % (n=1) ayant réalisés eux-mêmes des recherches. Aucun des patients n'avait déjà eu accès à un EP dédié à leur biothérapie.

A l'issue du premier EP, l'acquisition globale des connaissances a été évaluée par le pharmacien ayant réalisé l'entretien (Figure 11). Aucun des patients interrogés n'avait acquis toutes les connaissances apportées par l'EP.

Les connaissances initiales des patients selon les questions posées sont synthétisées dans la Figure 12. Le nom et la posologie du traitement reçu sont les informations les plus connues, acquis chez 67 % (n=12) des patients. Les thèmes les moins acquis concernent la notion de biosimilaire et les vaccinations contre-indiquées, connus chez seulement 17 % (n=3) des patients interrogés. Sur les 13 thèmes abordés lors de l'entretien, seuls 2 thèmes sont acquis par plus de la moitié des patients.

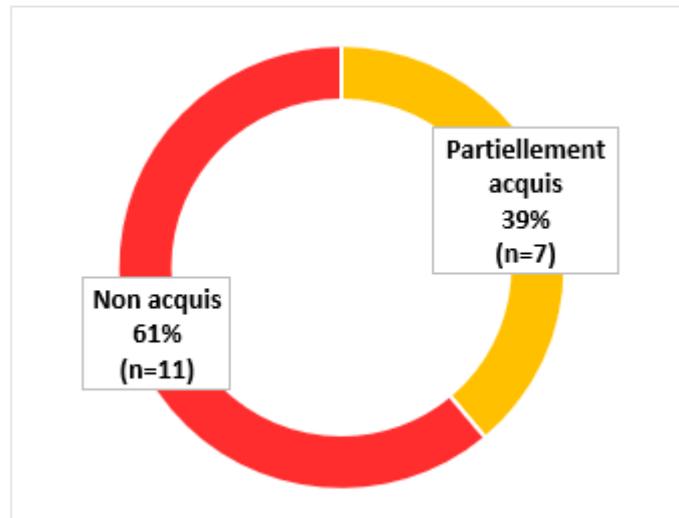


Figure 11 : Evaluation globale de l'acquisition des connaissances à l'issu du premier EP

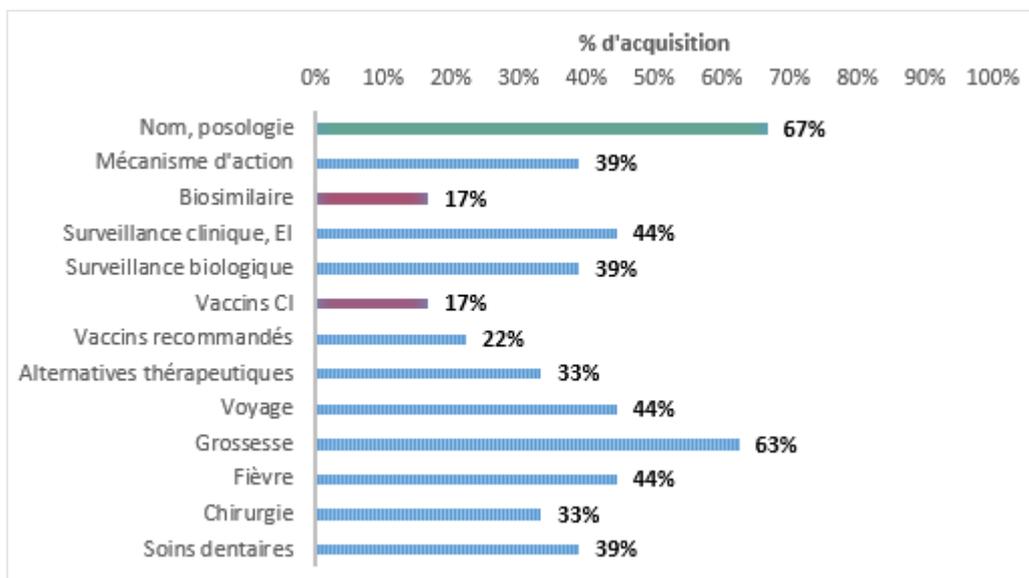


Figure 12 : Acquisition des connaissances des patients par thèmes abordés lors du premier EP

Sur les 18 patients interrogés, quatre patients avaient une question supplémentaire à poser au pharmacien, concernant les autres traitements de leur pathologie, la symptomatologie et la possibilité de guérison.

3.4. Evaluation de l'impact des entretiens pharmaceutiques

3.4.1 Effet du deuxième entretien pharmaceutique

A l'issue du deuxième EP, les connaissances globales des patients ont été réévaluées (Figure 13).

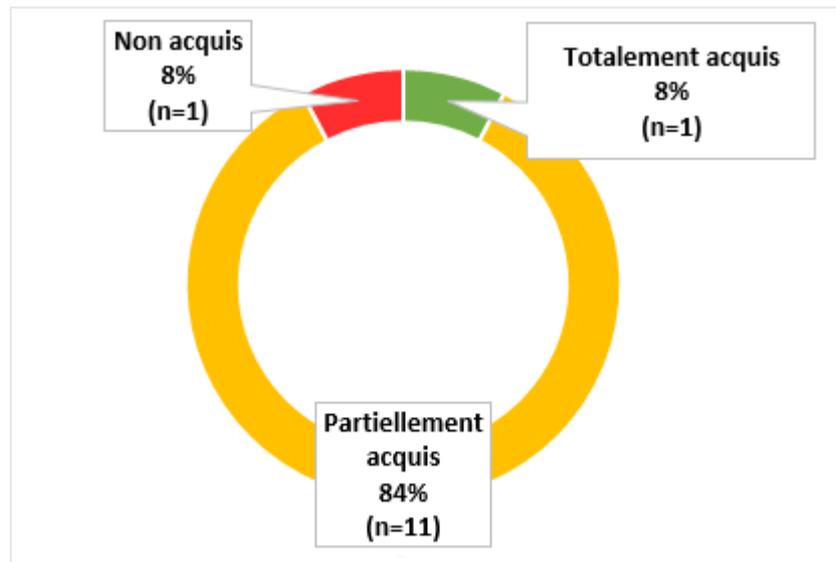


Figure 13 : Evaluation globale de l'acquisition des connaissances à l'issue du deuxième EP

Parmi les 13 patients ayant réalisés les deux EP, une amélioration des connaissances est constatée chez 85 % (n=11) des patients (Tableau 11). Le pourcentage de thèmes acquis par patient augmente de 7 à 58 %. Chez deux patients, les connaissances sont restées identiques entre les deux entretiens. Il n'y a pas eu de patient dont les connaissances ont régressé entre les deux entretiens.

Patients	% thèmes acquis au 1^{er} entretien	% thèmes acquis au 2^{ème} entretien	Evolution des connaissances
1	0 %	58 %	+ 58 %
2	38 %	69 %	+ 31 %
3	46 %	69 %	+ 23 %
4	85 %	92 %	+ 7 %
5	62 %	62 %	0 %
6	91 %	100 %	+ 9 %
7	8 %	67 %	+ 58 %
8	0 %	23 %	+ 23 %
9	45 %	55 %	+ 10 %
10	58 %	58 %	0 %
11	8 %	58 %	+ 50 %
12	42%	83%	+ 41%
13	33 %	92 %	+ 58 %

Tableau 11 : Evolution des connaissances par patients ayant réalisés les deux EP

A l'issue du deuxième EP, les connaissances de tous les thèmes abordés lors de l'entretien sont améliorées, en moyenne de 28 % (Figure 14). La conduite à tenir en cas de fièvre et de soins dentaires sont les informations les plus connues des patients, à 92 % (n=12). Les thèmes les moins acquis par les patients sont le mécanisme d'action, la notion de biosimilaire et les vaccinations contre-indiquées, acquis chez seulement 46 % (n=6) des patients. Au final, 10 des 13 thèmes abordés sont acquis par plus de la moitié des patients.

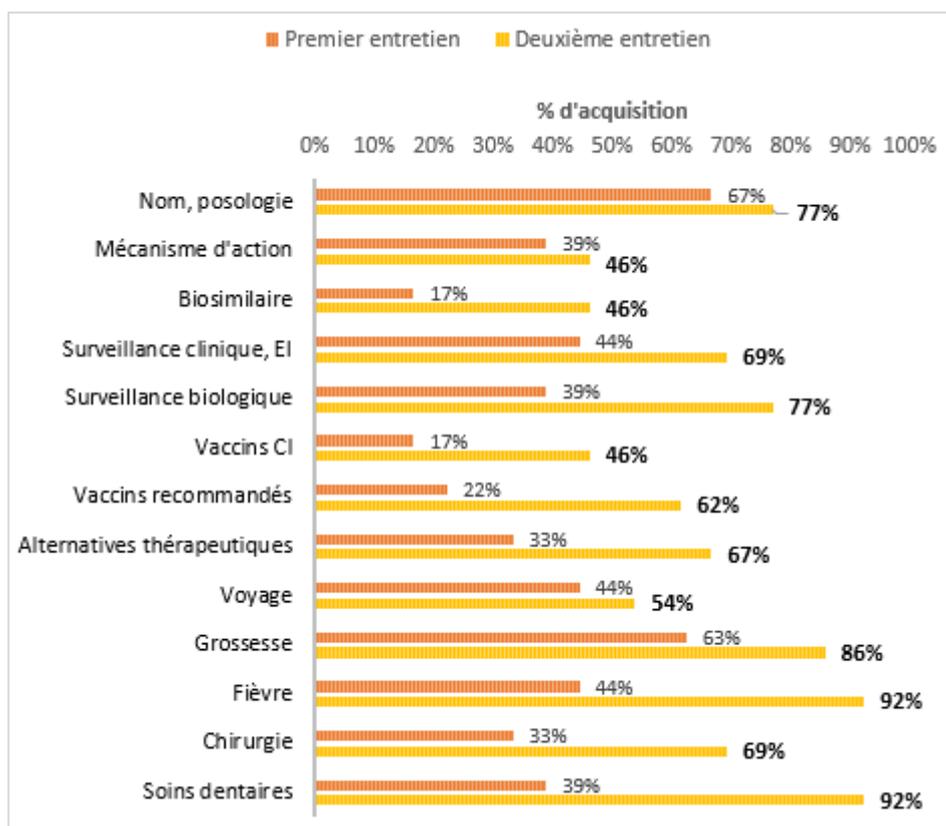


Figure 14 : Evolution de l'acquisition des connaissances des patients par thèmes abordés à l'issue du deuxième EP

3.4.2 Satisfaction des patients vis-à-vis de l'entretien pharmaceutique

89 % (n=16) des patients ont répondu au questionnaire de satisfaction. Les résultats sont regroupés dans la Figure 15. Un commentaire concernant le moment choisi pour réaliser l'entretien a été ajouté par un patient, expliquant qu'il n'était pas opportun de débiter l'entretien lors des prémédications, notamment chez les patients sous dexchlorphéniramine (Polaramine®). Cet antihistaminique aux propriétés sédatives endort les patients qui ne sont alors pas disponibles pour répondre aux questions avec toute l'attention nécessaire.

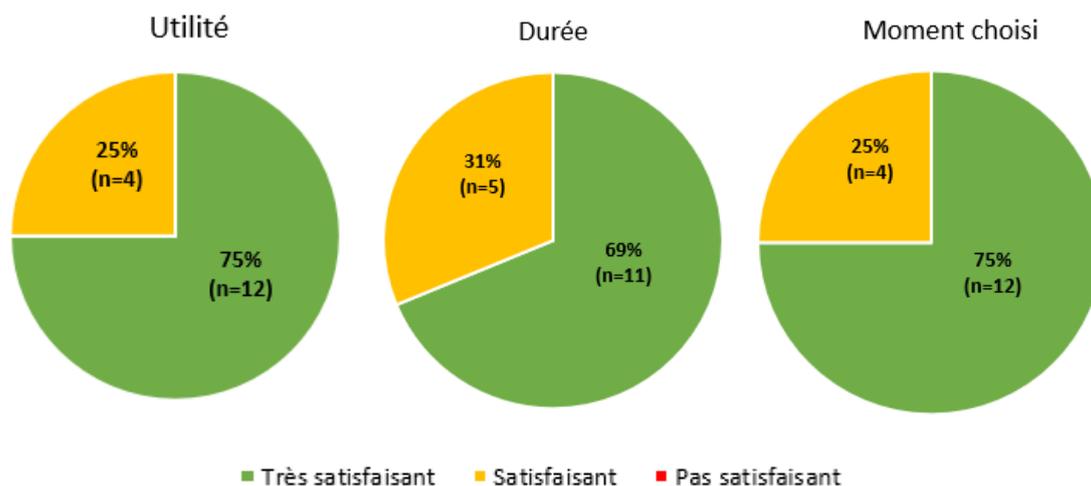


Figure 15 : Résultats des questionnaires de satisfaction

4. Discussion

4.1. Sur la méthodologie

4.1.1. Population étudiée

Les patients ayant bénéficié des EP sont majoritairement des femmes, ce qui est en accord avec le sex-ratio retrouvé dans les maladies auto-immunes. Ces pathologies affectent les femmes dans 80 % des cas, à cause de différences dans la réponse immunitaire par rapport aux hommes, du rôle des hormones oestrogéniques et androgéniques ainsi que des facteurs génétiques (98). Les sex-ratios en fonction des pathologies étudiées sont regroupés dans le Tableau 12 (4,24,99–101).

Pathologie	Sex-ratio
PAR	3 femmes pour 1 homme
SPA	0,4 femme pour 1 homme
RP	1 femme pour 1 homme
MC	1,3 femme pour 1 homme
RCH	0,8 femme pour 1 homme

Tableau 12 : Sex-ratio des pathologies auto-immunes

La PAR étant le rhumatisme inflammatoire chronique le plus fréquent (3), il est cohérent qu'elle soit l'indication la plus représentée chez nos patients. Dans un cas, elle est associée à une MC. Dans un autre cas, c'est une SPA qui est associée à une MC, association la mieux connue entre pathologies aux processus inflammatoires étroitement liés. Des problèmes peuvent alors se poser dans la prise en charge thérapeutique conjointe des deux pathologies : molécules efficaces sur une pathologie mais inefficace sur l'autre, voire délétère, posologies ou rythmes d'administration différents selon l'indication pour une molécule efficace sur les deux pathologies. En cas d'utilisation d'anti-TNF α , seuls l'infliximab, l'adalimumab et le golimumab ont des AMM en rhumatologie et en gastro-entérologie. Les schémas d'administrations étant différents, notamment en début de traitement, ils doivent être adaptés à l'activité de la pathologie digestive : administration selon le schéma de gastro-entérologie si la MICI est active et selon le schéma de rhumatologie si la MICI est inactive (2). Quelle que soit la ligne thérapeutique choisie, une collaboration étroite entre rhumatologue et gastro-entérologue est indispensable pour optimiser l'efficacité du traitement. Face à la similitude des symptômes, des traitements et du retentissement sur le quotidien des rhumatismes inflammatoires chroniques et des MICI, les associations de patients ont regroupés certaines de leurs manifestations depuis 2017, notamment le Salon de la Polyarthrite et Crohn (102).

Des patients de tous les âges ont pu bénéficier des EP, avec une majorité de patients dont le diagnostic de leur pathologie a été posé depuis plusieurs années, qui ont eu plusieurs lignes thérapeutiques et qui reçoivent une biothérapie par voie IV depuis plus d'un an. Le patient le plus jeune, âgé de 24 ans et atteint d'un MC depuis trois ans est celui qui a obtenu le meilleur taux de connaissance au premier entretien (91 % de connaissances acquises). C'est le seul patient à avoir acquis toutes les connaissances évaluées lors du deuxième entretien. Ce patient nous a confié avoir fait des recherches approfondies concernant sa maladie. Une attention particulière est nécessaire lorsque les patients effectuent des recherches sur internet. En effet, des études montrent une mauvaise qualité des informations trouvées (103).

Dans une étude de 2013 sur les connaissances des patients atteints de MICI, Keegan et al. associaient un jeune âge, une MC, un niveau d'éducation élevé et la présence d'un antécédent familial de MICI à un meilleur niveau de connaissances (104). Une autre étude portant sur les connaissances des patients sous biothérapies pour des rhumatismes inflammatoires montrait qu'un faible niveau de connaissances était lié au fait de vivre seul, dans une grande ville, à un faible niveau d'instruction, à l'absence d'activité professionnelle et à l'absence d'informations écrites (68). D'autres études montrent que le niveau de connaissances n'est pas lié à

l'ancienneté de la pathologie ou de la prise des biothérapies, au sexe ou à l'âge des patients (69,94,105). Chez les sujets âgés, le programme OMAGE (Optimisation des Médicaments chez les sujets AGEs) a permis de mettre en évidence le besoin des patients âgés d'être impliqués comme partenaire actif dans leur prise en charge ainsi que leur désir d'acquérir des connaissances sur leurs maladies, leurs traitements et les signes d'alerte permettant de repérer des situations à risque (106). En dépit des croyances, les personnes âgées ont souvent les ressources cognitives nécessaires pour gérer leurs traitements (107). Chaque patient a des attentes et des capacités différentes auxquelles il convient de s'adapter lors de la réalisation d'actions d'éducation.

La majorité des patients sont traités par un médicament biosimilaire. En effet, pour les patients en introduction de traitement, le biosimilaire est prescrit en première intention. Une proposition de substitution est effectuée aux patients stabilisés sous Remicade[®]. Ce switch est conforté par de nombreuses études qui montrent une efficacité et une tolérance similaire entre les deux spécialités après une substitution (108,109). Dans les MICI, notamment la MC, des doutes concernant l'interchangeabilité ont été émis (62). Cependant, des études plus récentes rapportent une absence de différence en termes de sécurité et d'efficacité entre molécule princeps et biosimilaire (110,111). La perception de ce changement de traitement par les patients est un élément primordial. Certains patients ont une vision négative des biosimilaires lorsque le médecin leur présente cette nouvelle notion. Cela peut conduire à un refus de substitution ou avoir une influence défavorable sur le ressenti de l'efficacité du biosimilaire (111). Une thèse de 2017 a montré que la majorité des patients accepterait un changement vers le médicament biosimilaire, à condition que l'efficacité après changement soit suivie par le médecin et reste identique. Cependant, il reste toujours une proportion non négligeable de patients qui refusent le changement de traitement, à cause d'une peur de perte d'efficacité et d'apparition d'évènements indésirables (65). Parmi nos patients, une reprise de traitement par Remicade[®] a été nécessaire chez une femme atteinte de PR qui avait accepté une substitution par Remsima[®], suite à la sensation d'inefficacité ressentie après trois mois de traitement. Pour un patient, un échappement thérapeutique a été observé quelques mois après le switch par Remsima[®], ce qui a motivé une reprise de traitement par Remicade[®], après réunion de concertation pluridisciplinaire. Il semble important de prendre le temps d'expliquer cette notion complexe de médicament biosimilaire et de rassurer le patient avant toute modification de traitement.

Pour deux des molécules étudiées, l'abatacept et le tocilizumab, une forme SC est disponible. Cette forme galénique permet aux patients une gestion de leur traitement en ville, alternative à une prise en charge systématique en milieu hospitalier, chronophage et source d'anxiété pour les patients. Pour l'abatacept, une injection SC hebdomadaire est nécessaire (112). Nos patients sous abatacept IV ont tous débuté par la forme SC. Cependant, pour un des patients, des problèmes de tolérance ont motivé un changement vers la forme IV. Pourtant, un taux d'incidence des effets indésirables similaire à la forme IV est rapporté avec la forme SC. Des réactions locales au point d'injection peuvent survenir de manière faible à modérée, non systématique et pour la plupart du temps dans les six premiers mois de traitement (113). Des problèmes d'efficacité de la voie SC ont été rapportés chez deux de nos patients. La nécessité de rapprochement des injections SC, de sept jours comme recommandé à tous les cinq jours, a été observée chez l'un d'entre eux. Cette diminution de l'intervalle entre deux injections n'a pas permis un contrôle efficace des douleurs et a également motivé un passage à la voie IV. Pourtant, les deux voies d'administration sont équivalentes en termes d'efficacité et de pharmacocinétique, à schémas thérapeutiques validés respectifs (114,115).

4.1.2. Réalisation des entretiens

Les EP sont réalisés dans les chambres de l'HDJ, qui sont des chambres simples ou doubles. Les chambres simples respectent la confidentialité du patient et les informations protégées le concernant : identité, informations relevant de sa vie privée, données personnelles et informations relatives à sa prise en charge. Ces informations sont soumises à des règles de confidentialité lors de la réalisation de programmes d'éducation thérapeutique du patient (ETP) (116). Dans les chambres doubles, le pharmacien doit faire preuve de discrétion afin de protéger ces données, mais cela peut être intéressant lorsque les deux patients sont traités par biothérapies et sont donc concernés par l'EP. A trois reprises, ce cas de figure s'est présenté et a permis un échange d'expériences entre les deux patients. Ceci nécessite que les patients donnent leur accord. Dans les programmes d'ETP, des séances collectives sont proposées et ont pour but un partage des expériences et un maintien de la vie relationnelle des patients (117).

Une des barrières à la réalisation des EP est l'impossibilité de communiquer avec le patient. Avec des patients non communicants, la communication non verbale peut être utilisée lors de soins courants, mais semble difficile à appliquer pour la réalisation d'EP. Cela peut concerner des patients en fin de vie, avec des troubles cognitifs ou en situation de handicap. La barrière

de la langue peut également être un frein. Lorsque cette situation est anticipée, des interprètes peuvent être appelés afin de garantir une égalité dans l'accès aux soins et une meilleure compréhension de la prise en charge (118). Un patient ne parlant pas français a été rencontré lors des EP. Devant l'impossibilité de poursuivre l'entretien et l'absence d'un proche pouvant traduire, la documentation a été remise, en vue d'une lecture ou d'une traduction des informations relatives à son traitement par une personne de son entourage.

Dans deux cas, un EP a été réalisé alors que la pathologie dont souffraient les patients n'étaient ni un rhumatisme inflammatoire chronique, ni une MICI. Les deux patientes concernées sont traitées par infliximab et rituximab. La question de la réalisation de l'EP s'est posée, mais il a paru important de réaliser l'entretien afin que les patientes aient accès aux informations concernant leurs traitements. En effet, de nombreuses informations abordées dans l'EP sont identiques, la molécule administrée gardant ses propriétés quelle que soit l'indication traitée. Seules les informations relatives à la posologie, à la surveillance biologique et aux alternatives non médicamenteuses peuvent être modifiées ou complétées. Cependant, la documentation n'a pas été remise, car spécifique des pathologies (Annexes 5 à 9). Une documentation neutre serait nécessaire pour ce type de patients.

A l'issue des deux EP, un compte-rendu de l'action réalisée et des connaissances acquises a été envoyé aux officines respectives des patients. Cet envoi a été réalisé uniquement pour les patients ayant accepté cet échange d'information. Il a été réalisé dans la majorité des cas par fax. Un envoi par messagerie sécurisée a été proposé mais aucune des officines contactées n'en possédait. Pourtant, l'utilisation d'une messagerie sécurisée de santé est une obligation légale qui permet de protéger les données médicales des patients (119). Depuis avril 2017, les caisses primaires d'assurance maladie accompagnent les professionnels de santé dans l'acquisition d'adresses MSSanté (120). Le déploiement des messageries sécurisées a pour but de simplifier et d'améliorer la coordination des soins et du parcours de santé entre ville et hôpital, d'assurer la traçabilité des informations et de limiter les courriers papiers.

4.1.3. Limites de l'analyse

La taille de l'échantillon est la limite principale de cette étude. En effet, la réalisation des deux EP a été réalisée chez seulement 13 patients. En une année, seuls 22 patients ont été traités par biothérapie en HDJ de rhumatologie et de gastro-entérologie. Ce recrutement peu important est en partie dû à la présence géographique proche du CHU Nord qui est un centre référent pour les MICI à Marseille. Chez trois patients, un second entretien n'a pu être réalisé

car le traitement a été arrêté entre temps. Chez l'un d'eux, une réaction à la perfusion a été observée après dix minutes de traitement par Remsima[®]. Le patient a ressenti une oppression thoracique, un rash cutané diffus est apparu et une désaturation à 80 % en air ambiant a été objectivée. Un arrêt immédiat de la perfusion, une oxygénothérapie, un traitement par corticoïdes et une surveillance hospitalière ont été nécessaires. Aucune conséquence à long terme n'est à déplorer pour le patient. Une déclaration d'effet indésirable a été envoyée à l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Chez les deux autres patients, le traitement a été modifié : passage en SC pour l'un et changement de classe thérapeutique pour l'autre suite à une infection sévère. De plus, le choix de cibler les EP à l'HDJ exclut les patients hospitalisés dans les services cliniques, ce qui peut arriver pour une introduction de traitement. Les résultats sont principalement observationnels, cependant l'évolution des connaissances des patients n'a pas pu être analysée avec un test statistique, l'échantillon étant trop petit pour avoir une puissance suffisante.

Un biais de mesure peut être soulevé. Pour 6 patients, le premier et le deuxième EP n'a pas été réalisé par la même personne. Une différence dans la façon dont a été mesurée l'information peut être suspectée. Cependant, le guide d'entretien (Annexe 4) permet de fixer les éléments à recueillir, quelle que soit la personne qui réalise l'entretien, et l'évaluation des connaissances se fait selon deux modes, acquis ou non acquis, ce qui laisse peu de place à une quelconque interprétation.

Enfin, des ajustements ont été réalisés sur le guide d'entretien à la suite des quatre premiers entretiens. Les informations concernant le mécanisme d'action ont été approfondies, le recueil de la pharmacie d'officine a été réalisé et le questionnaire de satisfaction a été ajouté. Les informations manquantes pour les quatre patients concernés ont pu être en partie complétées lors du deuxième entretien. Le questionnaire de satisfaction n'a pas été réalisé chez deux de ces patients, car oublié lors du deuxième entretien.

4.2. Sur les résultats

4.2.1. Connaissances des patients

Les connaissances initiales des patients concernant leur traitement par biothérapie sont limitées. Seuls le nom, la posologie et la conduite à tenir en cas de désir de grossesse sont maîtrisés par plus de la moitié des patients interrogés. On observe deux patients pour lesquels aucun des thèmes abordés lors de l'entretien n'est acquis. A l'issue du second entretien, l'amélioration des connaissances est visible : une amélioration des connaissances est présente

chez 85 % des patients, un patient a acquis la totalité des thèmes abordés et il n'y a pas de patient pour lesquels les connaissances ont diminué. Deux patients ont maintenu leurs connaissances à l'identique et seul un patient a acquis moins de la moitié des connaissances abordées. Cette amélioration des connaissances porte sur toutes les questions posées lors de l'entretien. D'autres initiatives éducatives vis-à-vis de patients atteints de PR ont montré une augmentation significative des connaissances chez les patients éduqués par rapport au niveau de leurs propres connaissances avant le programme et par rapport à un groupe témoin (74). Chez nos patients, le mécanisme d'action, la notion de biosimilaire et les vaccinations contre-indiquées sont les thèmes les moins retenus à l'issue de l'EP. Dans une étude évaluant les compétences d'auto-gestion et de sécurité du patient, les compétences les plus basses étaient retrouvées dans la planification de la grossesse et dans la vaccination (94). Dans une autre étude de 2018, les connaissances les moins connues par les patients atteints de rhumatismes inflammatoires étaient les symptômes devant amener à consulter, tout particulièrement les signes infectieux urinaires, les vaccinations et les plaies, la contraception et les injections sous-cutanées (68). Ces thèmes peuvent être complexes à comprendre et à retenir par les patients qui reçoivent beaucoup de nouvelles informations lors de l'introduction du traitement par biothérapie. A l'inverse, les thèmes les plus retenus par les patients à l'issue de l'EP sont la conduite à tenir en cas de fièvre et de soins dentaires. Cela peut s'expliquer par la probabilité importante de survenue de ces événements dans la vie quotidienne des patients. La conduite à tenir en cas de fièvre semble un élément essentiel à faire acquérir aux patients étant donné le risque infectieux lié à la prescription des biothérapies (30).

4.2.2. Intérêts des entretiens pharmaceutiques

L'amélioration des connaissances des patients observée est un élément qui renforce la pratique des EP. L'équipe pharmaceutique établit un bilan positif des EP à un an de réalisation. Les patients rencontrés ont émis des retours positifs vis-à-vis de la démarche entreprise. Ils étaient pour la plupart intéressés d'avoir des informations sur leurs traitements et satisfaits qu'un professionnel de santé soit à leur écoute. L'information et l'éducation des patients peut être bénéfique mais peut aussi augmenter leur anxiété vis-à-vis des effets indésirables ou des complications. Une étude a montré que les patients ayant le plus de connaissances au sujet de leur maladie étaient les plus anxieux et avaient donc une moins bonne qualité de vie, les femmes étant plus anxieuses plus que les hommes. Les patients traités à l'hôpital sont également plus anxieux que ceux traités en ville (121). Le rôle des

professionnels de santé est donc indispensable pour rassurer les patients afin de limiter une anxiété évitable. Les EP sont l'occasion pour les patients de poser des questions qu'ils n'ont pas abordées pendant la consultation médicale, notamment concernant les autres traitements associés aux biothérapies et les symptômes ressentis. L'amélioration des connaissances par des actions d'éducation est démontrée, cependant une étude évaluant l'effet d'un programme d'ETP chez des patients atteints de MICI a montré que la qualité de vie n'est pas augmentée avec l'ETP (71). De plus, il n'y a pas d'augmentation significative de l'adhérence au traitement avec l'ETP. Une autre étude rappelle que le lien entre savoir théorique de la maladie et des traitements et l'adhésion au traitement n'est pas systématique (92). La persistance de l'accompagnement des patients atteints de maladies chroniques est un élément essentiel une prise en charge thérapeutique optimale.

4.3. Perspectives

Afin que tous les patients traités par une biothérapie bénéficient d'un EP, les entretiens pourraient être réalisés dans tous les services de soins et pas seulement en HDJ. Toutes les prescriptions de l'hôpital sont informatisées et validées par un pharmacien ou un interne en pharmacie à l'aide du dossier médical informatisé du patient. Ainsi, les antécédents et les traitements des patients sont accessibles à la PUI. Les modalités de déclenchement d'un EP suite à la consultation du dossier patient doivent être établies. Un élargissement des entretiens aux patients sous biothérapies SC peut également être envisagé. Celui-ci pourrait se faire après la consultation médicale. Pour cela, des adaptations du guide d'entretien et de la documentation patient seraient nécessaires afin d'ajouter des informations concernant les modalités de conservation et d'injection de ces spécialités (122). Une documentation neutre, non affiliée à une indication précise, serait également nécessaire pour les patients recevant des biothérapies dans une indication autre que les rhumatismes inflammatoires chroniques ou les MICI. Pour pérenniser l'acquisition des connaissances sur les biosimilaires, une fiche pratique sur les médicaments biosimilaires pourrait également être remise (Annexe 13) (66). En effet, les informations écrites génèrent une meilleure acquisition des connaissances par les patients (68).

La réalisation d'un troisième entretien à un an pour évaluer la pérennité de l'acquisition des connaissances semble intéressante. La répétition paraît nécessaire pour que toutes les informations importantes soient assimilées par les patients. En effet, des études montrent que

des actions d'éducation améliorent les connaissances des patients à court terme seulement, sans persistance des connaissances à distance (71,75).

Le renforcement du lien ville-hôpital est un point d'amélioration à étudier. Les pharmaciens d'officines contactés à l'issue des deux entretiens pour recevoir le compte-rendu accueillent l'initiative positivement. Cependant, aucun retour n'a été fait à la PUI sur un éventuel entretien réalisé à l'officine ou une discussion avec le patient pour compléter ses connaissances. Le pharmacien d'officine est un acteur clé dans le parcours de soins du patient, par sa proximité et ses capacités d'accompagnement. Il peut intervenir auprès du patient, en complément à l'EP réalisé à l'hôpital, à l'aide d'actions d'éducation thérapeutique variées (123). Un retour des informations vers l'hôpital serait bénéfique afin de réaliser un suivi des connaissances, surtout si le patient est revu en HDJ.

CONCLUSION

La diversification des actions de pharmacie clinique au sein de la PUI de l'HIA Laveran s'est confirmée avec la mise en place des EP concernant les biothérapies. Après un an de réalisation, le mode de fonctionnement de ces entretiens semble être adapté. La formalisation de la méthodologie dès l'instauration des EP a permis d'assurer un maintien de leur qualité. Au total, vingt patients ont été rencontrés par un pharmacien ou un interne en pharmacie et 31 entretiens ont été effectués. Le faible nombre de patients permet d'envisager un élargissement de l'activité, en proposant ces entretiens à des patients hospitalisés dans d'autres services de l'hôpital. L'amélioration des connaissances des patients observée est un élément qui conforte l'équipe dans la poursuite d'actions éducatives auprès des patients. Les EP sur les biothérapies s'inscrivent dans une démarche globale d'amélioration de la qualité de la prise en charge médicamenteuse de l'établissement. La pérennisation de l'activité est donc un nouvel objectif pour la pharmacie. En effet, le rôle du pharmacien évolue et la pharmacie clinique est inscrite dans les missions des PUI depuis l'ordonnance du 15 décembre 2016 et pérennisée par le décret du 21 mai 2019 (76,124). Par leur investissement dans cette discipline, les pharmaciens contribuent à la sécurisation, à la pertinence de l'utilisation des produits de santé et à l'optimisation du parcours de soins des patients (125). L'accompagnement des patients est d'autant plus important qu'il s'agit de patients atteints de maladies chroniques, dont l'amélioration de la qualité de vie à long terme est fondamentale. Cependant, certains freins au développement d'activités de pharmacie clinique peuvent être rencontrés, notamment des contraintes de personnel et le manque de reconnaissance. Une rémunération ou une codification de ce type d'activités permettrait une valorisation du temps passé et du personnel engagé. Dans la nouvelle version du catalogue spécifique des actes de rééducation et de réadaptation, s'appliquant aux soins de suite et de réadaptation, un item « Education et information » permet la codification d'actes de pharmacie clinique, faisant partie ou en dehors des programmes d'ETP (126). Cette reconnaissance est essentielle pour la motivation des acteurs impliqués. En effet, la préparation, la réalisation et le suivi des EP sont des tâches chronophages. Une valorisation de ce temps permettrait une meilleure gestion des ressources et un nouvel élargissement des EP vers d'autres pathologies ou classes médicamenteuses à risque. Enfin, une meilleure coordination des professionnels de santé hospitaliers et en ville serait bénéfique pour optimiser le parcours de soins des patients.

BIBLIOGRAPHIE

1. Mouthon L. Biothérapies : vers une deuxième révolution ? Presse Médicale. mai 2009;38(5):746-8.
2. Costantino F, Lamarque D. Inflammation chronique de l'intestin et rhumatismes inflammatoires (maladie de Crohn, RCH, maladie de Behçet) : prise en charge thérapeutique. Rev Rhum Monogr. sept 2016;83(4):207-12.
3. Fabre S. Approches pharmacologiques en immuno-rhumatologie. Thérapie. sept 2011;66(5):397-404.
4. R. Altwegg, L. Peyrin-Biroulet. Maladie de Crohn chez l'adulte. EMC - Gastro-entérologie 2016;11(3):1-18.
5. Audouin-Pajot C, Bréhin C. Quelles complications craindre chez les patients traités pour une maladie inflammatoire à l'ère des biothérapies? Arch Pédiatrie. mai 2015;22(5):147-8.
6. B. Chaigne, H. Watier. Examens préthérapeutiques et surveillance des traitements par biomédicaments. EMC - Biologie médicale 2017;12(4):1-9.
7. Oshotse C, Zullig LL, Bosworth HB, Tu P, Lin C. Self-Efficacy and Adherence Behaviors in Rheumatoid Arthritis Patients. Prev Chronic Dis [Internet]. 18 oct 2018;15(E127). Disponible sur: http://www.cdc.gov/pcd/issues/2018/18_0218.htm
8. Treharne GJ, Lyons AC, Hale ED, Douglas KMJ, Kitas GD. 'Compliance' is futile but is 'concordance' between rheumatology patients and health professionals attainable? Rheumatology. 1 janv 2006;45(1):1-5.
9. Calop J, Baudrant M, Bedouch P, Allenet B. La pharmacie clinique en France : contexte de développement à l'hôpital et état des lieux. Pharmactuel. juin 2009;42(1):34-9.
10. Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC) - Fiche mémo : Les entretiens pharmaceutiques. Mars 2019. [Internet]. Disponible sur: www.sfpc.eu
11. Fanet-Goguet M, Martin S, Fernandez C, Fautrel B, Bourgeois P. Le point sur les biothérapies dans la polyarthrite rhumatoïde : principes actifs disponibles, stratégie thérapeutique. Thérapie. juill 2004;59(4):451-61.
12. Teillaud J-L. Qu'est-ce qu'une biothérapie ? L'exemple des anticorps monoclonaux. Presse Médicale. mai 2009;38(5):825-31.
13. Arnaud L, Haroche J, Piette J-C, Amoura Z. Les biothérapies immunomodulatrices du futur : quelles perspectives ? Presse Médicale. mai 2009;38(5):749-60.
14. Kaplon H, Carnoy C. Guide des anticorps monoclonaux et protéines de fusion à usage thérapeutique [Internet]. 2015. Disponible sur: <http://pepite-depot.univ-lille2.fr/nuxeo/site/esupversions/20ea8b69-bad9-4ebe-9419-a7bdc0e66e47>
15. Scheen AJ. Nomenclature internationale des différents types d'anticorps monoclonaux. Rev Médicale Liège. juin 2009;64(5-6):244-7.

16. Anthony RM, Nimmerjahn F, Ashline DJ, Reinhold VN, Paulson JC, Ravetch JV. A recombinant IgG Fc that recapitulates the anti-inflammatory activity of IVIg. *Science*. 18 avr 2008;320(5874):373-6.
17. Sibia J. Protéine de fusion ou anticorps monoclonal: Quel biomédicament choisir dans une maladie inflammatoire ? *Médecine/sciences*. déc 2009;25(12):1033-8.
18. Semerano L, Boissier M-C. Les anticorps monoclonaux dans les maladies immunes inflammatoires chroniques. *médecine/sciences*. déc 2009;25(12):1108-12.
19. Lagrange F. Conseil et éducation pour un patient souffrant de polyarthrite rhumatoïde. *Pharm Hosp Clin*. juin 2011;46(2):123-33.
20. David C, Boinet T. Adapter et expliquer les traitements de la polyarthrite rhumatoïde. *Actual Pharm*. avr 2018;57(575):14-7.
21. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. juin 2017;76(6):960-77.
22. Gastaldi R, Baillet A, Gaudin P. Stratégie de prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde : traitement précoce et traitement ciblé. *Rev Rhum Monogr*. sept 2017;84(4):377-81.
23. Smith JA. Update on Ankylosing Spondylitis: Current Concepts in Pathogenesis. *Curr Allergy Asthma Rep*. janv 2015;15(1):489.
24. Raychaudhuri SP, Deodhar A. The classification and diagnostic criteria of ankylosing spondylitis. *J Autoimmun*. févr 2014;48-49:128-33.
25. Kroon F, Landewé R, Dougados M, van der Heijde D. Continuous NSAID use reverts the effects of inflammation on radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. oct 2012;71(10):1623-9.
26. Van den Bosch F, Coates L. Clinical management of psoriatic arthritis. *The Lancet*. juin 2018;391(10136):2285-94.
27. Klotz C, Dhooge M, Oudjit A, Barret M, Beuvon F, Chaussade S, et al. Prise en charge de la maladie de Crohn. *Presse Médicale*. avr 2015;44(4):411-7.
28. A. Meyer, X. Treton. Rectocolite hémorragique. *EMC - AKOS (Traité de Médecine)* 2017;12(4):1-8.
29. Cantini F, Goletti D. Biologics and Tuberculosis Risk: The Rise and Fall of an Old Disease and Its New Resurgence. *J Rheumatol Suppl*. 1 mai 2014;91:1-3.
30. Subesinghe S, Rutherford AI, Byng-Maddick R, Leanne Hyrich K, Benjamin Galloway J. Recurrent serious infections in patients with rheumatoid arthritis-results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology*. 1 avr 2018;57(4):651-5.

31. Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell LJ, MacDonald JK, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. Cochrane Musculoskeletal Group, éditeur. Cochrane Database Syst Rev. 16 févr 2011;16(2):CD008794.
32. HAS - Haute Autorité de Santé. Actes et prestations sur la polyarthrite rhumatoïde évolutive grave [Internet]. 2015. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_664454/fr/ald-n-22-polyarthrite-rhumatoide-evolutive-grave
33. Pham T, Bachelez H, Berthelot J-M, Blacher J, Bouhnik Y, Claudepierre P, et al. TNF alpha antagonist therapy and safety monitoring. Joint Bone Spine. mai 2011;78(Suppl 1):15-185.
34. Ministère des Solidarités et de la Santé. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2018 [Internet]. 2018. Disponible sur: <http://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/vaccination/calendrier-vaccinal>
35. HCSP - Haut Conseil de la Santé Publique. Vaccination des personnes immunodéprimés ou aspléniques - Recommandations [Internet]. 2014. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=504>
36. Briet J, Sidot C, Fillion A, Grangeasse L. Faire le point sur les vaccinations avant la mise en route d'une biothérapie : élaboration d'un tableau synthétique des vaccinations pour les patients sous immunosuppresseurs. Pharm Hosp Clin. juill 2018;53(3):209-12.
37. Cheifetz AS, Gianotti R, Lubert R, Gibson PR. Complementary and Alternative Medicines Used by Patients With Inflammatory Bowel Diseases. Gastroenterology. janv 2017;152(2):415-429.e15.
38. Núñez M, Núñez E, Yoldi C, Quintó L, Hernández MV, Muñoz-Gómez J. Health-related quality of life in rheumatoid arthritis: therapeutic education plus pharmacological treatment versus pharmacological treatment only. Rheumatol Int. juin 2006;26(8):752-7.
39. Musumeci G. Effects of exercise on physical limitations and fatigue in rheumatic diseases. World J Orthop. nov 2015;6(10):762-9.
40. Verstappen SMM, King Y, Watson KD, Symmons DPM, Hyrich KL, BSRBR Control Centre Consortium, BSR Biologics Register. Anti-TNF therapies and pregnancy: outcome of 130 pregnancies in the British Society for Rheumatology Biologics Register. Ann Rheum Dis. 1 mai 2011;70(5):823-6.
41. Goëb V, Ardizzone M, Arnaud L, Avouac J, Baillet A, Belot A, et al. Conseils d'utilisation des traitements anti-TNF et recommandations nationales de bonne pratique labellisées par la Haute Autorité de santé française. Rev Rhum. oct 2013;80(5):459-66.
42. Pham T, Bachelez H, Berthelot J-M, Blacher J, Claudepierre P, Constantin A, et al. Abatacept therapy and safety management. Joint Bone Spine. mars 2012;79:3-84.
43. CRI - Club Rhumatismes et Inflammations. Fiche pratique - Prise en charge pratique des patients sous rituximab : conduite à tenir en cas de grossesse [Internet]. 2016. Disponible sur: <http://www.cri-net.com/fiches-pratiques-et-eSessions/dernieres-mises-a-jour/prise-en-charge-pratique-des-patients-sous-rituximab>

44. CRI - Club Rhumatismes et Inflammations. Fiche pratique - Prise en charge pratique des patients sous tocilizumab : conduite à tenir en cas de grossesse [Internet]. 2016. Disponible sur: <http://www.cri-net.com/fiches-pratiques-et-eSessions/dernieres-mises-a-jour/prise-en-charge-pratique-des-patients-sous-tocilizumab>
45. CRAT - Centre de Référence sur les Agents Tératogènes [Internet]. Disponible sur: <https://www.lecrat.fr/medicament.php>
46. Østensen M. Safety issues of biologics in pregnant patients with rheumatic diseases: Biologics and corticosteroids. *Ann N Y Acad Sci.* mai 2014;1317(1):32-8.
47. Saougou I, Markatseli TE, Papagoras C, Kaltsonoudis E, Voulgari PV, Drosos AA. Fertility in male patients with seronegative spondyloarthropathies treated with infliximab. *Joint Bone Spine.* janv 2013;80(1):34-7.
48. Villiger PM, Caliezi G, Cottin V, Forger F, Senn A, Ostensen M. Effects of TNF antagonists on sperm characteristics in patients with spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 1 oct 2010;69(10):1842-4.
49. Younis S, Rimar D, Slobodin G, Boulman N, Rozenbaum M, Rosner I. Effect of infliximab on male fertility: Comment on the article “Fertility in male patients with seronegative spondyloarthropathies treated with infliximab” by Saougou et al., *Joint Bone Spine* 2013;80, 34–37. *Joint Bone Spine.* janv 2014;81(1):102-3.
50. Montagna GL, Malesci D, Buono R, Valentini G. Asthenoazoospermia in patients receiving anti-tumour necrosis factor a agents. *Ann Rheum Dis.* 22 avr 2005;64:1667.
51. Pierreisnard A, Issa N, Barnetche T, Richez C, Schaeffer T. Méta-analyse sur l'efficacité clinique et radiographique des biothérapies dans la polyarthrite rhumatoïde chez des patients naïfs ou en réponse inadéquate au méthotrexate. *Rev Rhum.* juill 2013;80(4):337-44.
52. Durez P. Switching of biologics in RA patients who do not respond to the first biologic. *Joint Bone Spine.* juill 2018;85(4):395-7.
53. Gottenberg J-E, Brocq O, Perdriger A, Lassoued S, Berthelot J-M, Wendling D, et al. Non-TNF-Targeted Biologic vs a Second Anti-TNF Drug to Treat Rheumatoid Arthritis in Patients With Insufficient Response to a First Anti-TNF Drug: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 20 sept 2016;316(11):1172-80.
54. ANSM - Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Rapport - Etat des lieux sur les médicaments biosimilaires [Internet]. 2016. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-biosimilaires/Les-medicaments-biosimilaires/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-biosimilaires/Les-medicaments-biosimilaires/(offset)/0)
55. HAS - Haute Autorité de Santé. Bon usage du médicament - Les médicaments biosimilaires [Internet]. 2017. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2807411/fr/les-medicaments-biosimilaires
56. Code de la santé publique. Article R5121-28 [Internet]. 2011. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006914751&dateTexte=&categorieLien=cid>

57. EMA - European Medicines Agency. Biosimilars in the EU, Information guide for healthcare professionals [Internet]. 2017. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/general/general_content_001832.jsp&mid=WC0b01ac0580bb8fda
58. Carbonnel F. Apport des biosimilaires et des nouvelles biothérapies dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. POSTU 2016 - Paris. 2016;315-22.
59. HAS - Haute Autorité de Santé. Feuille de route - Evaluation médico-économique des biothérapies dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde [Internet]. 2015. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2580906/fr/evaluation-medico-economique-des-biotherapies-dans-la-prise-en-charge-de-la-polyarthrite-rhumatoide
60. QuintilesIMS. The Impact of Biosimilar Competition in Europe [Internet]. 2017. Disponible sur: https://ec.europa.eu/growth/content/impact-biosimilar-competition-price-volume-and-market-share-update-2017-0_en
61. Kurki P, van Aerts L, Wolff-Holz E, Giezen T, Skibeli V, Weise M. Interchangeability of Biosimilars: A European Perspective. *BioDrugs*. avr 2017;31(2):83-91.
62. Jørgensen KK, Olsen IC, Goll GL, Lorentzen M, Bolstad N, Haavardsholm EA, et al. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *The Lancet*. juin 2017;389(10086):2304-16.
63. Veselý R, Richardson P. The switch to infliximab biosimilars. *The Lancet*. juin 2017;389(10086):2266-8.
64. Castañeda-Hernández G, Szekanecz Z, Mysler E, Azevedo VF, Guzman R, Gutierrez M, et al. Biopharmaceuticals for rheumatic diseases in Latin America, Europe, Russia, and India: Innovators, biosimilars, and intended copies. *Joint Bone Spine*. déc 2014;81(6):471-7.
65. Roche A. Que pensent les patients de l'interchangeabilité d'un médicament biologique vers un biosimilaire? Enquête auprès de patients chroniques traités par infliximab. [Faculté de pharmacie de Grenoble]: Université Grenoble Alpes; 2017.
66. AFA Crohn RCH. Fiche traitement n°13 - Les biosimilaires [Internet]. 2016. Disponible sur: <https://www.afa.asso.fr/article/maladie-de-crohn-rch/traitements/les-biosimilaires-en-questions.html>
67. LOI n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires [Internet]. 2009-879 juill 21, 2009. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000020879475&cat](https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000020879475&categorieLien=id)
[egorieLien=id](https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000020879475&cat)
68. Rat A-C, Fautrel B, Flipon E, Gossec L, Marguerie L, Nataf H, et al. Facteurs associés à la connaissance générale et à celle des éléments de sécurité des patients sous biothérapie pour un rhumatisme inflammatoire : étude de 677 patients. *Rev Rhum*. janv 2018;85(1):39-44.

69. Maignant S, Pélatan C, Breton E, Cagnard B, Chaillou E, Giniès J-L, et al. Connaissances des adolescents atteints de maladie inflammatoire chronique intestinale : résultats d'une enquête transversale multicentrique. *Arch Pédiatrie*. mai 2015;22(5):468-75.
70. Moreau J. L'éducation thérapeutique dans les MICI. *POSTU 2016 - Paris*. 2016;299-307.
71. Waters BM, Jensen L, Fedorak RN. Effects of Formal Education for Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Randomized Controlled Trial. *Can J Gastroenterol*. 2005;19(4):235-44.
72. Perdriger A, Pouplin S, Dartois A, Beauvais C. Objectifs et besoins éducatifs des patients atteints de rhumatismes inflammatoires chroniques. *Rev Rhum Monogr*. juin 2013;80(3):152-6.
73. Piperno M, Pfeffer L, Donjon A, Ouagne V, Picard A, Tebib J, et al. Efficiency of an education program on the safety knowledge and skills of patients with rheumatoid arthritis treated by biologics. *Joint Bone Spine*. mars 2016;83(2):233-4.
74. Abourazzak F, El Mansouri L, Huchet D, Lozac'hmeur R, Hajjaj-Hassouni N, Ingels A, et al. Long-term effects of therapeutic education for patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. déc 2009;76(6):648-53.
75. Mayoux-Benhamou A, Quintrec J-SG-L, Ravaud P, Dernis E, Zerkak D, Roy C, et al. Influence of patient education on exercise compliance in rheumatoid arthritis: a prospective 12-month randomized controlled trial. *J Rheumatol*. 2008;35(2):216-23.
76. Journal Officiel de la République Française. Décret n° 2019-489 du 21 mai 2019 relatif aux pharmacies à usage intérieur. mai 23, 2019.
77. Journal Officiel de la République Française. Arrêté du 4 mai 2012 portant approbation de la convention nationale organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance maladie [Internet]. 2012. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000025804248>
78. Michel P, Minodier C, Lathelize M, Moty-Monnereau C, Domecq S, Chaleix M, et al. Les événements indésirables graves associés aux soins observés dans les établissements de santé. Résultats des enquêtes nationales menées en 2009 et 2004. *Dossiers Solidarité et Santé de la DREES*. N° 17. [Internet]. 2010. Disponible sur: <http://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/article201017.pdf>
79. ANSM - Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Rapport - Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux , synthèse et surveillance. [Internet]. 2014. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Actualisation-du-rapport-sur-les-anticoagulants-en-France-Etat-des-lieux-en-2014-et-recommandations-de-surveillance-Point-d-information>
80. Leguelinel-Blache G, Dubois F, Bouvet S, Roux-Marson C, Arnaud F, Castelli C, et al. Improving Patient's Primary Medication Adherence: The Value of Pharmaceutical Counseling. *Medicine (Baltimore)*. oct 2015;94(41):e1805.
81. CRIP - Cercle de réflexion de l'industrie pharmaceutique, IMS Health. Améliorer l'observance - Traiter mieux et moins cher [Internet]. 2014. Disponible sur:

<http://lecrip.org/2014/11/12/ameliorer-lobservance-traiter-mieux-et-moins-cher-etude-ims-health-crip/>

82. Journal Officiel de la République Française. Arrêté du 24 juin 2016 portant approbation des avenants 8 et 9 à la convention nationale du 4 mai 2012, organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance maladie [Internet]. 2016. Disponible sur:
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000032788512&categorieLien=id>
83. Journal Officiel de la République Française. Arrêté du 28 novembre 2014 portant approbation des avenants nos 3, 4 et 5 à la convention nationale du 4 mai 2012 organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance maladie [Internet]. 2014. Disponible sur:
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000029827283>
84. Journal Officiel de la République Française. Arrêté du 9 mars 2018 portant approbation de l'avenant 12 à la convention nationale du 4 mai 2012, organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance maladie [Internet]. 2018. Disponible sur:
<https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2018/3/9/SSAS1803603A/jo/texte>
85. Assurane Maladie. L'accompagnement pharmaceutique. Un patient chronique mieux pris en charge. [Internet]. 2018. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/pharmacien/exercice-professionnel/services-patients/accompagnement-patients-chroniques>
86. Mongaret C, Lepage C, Aubert L, Lestrille A, Slimano F. Quel bilan à deux ans de la mise en place de l'accompagnement des patients traités par anti-vitamines K ? Le point de vue du pharmacien d'officine. *Ann Pharm Fr.* mars 2018;76(2):114-21.
87. Ni W, Colayco D, Hashimoto J, Komoto K, Gowda C, Wearda B, et al. Impact of a Pharmacy-Based Transitional Care Program on Hospital Readmissions. *Am J Manag Care.* mars 2017;23(3):170-6.
88. Laugueux A, Legendre P, Fetique L, Bellay R, Menard P, Harry M, et al. Consultations pharmaceutiques chez des patients traités par chimiothérapie orale. *J Pharm Clin.* 2016;35(3):140-5.
89. Garcia Santos P, Bernard L, Bedhomme S, Blum S, Gravelin M, Leonce MF, et al. L'entretien pharmaceutique pour le patient diabétique de type 2 : élaboration d'une fiche de suivi. *Ann Pharm Fr.* sept 2017;75(5):385-97.
90. Chevalier BAM, Watson BM, Barras MA, Cottrell WN. Hospital pharmacists' perceptions of medication counseling: A focus group study. *Res Soc Adm Pharm.* sept 2016;12(5):756-71.
91. Laba T-L, Lehnbohm E, Brien J, Jan S. Understanding if, how and why non-adherent decisions are made in an Australian community sample: A key to sustaining medication adherence in chronic disease? *Res Soc Adm Pharm.* mars 2015;11(2):154-62.
92. Betegnien A-L, Lehmann A, Baudrant M, Roustit M, Bedouch P, Grange L, et al. Adhésion aux biothérapies dans les rhumatismes inflammatoires : identifier les leviers pour mieux accompagner le patient. *Rev Rhum.* déc 2014;81(6):472-7.

93. Roos J, Gaudin P, Allenet B, Pascal C, François P, Calop J, et al. Biothérapies en rhumatologie : évaluation de la satisfaction des patients. *J Pharm Clin.* 1 oct 2004;23(4):209-17.
94. Gossec L, Fautrel B, Flipon E, d'André FL, Marguerie L, Nataf H, et al. Safety of biologics: elaboration and validation of a questionnaire assessing patients' self-care safety skills: the BioSecure questionnaire. An initiative of the French Rheumatology Society Therapeutic Education section. *Joint Bone Spine.* oct 2013;80(5):471-6.
95. Phipps E, Turkel M, Mackenzie ER, Urrea C. He Thought the "Lady in the Door" Was the "Lady in the Window": A Qualitative Study of Patient Identification Practices. *Jt Comm J Qual Patient Saf.* mars 2012;38(3):127-34.
96. ANDAR : Association Nationale de Défense contre l'Arthrite Rhumatoïde. Fiches médicaments [Internet]. Disponible sur: <http://www.polyarthrite-andar.com/Docs>
97. AFA Crohn RCH. Fiche Traitement n°8 - Rémicade, Inflectra, Remsima [Internet]. Disponible sur: <https://www.afa.asso.fr/article/maladie-de-crohn-rch/traitements/remicade-inflectra-remsima.html>
98. Sibilía J. Pourquoi les femmes font-elles plus de maladies auto-immunes ? 3ème RIIP, Paris, 21-23 mars 2013 [Internet]. Disponible sur: <http://www.cri-net.com/ckfinder/userfiles/files/journees-scientifiques/2013/J-SIBILIA-Sexe-et-immunite-selection-RIIP-210313.pdf>
99. Combe B. La polyarthrite rhumatoïde des hommes. *J AFP Assoc Fr Polyarthrites* [Internet]. oct 2006; Disponible sur: http://www.rhumatologie.asso.fr/04-Rhumatismes/stop-rhumatismes/pdf-upload/GP_polyarthrite_rhumatoide_4.pdf
100. Raychaudhuri SP, Wilken R, Sukhov AC, Raychaudhuri SK, Maverakis E. Management of psoriatic arthritis: Early diagnosis, monitoring of disease severity and cutting edge therapies. *J Autoimmun.* janv 2017;76:21-37.
101. Seirafi M, Bouhnik Y. Grossesse et MICI. *POSTU Paris.* 2012;1-8.
102. France Assos Santé - Polyarthrite et maladie de Crohn : pourquoi un salon commun - 12 octobre 2017 [Internet]. Disponible sur: <https://www.france-assos-sante.org/2017/10/12/polyarthrite-maladie-de-crohn-pourquoi-un-salon-commun/>
103. Gremeaux V, Coudeyre E. The Internet and the therapeutic education of patients: A systematic review of the literature. *Ann Phys Rehabil Med.* déc 2010;53(10):669-92.
104. Keegan D, McDermott E, Byrne K, Moloney D, Doherty GA, Mulcahy HE. Development, validation and clinical assessment of a short questionnaire to assess disease-related knowledge in inflammatory bowel disease patients. *Scand J Gastroenterol.* févr 2013;48(2):183-8.
105. Fishman LN, Mitchell PD, Lakin PR, Masciarelli L, Flier SN. Are Expectations Too High for Transitioning Adolescents With Inflammatory Bowel Disease? Examining Adult Medication Knowledge and Self-Management Skills: *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* nov 2016;63(5):494-9.

106. Bonnet-Zamponi D, d'Araïlh L, Konrat C, Delpierre S, Lieberherr D, Lemaire A, et al. Drug-Related Readmissions to Medical Units of Older Adults Discharged from Acute Geriatric Units: Results of the Optimization of Medication in AGEd Multicenter Randomized Controlled Trial. *J Am Geriatr Soc.* janv 2013;61(1):113-21.
107. Park DC, Hertzog C, Leventhal H, Morrell RW, Leventhal E, Birchmore D, et al. Medication Adherence in Rheumatoid Arthritis Patients: Older Is Wiser. *J Am Geriatr Soc.* févr 1999;47(2):172-83.
108. Braun J, Kudrin A. Switching to biosimilar infliximab (CT-P13): Evidence of clinical safety, effectiveness and impact on public health. *Biologicals.* juill 2016;44(4):257-66.
109. Avouac J, Moltó A, Abitbol V, Etcheto A, Salcion A, Gutermann L, et al. Systematic switch from innovator infliximab to biosimilar infliximab in inflammatory chronic diseases in daily clinical practice: The experience of Cochin University Hospital, Paris, France. *Semin Arthritis Rheum.* avr 2018;47(5):741-8.
110. Gisbert JP, Chaparro M. Switching from an originator anti-TNF to a biosimilar in patients with inflammatory bowel disease: Can it be recommended? A systematic review. *Gastroenterol Hepatol.* juin 2018;41(6):389-405.
111. Scherlinger M, Germain V, Labadie C, Barnetche T, Truchetet M-E, Bannwarth B, et al. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 in real-life: The weight of patient acceptance. *Joint Bone Spine.* oct 2018;85(5):561-7.
112. HAS (Haute Autorité de Santé) - Synthèse d'avis de la commission de la transparence - Orenzia 125 mg (abatacept), non anti-TNF par voie sous-cutanée - Décembre 2013 [Internet]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1714253/en/orenzia
113. Alten R, Kaine J, Keystone E, Nash P, Delaet I, Genovese MC. Long-Term Safety of Subcutaneous Abatacept in Rheumatoid Arthritis: Integrated Analysis of Clinical Trial Data Representing More Than Four Years of Treatment: Long-Term Safety of Subcutaneous Abatacept. *Arthritis Rheumatol.* août 2014;66(8):1987-97.
114. Li X, Roy A, Murthy B. Population Pharmacokinetics and Exposure-Response Relationship of Intravenous and Subcutaneous Abatacept in Patients With Rheumatoid Arthritis. *J Clin Pharmacol.* févr 2019;59(2):245-57.
115. Genovese MC, Covarrubias A, Leon G, Mysler E, Keiserman M, Valente R, et al. Subcutaneous abatacept versus intravenous abatacept: A phase IIIb noninferiority study in patients with an inadequate response to methotrexate: Subcutaneous Abatacept Versus Intravenous Abatacept. *Arthritis Rheum.* oct 2011;63(10):2854-64.
116. Ministère des affaires sociales et de la santé. Guide d'engagement des intervenants dans les programmes d'ETP [Internet]. 2014. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_d_engagement_intervenants_programmes_ETP.pdf
117. Grange L, Allenet B. Principe et réalisation pratique de l'éducation thérapeutique du patient (ETP). *Rev Rhum Monogr.* juin 2013;80(3):146-51.

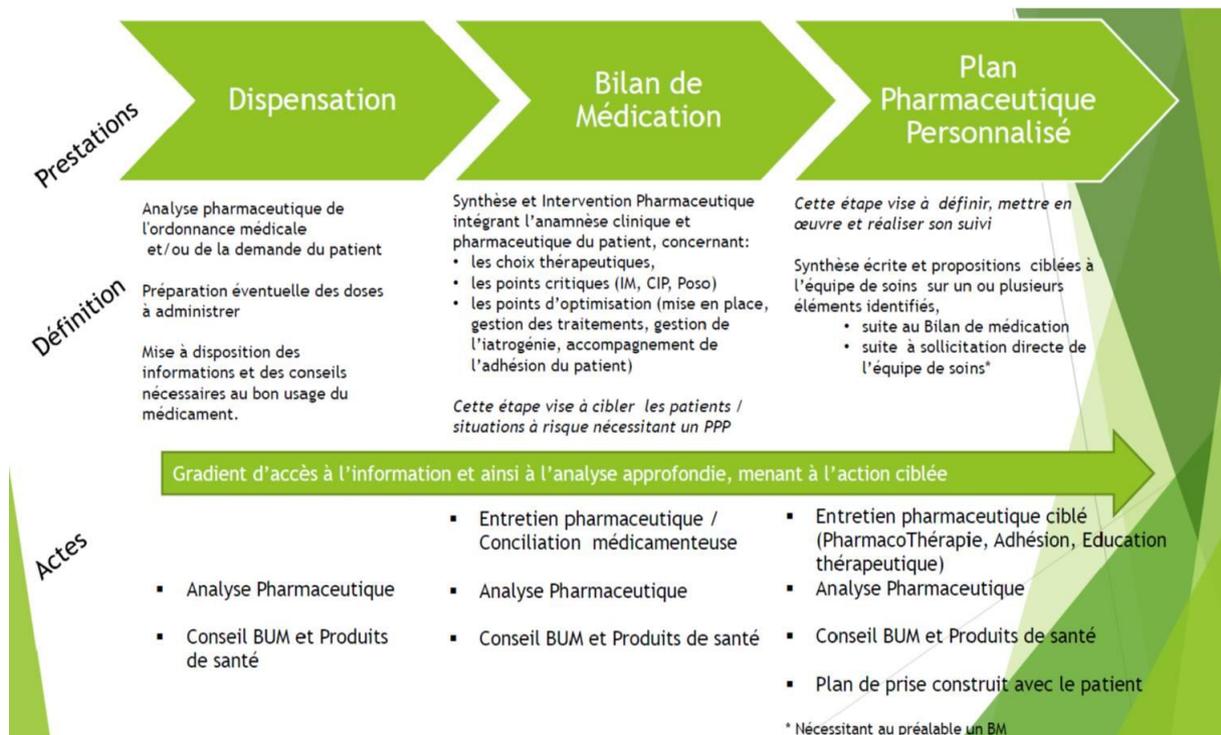
118. HAS (Haute Autorité de Santé) - Interprétariat linguistique dans le domaine de la santé - Octobre 2017 [Internet]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2746031/en/interpretariat-linguistique-dans-le-domaine-de-la-sante
119. LOI n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé (1) - Article 96 [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexteArticle.do?idArticle=JORFARTI000031913456&cidTexte=LEGITEXT000031916187&categorieLien=id>
120. Assurance Maladie - Utiliser une messagerie sécurisée de santé : la garantie d'échanger et de partager en toute confiance dans un cadre légal [Internet]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Medecins_Messagerie_securisee_de_sante.pdf
121. Selinger CP, Lal S, Eaden J, Jones DB, Katelaris P, Chapman G, et al. Better disease specific patient knowledge is associated with greater anxiety in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. juill 2013;7(6):e214-8.
122. Laboratoire Roche - Notice : information de l'utilisateur, Roactemra 162 mg solution injectable en seringue préremplie - 2015 [Internet]. Disponible sur: http://www.roche.fr/content/dam/roche_france/fr_FR/doc/Produits/RoActemra/RoActemra162mg-inj10168059MAJ04-08-15.pdf
123. Mrozovski J-M. Accompagner les patients à l'officine. *Actual Pharm*. mars 2017;56(564):25-8.
124. Ordonnance n° 2016-1729 du 15 décembre 2016 relative aux pharmacies à usage intérieur [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000033616692&categorieLien=id>
125. Ordre National des Pharmaciens. La pharmacie clinique - État des lieux et perspectives d'une discipline en développement. Les cahiers de l'Ordre national des pharmaciens. N°13. [Internet]. 2018. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-cahiers-thematiques/La-pharmacie-clinique>
126. ATIH (Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation). CSARR - Catalogue spécifique des actes de rééducation et réadaptation [Internet]. 2019. Disponible sur: <https://www.atih.sante.fr/csarr-2019>

ANNEXES

Annexe 1 : Modèle de Pharmacie Clinique, SFPC, 2017



Le modèle 2017 de Pharmacie Clinique



Annexe 2 : Questionnaire BioSecure, Société Française de Rhumatologie

QUESTIONNAIRE BIOSECURE
Elaboré par la Société Française de Rhumatologie

Ce questionnaire contient des informations importantes sur vos connaissances de la biothérapie prescrite pour votre rhumatisme. Veuillez répondre aux questions suivantes, même si vous pensez qu'elles ne vous concernent pas en ce moment. Pour chaque question, veuillez cocher la réponse qui correspond le mieux à ce que vous ressentez ou pensez. MERCI.

Questions

1. Quelle est votre biothérapie actuelle ? *Veuillez cocher une seule réponse*

- Enbrel (etanercept)
- Humira (adalimumab)
- Rémicade (infliximab)
- Mabthéra (rituximab)
- Orencia (abatacept)
- RoActemra (tocilizumab)
- Autre
- Je ne sais pas

2. Je peux arrêter ma biothérapie si mon rhumatisme va parfaitement bien (rémission).
Veuillez cocher une seule réponse

- oui non je ne sais pas

3. Les infections sont plus fréquentes sous traitement par biothérapie. *Veuillez cocher une seule réponse.*

- oui non je ne sais pas

4. Parmi les situations suivantes, lesquelles nécessitent des précautions particulières ou des modifications de votre biothérapie :

Veuillez cocher une réponse pour chaque situation.

		Oui	Non	Je ne sais pas
4.1	Boire du lait	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.2	Voyager à l'étranger	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.3	Se faire opérer	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.4	Faire du jogging	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.5	Se faire extraire une dent	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.6	Boire un verre de vin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.7	Manger 'bio'	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.8	Envisager d'avoir un enfant	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

5. Qui dois-je prévenir que je suis sous biothérapie ? *Veillez cocher une réponse pour chaque personne.*

		Oui	Non	Je ne sais pas
5.1	Mon médecin traitant	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.2	Mon employeur	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.3	Mon dentiste	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.4	L'anesthésiste en cas d'intervention chirurgicale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.5	Le responsable de mon cours de gym	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.6	Le maître-nageur de la piscine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.7	Le banquier qui gère mon compte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

6. Sous biothérapie, tous les vaccins sont contre-indiqués. *Veillez cocher une seule réponse.*

vrai faux je ne sais pas

7. Sous biothérapie une femme doit utiliser une contraception efficace. *Veillez cocher une seule réponse.*

vrai faux je ne sais pas

8. *Veillez cocher la bonne réponse pour chaque situation.*

Parmi les situations suivantes, lesquelles nécessitent des précautions particulières ou des modifications de votre biothérapie :

		Oui	Non	Je ne sais pas
8.1	L'apparition d'une fièvre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8.2	Avoir des envies fréquentes d'uriner	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8.3	Se faire une entorse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8.4	L'apparition d'une toux	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8.5	Être essoufflé(e) sans raison	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8.6	Être constipé(e)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8.7	Avoir des brûlures en urinant	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8.8	Grossir de 3 kg	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8.9	Maigrir de 1 kg	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Mises en situation

Les biothérapies peuvent être faites en injections sous-cutanées à la maison, ou en perfusions à l'hôpital, c'est pourquoi les situations ci-dessous reprennent ces 2 cas. Merci de répondre en tenant compte de votre cas.

Cas n°1

Françoise a une polyarthrite traitée par biothérapie. Pendant les vacances de Noël, son mari et sa fille ont de la fièvre à 38°5, ils toussent et ont le nez qui coule. Le médecin leur a donné un traitement. Il a dit qu'ils n'avaient pas besoin d'antibiotiques car c'était un virus. Au bout d'une semaine, à son tour Françoise a les mêmes symptômes : toux, fièvre à 38°5, nez qui coule.

Avec laquelle ou lesquelles des décisions de Françoise êtes-vous d'accord ?

		Oui	Non	Je ne sais pas
1	Françoise prend le traitement donné par le médecin à son mari, car il a été efficace sur lui	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	Elle attend un peu avant de contacter le médecin car son mari et sa fille ont guéri en quelques jours	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	Elle fait sa biothérapie car c'est seulement un virus (elle fait son injection en sous-cutané ou sa perfusion prévue)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Cas n° 2

Pierre a un rhumatisme inflammatoire traité par biothérapie. La veille de la biothérapie (perfusion ou injection), il a une grosse bronchite : toux grasse et rocailleuse, fièvre à 38°5. Son médecin lui prescrit un antibiotique qu'il commence le soir même. Il décide de ne pas faire sa biothérapie (il ne fait pas son injection en sous-cutané ou prévient pour annuler sa perfusion prévue).

Laquelle ou lesquelles des affirmations suivantes vous semblent vraies ?

		Vrai	Faux	Je ne sais pas
1	Pierre a eu raison de ne pas faire sa biothérapie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	Pierre a eu raison de commencer les antibiotiques dès que possible	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	Lorsque Pierre aura à nouveau une bronchite, il saura quel antibiotique il pourra prendre si son médecin n'est pas disponible	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	Maintenant qu'il a commencé son antibiotique, Pierre va pouvoir faire sa biothérapie le lendemain	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	Pierre a eu raison d'appeler son médecin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Cas n° 3

Christine est partie en vacances avec sa famille cet été. Pendant le séjour, elle s'est bien reposée et son rhumatisme ne la fait plus souffrir. Elle n'a pris que quelques jours ses anti-inflammatoires et finalement elle décide de ne pas continuer sa biothérapie (injection en sous-cutané ou perfusion).

A son retour, une de ses amies lui demande : « pourquoi devrais-tu reprendre ta biothérapie puisque tu n'as plus mal ? »

Avec laquelle ou lesquelles des réponses suivantes de Christine êtes-vous d'accord ?

		Oui	Non	Je ne sais pas
1	Je vais reprendre ma biothérapie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

2	Si mon rhumatisme ne m'a pas fait souffrir pendant 3 semaines, c'est qu'il est probablement guéri	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
---	---	--------------------------	--------------------------	--------------------------

Cas n°4

En octobre, Aline, 53 ans, a entendu que le vaccin contre la grippe était arrivé. Elle est sous biothérapie depuis 6 mois. Elle hésite à se faire vacciner.

Avec laquelle ou lesquelles des affirmations suivantes d'Aline êtes-vous d'accord ?

		Oui	Non	Je ne sais pas
1	Je vais faire mon vaccin.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	Je risque d'avoir une réaction importante au vaccin à cause de la biothérapie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	Le vaccin est contre indiqué à cause de la biothérapie.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	Je vais voir mon médecin pour lui en parler.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Cas n°5

Nicolas est sous biothérapie pour un rhumatisme inflammatoire. Nicolas aime jardiner : il s'est fait une coupure à l'index droit en replantant un rosier.

Avec laquelle ou lesquelles des affirmations suivantes êtes-vous d'accord ?

		Oui	Non	Je ne sais pas
1	Il faut tout de suite nettoyer la plaie, et mettre un pansement.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	La plaie a plus de risque de s'infecter	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	Il faut mettre tout de suite Nicolas sous antibiotique.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	Nicolas peut faire le vaccin contre le tétanos même s'il est sous biothérapie.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Cas n°6

Nadine est sous biothérapie et rencontre un chirurgien pour une intervention de la cataracte. Il lui propose de l'opérer dans 10 jours.

Avec laquelle ou lesquelles des affirmations suivantes êtes-vous d'accord ?

		Oui	Non	Je ne sais pas
1	L'intervention est définitivement contre-indiquée.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	Elle est d'accord pour cette date car autant le faire le plus vite possible	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	Elle refuse cette date car elle doit d'abord discuter d'arrêter sa biothérapie.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	Elle prévient le chirurgien qu'elle est sous biothérapie.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	Elle prévient l'anesthésiste qu'elle est sous biothérapie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

SI VOUS AVEZ UNE BIOTHERAPIE SOUS-CUTANEE merci de répondre aux questions suivantes :

Question 9

Cochez une seule réponse.

Le traitement par biothérapie doit être conservé :

- au réfrigérateur
- au congélateur
- à température ambiante
- je ne sais pas

Cas n°7

Christelle doit faire son injection sous-cutanée de biothérapie. Pour faire son injection :

1. Cochez ci-dessous, l'erreur qui s'est glissée dans ce qu'a fait Christelle.

- elle sort le produit et attend un moment
- elle désinfecte la peau
- elle fait l'injection sur le ventre ou les cuisses
- elle jette l'aiguille usagée à la poubelle.

2. A votre avis, qu'a-t-elle oublié ? *(une seule phrase)*

MERCI D'AVOIR REPONDU à ce questionnaire.

Annexe 3 : Notation du questionnaire BioSecure, Société Française de Rhumatologie

Chaque question est cotée 1 si bonne réponse (indiquée dans la 2^e colonne), 0 sinon.

Numéro de question	Thème de la question	Bonne réponse valant 1 point	Points du patient
1	Quelle est votre biothérapie actuelle ?	Biothérapie juste	
2	Je peux arrêter ma biothérapie si mon rhumatisme va parfaitement bien	non	
3	Les infections sont plus fréquentes sous traitement par biothérapie	oui	
4	4.1. boire du lait	non	
	4.2 voyager à l'étranger	oui	
	4.3 se faire opérer	oui	
	4.4 faire du jogging	non	
	4.5 se faire extraire une dent	oui	
	4.6 boire un verre de vin	non	
	4.7 manger 'bio'	non	
	4.8 envisager d'avoir un enfant	oui	
5	5.1. mon médecin traitant	oui	
	5.2. mon employeur	non	
	5.3. mon dentiste	oui	
	5.4. l'anesthésiste	oui	
	5.5. le responsable de mon cours de gym	non	
	5.6. le maître nageur	non	
	5.7. le banquier	non	
6	Vaccins	faux	
7	Contraception	vrai	
8	8.1. l'apparition d'une fièvre	oui	
	8.2. envies fréquentes d'uriner	oui	
	8.3. une entorse	non	
	8.4 toux	oui	
	8.5 essouffement	oui	
	8.6 constipation	non	
	8.7 brûlures urinaires	oui	
	8.8 grossir	non	
	8.9 maigrir	non	
Cas 1	1. Françoise prend le traitement	non	
	2. Elle attend un peu	non	
	3. Elle fait sa biothérapie	non	
Cas 2	1. Ne pas faire sa biothérapie	vrai	
	2. Commencer les antibiotiques	vrai	
	3. Lorsque Pierre aura à nouveau...	faux	
	4. Maintenant qu'il a commencé...	faux	
	5. Pierre a eu raison d'appeler son médecin	vrai	
Cas 3	1. Je vais reprendre ma biothérapie	oui	
	2. Si mon rhumatisme ne m'a ...	non	
Cas 4	1. Je vais faire mon vaccin	oui	
	2. Je risque d'avoir une réaction	non	
	3. Vaccin contre-indiqué	non	
	4. Je vais voir mon médecin	oui	
Cas 5	1. Il faut tout de suite nettoyer	oui	
	2. La plaie a plus de risque de s'infecter	oui	
	3. Sous antibiotique	non	
	4. Il peut faire le vaccin contre le tétanos	oui	
Cas 6	1. L'intervention est contre-indiquée	non	
	2. Elle est d'accord pour cette date	non	
	3. Elle refuse cette date	oui	
	4. Elle prévient le chirurgien	oui	
	5. Elle prévient l'anesthésiste	oui	
Patient sous biothérapie IV : fin ici		Somme des points	
Total sur 100 : somme x 1.92		Total sur 100	
Patient sous biothérapie SC			
9	Le traitement par biothérapie doit être conservé	réfrigérateur	
Cas 7	7.1 cochez l'erreur	jeter l'aiguille à la poubelle	
	7.2 qu'a-t-elle oublié ?	Se laver les mains	
Patient sous biothérapie SC : fin ici		Somme des points	
Total sur 100 : somme x 1.82		TOTAL sur 100	

Annexe 4 : Guide des EP sur les médicaments biologiques, HIA Laveran

GUIDE DES ENTRETIENS PHARMACEUTIQUES/ MEDICAMENTS BIOLOGIQUES

<input type="checkbox"/> REMSIMA / REMICADE[®] (Infliximab)	<input type="checkbox"/> ROACTEMRA[®] (Tolizumab)	<input type="checkbox"/> ORENCIA[®] (Abatacept)	<input type="checkbox"/> MABTHERA[®] / TRUXIMA[®] (Rituximab)
--	--	--	---

1^{er} EP : Date de l'entretien :/...../..... Service :..... Chambre :.....
 2^{ème} EP : Date de l'entretien :/...../..... Service :..... Chambre :.....

PATIENT	INDICATION POUR LAQUELLE LE MEDICAMENT A ETE PRESCRIT	DATE DE DIAGNOSTIC DE LA MALADIE
Nom :	<input type="checkbox"/> Polyarthrite Rhumatoïde <input type="checkbox"/> MICI <input type="checkbox"/> Spondylarthrite ankylosante <input type="checkbox"/> Psoriasis <input type="checkbox"/> Rhumatisme psoriasique
Prénom :		DATE DE DEBUT DE TRAITEMENT PAR CETTE MOLECULE
Date de Naissance :/...../.....	
Sexe : <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M	
Traitements associés :		
TRAITEMENT (Informations à vérifier avant l'entretien)		
Posologie (au moment de l'entretien) :	1^{er} EP	2^{ème} EP
1 ^{er} EP :	Plaquettes : GR : CB : CRP :	
2 ^{ème} EP :		
IAM	Vaccins vivants (BCG, ROR, Varicelle, Fièvre jaune)	
CONTRE-INDICATIONS	Hypersensibilité Infection aiguë ou chronique Grossesse ou allaitement Insuffisance Cardiaque Sévère	

- Accord du patient : OUI NON
- Le patient a-t-il déjà bénéficié d'un entretien pharmaceutique ? NON OUI → Officine ou Hôpital → Quand ?.....
- S'agit-il d'une Initiation ? NON OUI → Lui a-t-on remis de la documentation ? OUI NON
- Le patient a-t-il déjà eu des informations concernant ce traitement ? NON OUI → Par qui ?

QUESTIONS	1 ^{er} EP*	MEDICAMENTS ET SPECIFICITES	2 ^{ème} EP*
Connaissez-vous le nom de votre médicament? la posologie ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> NA	► Citer le médicament, la posologie.	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> NA
Connaissez-vous le mécanisme d'action du médicament ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> NA	► Les biothérapies ont pour effet d'agir de manière très ciblée contre certaines substances ou cellules impliquées dans le dérèglement des défenses et dans l'inflammation chronique. ► Remicade [®] /Remsima [®] : ciblé sur une catégorie de molécules (le TNF) qui sont particulièrement suractivées dans la PR et les MICI. ► RoActemra [®] : ciblé sur une protéine (la cytokine «IL-6»)	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> NA
Pourriez-vous définir ce qu'est un médicament biologique ? un bio-similaire ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> NA	► Médicament dont le principe actif est produit à partir de cellules vivantes. ► Biosimilaire : même molécule, même dosage et même forme pharmaceutique et même efficacité que le médicament biologique d'origine. Différence : modalités de fabrication	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> NA

QUESTIONS	1 ^{er} EP*	SURVEILLANCE CLINIQUE	2 ^{ème} EP*	
Savez-vous quels sont les effets indésirables qui peuvent survenir ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> NA	Infections Réactions allergiques cutanées Douleurs abdominales, nausées Douleurs articulaires	Douleurs musculaires, fatigue Conjonctivites, irritations oculaires Maux de tête HTA Variation du poids	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> NA
SURVEILLANCE BIOLOGIQUE				
Savez-vous quels sont les paramètres biologiques à surveiller et leur interprétation ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> NA	En systématique : NFS, CRP, ionogramme, bilan hépatique, bilan rénal, Electrophorèse des protéines (Rituximab seulement car chute des IgG) Une fois par an ou selon la clinique : Bilan lipidique, bilan dermatologique, bilan gynécologique, ferritine.		<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> NA
VIE QUOTIDIENNE				
Connaissez-vous les vaccins contre indiqués avec votre traitement ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> NA	Les vaccins vivants atténués : fièvre jaune, BCG, ROR, varicelle, ...		<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> NA
Connaissez-vous les vaccins recommandés durant le traitement ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> NA	<i>Avant l'instauration</i> : VZV, ROR, Hépatite B, Pneumocoque <i>Pendant le traitement, selon le calendrier vaccinal</i> : grippe, dTPca, Papillomavirus (chez la femme de 9 à 20 ans).		<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> NA
Connaissez-vous les alternatives non médicamenteuses ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> NA	Indications rhumatologiques : kinésithérapie, ergothérapie, renforcement musculaire.		<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> NA
Savez-vous que faire en cas de voyage à l'étranger ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> NA	Demander au médecin un compte rendu d'hospitalisation, demander à votre assurance les modalités de rapatriement en cas de problème de santé, un numéro d'urgence dans l'UE le 112.		<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> NA
Savez-vous que faire en cas de désir de grossesse ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> NA	Au cas par cas. En parler avec le médecin.		<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> NA
Savez-vous que faire en cas de fièvre ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> NA	Contactez immédiatement le médecin traitant en lui précisant votre traitement.		<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> NA
Conduite à tenir en cas de chirurgie ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> NA	Lors de la consultation d'anesthésie, préciser votre traitement. Le traitement doit être arrêté avant l'intervention si possible et repris lors du feu vert du chirurgien (attente cicatrisation et absence d'infection).		<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> NA
Conduite à tenir en cas de soins dentaires ?	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> NA	Effectuer les soins dentaires de préférence avant de commencer le traitement. Pour implants, détartrage et caries, il n'est pas nécessaire d'arrêter le traitement. S'il existe un risque infectieux le traitement sera arrêté au cas par cas.		<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> NA
Avez-vous des questions ?				
.....				
Questionnaire de satisfaction de l'entretien pharmaceutique :				
Utilité de l'entretien : <input type="checkbox"/> Très satisfaisant <input type="checkbox"/> Satisfaisant <input type="checkbox"/> Pas satisfaisant → Pourquoi ? :				
Durée de l'entretien : <input type="checkbox"/> Très satisfaisant <input type="checkbox"/> Satisfaisant <input type="checkbox"/> Pas satisfaisant → Proposition :				
Moment choisi pour faire l'entretien : <input type="checkbox"/> Très satisfaisant <input type="checkbox"/> Satisfaisant <input type="checkbox"/> Pas satisfaisant → Quand ? :				

* Acquis (A) et Non Acquis (NA)

La documentation d'information a-t-elle été délivrée au patient : OUI NON

- Appropriation des informations apportées lors de l'entretien pharmaceutique :
 - Totalemment acquis
 - Partiellement acquis (le patient a acquis plus de la moitié des items énoncés au cours de l'entretien)
 - Non acquis (le patient a acquis moins de la moitié des items énoncés lors de l'entretien)
- Commentaires :
- Pharmacie d'officine :

Entretien réalisé par un : Pharmacien Interne Externe PPH

Durée : **Nom et signature** :

Bien connaître MABTHERA® pour mieux vivre son traitement

Les points clés à retenir :

- 1** Signalez à votre médecin toute fièvre supérieure à 38°C ou tout autre signe d'infection (rhume, infection urinaire, plaie infectée, boutons sur la peau). Vos défenses immunitaires étant affaiblies, une infection doit être rapidement traitée pour éviter toute complication.
- 2** Informez votre médecin en cas d'intervention chirurgicale ou dentaire afin d'éviter là aussi les complications infectieuses.
- 3** Informez votre médecin ou pharmacien que vous êtes traité(e) par Mabthera® avant de démarrer un nouveau traitement afin de s'assurer de leur compatibilité.
- 4** N'arrêtez pas brutalement votre traitement par cortisone et ne diminuez pas de vous-même les doses de vos autres traitements "de fond" prescrits par votre médecin contre la polyarthrite rhumatoïde (PR), comme le méthotrexate.
- 5** Mabthera® est un traitement indiqué contre la PR, y compris chez les personnes ayant déjà reçu d'autres traitements (méthotrexate, autres biothérapies...)

Qu'est-ce que Mabthera® ?

Mabthera®, appelé aussi Rituximab, est un médicament utilisé contre la polyarthrite rhumatoïde. Il fait partie des traitements dits "de fond" ou "anti-PR" car son action est ciblée contre les mécanismes de la PR. Il peut être associé à des traitements dits "symptomatiques" (et/ou "de confort") comme les médicaments anti-inflammatoires ou les anti-douleurs. Pour plus d'efficacité, Mabthera® est souvent prescrit avec un autre médicament anti-PR, par exemple le méthotrexate.

Comment agit Mabthera® ?

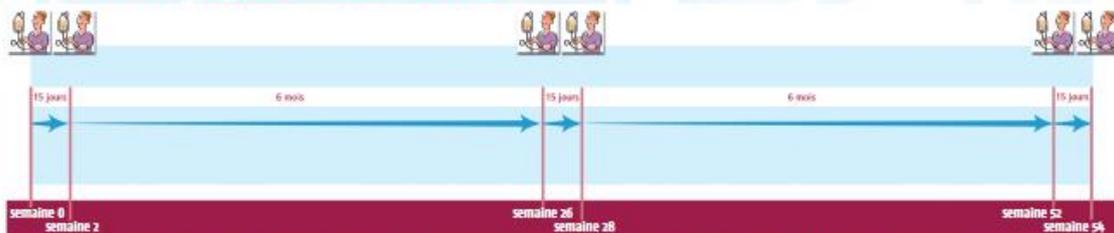
Mabthera® fait partie de la famille des médicaments anti-PR appelée "biothérapie". Les biothérapies ont pour effet d'agir de manière très ciblée contre certaines substances ou cellules impliquées dans le dérèglement des défenses et dans l'inflammation chronique des articulations. L'action de Mabthera® est ciblée sur une catégorie de globules blancs (les lymphocytes B) qui sont particulièrement suractivés dans la PR.

Mabthera® en pratique :

La durée d'action de Mabthera® est très longue, ce qui explique que la prise du traitement ne s'effectue que tous les 6 mois (et parfois plus). Chaque prise correspond en général à deux perfusions espacées de deux semaines (parfois une seule perfusion est suffisante).
Chaque perfusion :

- a lieu à l'hôpital et dure de 3 à 6 heures.
- est accompagnée de cortisone, de paracétamol et d'un médicament anti-allergique pour réduire les risques de réaction aux perfusions.

Cycle des perfusions sur un an (pratique d'usage)*



*Le médecin peut être amené à moduler la dose, cependant, la posologie validée par par l'Autorisation de Mise sur le Marché est de 2 perfusions de 1g à 2 semaines d'intervalle, en association avec du méthotrexate.

Ce document, rédigé par un groupe d'experts, est non exhaustif. Il est édité par l'Association ANDAR, association de malades, qui œuvre pour les personnes atteintes de polyarthrite rhumatoïde. N'hésitez pas à contacter votre médecin ou pharmacien pour toute question complémentaire. Pour plus d'information: consultez les fiches pratiques du Club des Rhumatismes Inflammatoires (CRI) sur le site internet: www.ci-net.com

CARTE DE TRAITEMENT	
A MONTRER AUX PROFESSIONNELS DE SANTÉ	
Nom / name :	I am currently receiving a chronic treatment
Prénom / surname :	(rituximab) that lowers immune defenses
Date :	Signature :
Je signale recevoir un traitement chronique qui diminue les défenses immunitaires : Mabthera® (rituximab).	


 Pour vous procurer d'autres fiches se appelle le



ANDAR
 149, avenue du Maine - 75013 Paris
 andar@polyarthrite-andar.com
 Le site Internet de l'ANDAR : www.polyarthrite-andar.org
 Un forum de discussion : www.pafiro.rhodelap.fr

Bien connaître **MABTHERA®**
pour mieux vivre son traitement

Bien connaître **MABTHERA®**
pour mieux vivre son traitement

Bien connaître **MABTHERA®**
pour mieux vivre son traitement

ANDAR
149, avenue du Maine - 75014 Paris
andar@polyarthrite-andar.com
Un site Internet certifié HON : www.polyarthrite-andar.org
Un forum de discussion : www.parlonsdelapr.fr



Pour vous procurer d'autres fiches appelez le

N° Vert 0 800 001 159

APPEL GRATUIT DEPUIS UN POSTE FIXE

téléchargez les fiches sur le site :
www.polyarthrite-andar.org

Réponses aux questions les plus fréquentes

Comment m'organiser si je dois subir une opération ?

Informez votre médecin si vous devez vous faire opérer car Mabthera® diminue vos défenses immunitaires et augmente le risque d'infection, il faudra peut-être décaler votre intervention. En général, il est recommandé d'envisager l'intervention 6 mois après la dernière perfusion. En cas d'intervention chirurgicale indispensable ou urgente, votre médecin peut mettre en place les mesures adéquates pour qu'elle se déroule dans les meilleures conditions. Dans tous les cas, la reprise du traitement sera envisagée après la cicatrisation complète de la plaie.

Puis-je me faire soigner les dents ?

Le traitement habituel d'une carie ne demande pas de précaution particulière et est possible pendant votre traitement par Mabthera®. Pour un détartrage, une extraction ou la pose d'un implant, votre dentiste peut vous prescrire un traitement préventif par antibiotique. Pour les opérations dentaires plus lourdes (chirurgie), il est préférable de le prévoir au moins 4 à 6 mois après la dernière perfusion.

Puis-je me faire vacciner contre la grippe ?

Oui, les vaccins contre la grippe (tous les ans) ou contre le pneumocoque (tous les 3 à 5 ans), ainsi que la plupart des vaccins sont recommandés lorsque les défenses immunitaires sont diminuées. Les vaccins à éviter, lorsque l'on prend Mabthera® sont les vaccins « vivants atténués » tels que le vaccin contre la fièvre jaune, contre la tuberculose (BCG), contre la rougeole (ROR), contre la varicelle, contre la poliomyélite (par voie orale) et contre la gastroentérite.

Grossesse et allaitement :

Comme pour beaucoup d'autres médicaments, par mesure de prudence, il est déconseillé d'avoir un enfant pendant le traitement (que vous soyez une femme ou un homme). Utilisez des moyens contraceptifs efficaces pendant la durée du traitement. Si vous désirez avoir un enfant, parlez-en à votre médecin. Un délai minimum de 6 mois après la dernière perfusion doit être respecté avant d'arrêter toute contraception. D'autre part, certains médicaments prescrits contre la PR, comme le méthotrexate ou les anti-inflammatoires, ne sont pas toujours compatibles avec une grossesse. Par prudence, il est aussi déconseillé d'allaiter votre enfant pendant le traitement.

Vais-je être malade pendant le traitement ?

Mabthera® a pour effet de diminuer vos défenses immunitaires et vous expose à un risque accru d'infection. Respectez les règles d'hygiène courante et signalez rapidement à votre médecin tout signe d'infection (fièvre de plus de 38°C, toux, diarrhée). Il pourra alors évaluer s'il faut faire des examens complémentaires et si un traitement antibiotique est nécessaire.

Quand va-t-on savoir si le traitement est efficace ?

L'efficacité peut prendre plusieurs semaines avant de se manifester, le maximum est attendu à partir du quatrième mois. Dans l'attente des premiers effets bénéfiques, maintenez le dialogue avec votre médecin. Il peut vous prescrire un traitement anti-douleur adapté en attendant l'effet maximum du traitement. Cependant, la cortisone reçue lors des perfusions permet souvent une amélioration temporaire.

Pourra-t-on un jour arrêter le traitement ?

Comme pour tous les traitements de fond, Mabthera® doit être continué même lorsque les signes de la maladie ont disparu. S'il est efficace et bien toléré, il doit être poursuivi.

Que faire en cas de rhume ? De mal de ventre ou de mal de tête ?

Pas de panique, tout le monde peut avoir une indigestion ou un mal de tête à certains moments de l'année. Par contre, signalez à votre médecin tout signe anormal qui dure plus d'une journée, d'autant plus si vous avez de la fièvre. Un traitement adapté sera prescrit par votre médecin selon le cas, par exemple un antibiotique.

Puis-je aller voir des amis dont l'enfant est malade ?

L'un des buts du traitement est de mener une vie la plus normale possible et de ne pas s'exclure de la vie sociale, même avec des personnes malades. Évitez peut-être d'embrasser une personne malade, ce qui peut tout à fait se comprendre, que l'on prenne ou pas un traitement tel que Mabthera®.

Mon apparence physique va-t-elle changer ?

Le traitement n'aura aucun impact sur votre physique, ou sur votre poids et n'entraînera pas de perte de cheveux.

Puis-je consommer de l'alcool ?

Oui, vous pouvez consommer de l'alcool tout en respectant les conseils de modération habituels.

Puis-je voyager pendant mon traitement ?

Si votre médecin ne s'y oppose pas, vous pouvez voyager y compris à l'étranger. Pensez à prendre avec vous vos ordonnances, une quantité suffisante de médicaments, ainsi qu'une trousse de secours contenant de quoi désinfecter d'éventuelles blessures. Organisez votre séjour en dehors des jours où sont programmées vos séances de perfusion. Cependant, il est formellement contre-indiqué de se faire vacciner contre la fièvre jaune, obligatoire pour se rendre dans certains pays, et la tuberculose (BCG), ce qui peut limiter les destinations de voyage. Renseignez-vous auprès de votre médecin avant votre départ (au moins 7 mois avant) pour avoir le temps de programmer les vaccinations. Enfin, pensez à renforcer les règles d'hygiène dans les pays peu développés (éviter les aliments crus, se laver les mains, préférer l'eau en bouteille...) pour diminuer les risques d'infection.

Est-ce que je peux conduire pendant mon traitement ?

Sauf contre-indication de votre médecin, la conduite de votre véhicule est possible. Le médicament n'entraîne pas de troubles de la concentration et n'affecte pas l'aptitude à la conduite. Seuls les médicaments anti-allergiques associés à la perfusion peuvent provoquer une somnolence. C'est pourquoi, il est recommandé que quelqu'un vienne vous chercher à l'hôpital après chaque perfusion au cas où vous seriez fatigué(e).

Puis-je m'exposer au soleil ?

L'exposition au soleil n'est pas contre-indiquée, il vous suffit d'appliquer les règles de protection qui s'adressent à tout le monde.

L'Andar remercie les docteurs Laure Gosset, Laurent Grange et Thao Pham pour leur participation bénévole à la rédaction de cette notice.



Rédaction et coordination : Emmanuelle / Conception graphique : Christian Scheibling / Illustration : Laure Scheibling / Impression : H&A, mai 2011

Bien connaître ORENCIA® pour mieux vivre son traitement

Les points clés à retenir :

- 1** Signalez à votre médecin toute fièvre supérieure à 38°C ou tout autre signe d'infection (rhume, infection urinaire, plaie infectée, boutons sur la peau). Vos défenses immunitaires étant affaiblies, une infection doit être rapidement traitée pour éviter toute complication.
- 2** Informez votre médecin en cas d'intervention chirurgicale ou dentaire afin d'éviter là aussi les complications infectieuses.
- 3** Informez votre médecin ou pharmacien que vous êtes traité(e) par Orencia® avant de démarrer un nouveau traitement afin de s'assurer de leur compatibilité.
- 4** N'arrêtez pas brutalement votre traitement par cortisone et ne diminuez pas de vous-même les doses de vos autres traitements "de fond" prescrits par votre médecin contre la polyarthrite rhumatoïde (PR), comme le méthotrexate.
- 5** Orencia® est un traitement indiqué contre la PR, y compris chez les personnes ayant déjà reçu d'autres traitements (méthotrexate, autres biothérapies...)

Qu'est-ce que Orencia® ?

Orencia®, appelé aussi Abatacept, est un médicament utilisé contre la polyarthrite rhumatoïde. Il fait partie des traitements dits « de fond » ou « anti-PR » car son action est ciblée contre les mécanismes de la PR. Il peut être associé à des traitements dits « symptomatiques » (et/ou « de confort ») comme les médicaments anti-inflammatoires ou les anti-douleurs. Pour plus d'efficacité, Orencia® est souvent prescrit avec un autre médicament anti-PR, par exemple le méthotrexate.

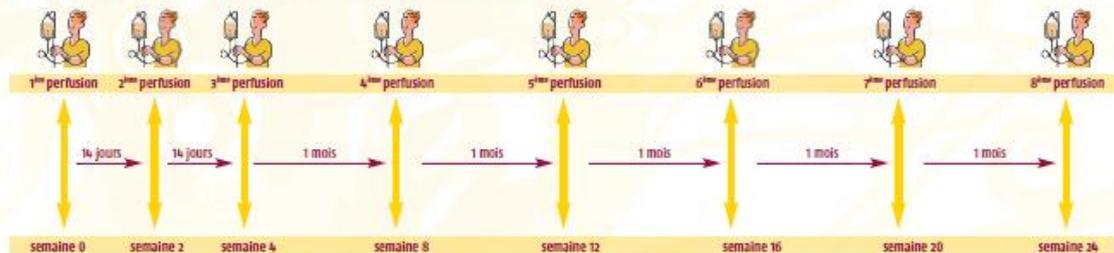
Comment agit Orencia® ?

Orencia® fait partie de la famille des médicaments anti-PR appelée « biothérapie ». Les biothérapies ont pour effet d'agir de manière très ciblée contre certaines substances ou cellules impliquées dans le dérèglement des défenses et dans l'inflammation chronique des articulations. L'action de Orencia® est ciblée sur une catégorie de globules blancs (les lymphocytes T) particulièrement suractivés dans la PR.

Orencia® en pratique :

Le traitement se fait par perfusions qui ont lieu à l'hôpital et durent 30 minutes. Les perfusions sont espacées de 15 jours le premier mois, puis de 4 semaines. Une prise de sang régulière sera nécessaire pour surveiller les effets du médicament sur le foie et les globules blancs.

Cycle des perfusions sur six mois (pratique d'usage)*



*Le médecin peut être amené à moduler la dose, cependant, la posologie validée par l'Autorisation de Mise sur le Marché est pour un adulte atteint de PR de 500 mg pour un poids inférieur à 60 kg, 750 mg entre 60 et 100 kg et 1000 mg au-dessus de 100 kg. Après la première perfusion, Orencia® doit être administré aux semaines 2 et 4, puis toutes les 4 semaines.

Ce document, rédigé par un groupe d'experts, est non exhaustif. Il est édité par l'Association ANDAR, association de malades, qui œuvre pour les personnes atteintes de polyarthrite rhumatoïde. N'hésitez pas à contacter votre médecin ou pharmacien pour toute question complémentaire. Pour plus d'information sur Orencia® : consultez les fiches pratiques du Club des Rhumatismes Inflammatoires sur le site internet : www.cri-net.com

CARTE DE TRAITEMENT	
À MONTRER AUX PROFESSIONNELS DE SANTÉ	
Nom / name :	I am currently receiving a chronic treatment
Prénom / surname :	(abatacept) that lowers immune defenses
Date :	Signature :
Je signale recevoir un traitement chronique qui diminue les défenses immunitaires : Orencia® (abatacept).	

www.pd.lyarthrte-e-an-dar.org
Médicaments les fiches sur le site :
APPRENDRE À VIVRE AVEC UN PR
N° Vert 0 800 001 159
Pour vous procurer d'autres fiches appelez le



149, avenue du Maine - 75014 Paris
andar@polyarthrte-e-an-dar.com
Un site internet : www.polyarthrte-e-an-dar.org
Un forum de discussion : www.pd.lyarthrte-e-an-dar.org

Bien connaître **ORENCIA®**
pour mieux vivre son traitement

Bien connaître **ORENCIA®**
pour mieux vivre son traitement

Bien connaître **ORENCIA®**
pour mieux vivre son traitement

ANDAR
149, avenue du Maine - 75014 Paris
andar@polyarthrite-andar.com
Un site Internet certifié HON : www.polyarthrite-andar.org
Un forum de discussion : www.parlonsdelapr.fr



Pour vous procurer d'autres fiches appelez le

N° Vert 0 800 001 159

APPEL GRATUIT DEPUIS UN POSTE FIXE

téléchargez les fiches sur le site :
www.polyarthrite-andar.org

Réponses aux questions les plus fréquentes

Comment m'organiser si je dois subir une opération ?

Informez votre médecin si vous devez vous faire opérer car Orenicia® diminue vos défenses immunitaires et augmente le risque d'infection, il faudra peut-être décaler votre intervention. En général, il est recommandé d'envisager l'intervention 2 mois après la dernière perfusion. Ce délai peut être raccourci ou augmenté en fonction du risque infectieux selon le type de chirurgie et de vos autres traitements. En cas d'opération chirurgicale indispensable ou urgente, votre médecin peut mettre en place les mesures adéquates pour qu'elle se déroule dans les meilleures conditions. Dans tous les cas, la reprise du traitement ne sera envisagée qu'après la cicatrisation complète de la plaie.

Puis-je me faire soigner les dents ?

Le traitement habituel d'une carie ne demande pas de précaution particulière et est possible pendant votre traitement par Orenicia®. Pour un détartrage, une extraction ou la pose d'un implant, votre dentiste peut vous prescrire un traitement préventif par antibiotique. Pour les opérations dentaires plus lourdes (chirurgie), il est préférable de les prévoir au moins 2 mois après la dernière perfusion.

Puis-je me faire vacciner contre la grippe ?

Oui, les vaccins contre la grippe (tous les ans) ou contre le pneumocoque (tous les 3 à 5 ans), ainsi que la plupart des vaccins sont recommandés lorsque les défenses immunitaires sont diminuées. Les vaccins à éviter, lorsque l'on prend Orenicia® sont les vaccins « vivants atténués » tels que le vaccin contre la fièvre jaune, contre la tuberculose (BCG), contre la rougeole (ROR), contre la varicelle, contre la poliomyélite (par voie orale) et contre la gastroentérite.

Vais-je être malade pendant le traitement ?

Orenicia® a pour effet de diminuer vos défenses immunitaires et vous expose à un risque accru d'infection. Respectez les règles d'hygiène courante et signalez rapidement à votre médecin tout signe d'infection (fièvre de plus de 38°C, toux, diarrhées). Il pourra alors évaluer s'il faut faire des examens complémentaires et si un traitement antibiotique est nécessaire.

Quand va-t-on savoir si le traitement est efficace ?

L'efficacité du traitement peut prendre plusieurs semaines avant de se manifester, le maximum est attendu au bout de 2 à 4 mois après la première perfusion. Dans l'attente des premiers effets bénéfiques, maintenez le dialogue avec votre médecin. Il peut vous prescrire un traitement anti-douleur adapté en attendant l'effet maximum du traitement.

Pourra-t-on un jour arrêter le traitement ?

Comme pour tous les traitements de fond, Orenicia® doit être continué même lorsque les signes de la maladie ont disparu. S'il est efficace et bien toléré, il doit être poursuivi.

Que faire en cas de rhume, de mal de ventre ou de mal de tête ?

Pas de panique, tout le monde peut avoir une indigestion ou un mal de tête à certains moments de l'année. Par contre, signalez à votre médecin tout signe anormal qui dure plus d'une journée, d'autant plus si vous avez de la fièvre. Un traitement adapté pourra alors être prescrit par votre médecin, par exemple un antibiotique.

Puis-je aller voir des amis dont l'enfant est malade ?

L'un des buts du traitement est de mener une vie la plus normale possible et de ne pas s'exclure de la vie sociale, même avec des personnes malades. Évitez peut-être d'embrasser une personne malade, ce qui peut tout à fait se comprendre, que l'on prenne ou pas un traitement tel que Orenicia®.

Grossesse et allaitement :

Comme pour beaucoup d'autres médicaments, par mesure de prudence, il est déconseillé d'avoir un enfant pendant le traitement (que vous soyez une femme ou un homme). Utilisez des moyens contraceptifs efficaces pendant la durée du traitement. Si vous désirez avoir un enfant, parlez-en à votre médecin. Un délai de 4 mois après la dernière perfusion doit être respecté avant d'arrêter toute contraception. D'autre part, certains médicaments prescrits contre la PR, comme le méthotrexate ou les anti-inflammatoires, ne sont pas toujours compatibles avec une grossesse. Par prudence, il est aussi déconseillé d'allaiter votre enfant pendant le traitement.

Mon apparence physique va-t-elle changer ?

Le traitement n'aura aucun impact sur votre physique, ou votre poids et n'entraînera pas de perte de cheveux.

Puis-je voyager pendant mon traitement ?

Si votre médecin ne s'y oppose pas, vous pouvez voyager y compris à l'étranger. Pensez à prendre avec vous vos ordonnances, une quantité suffisante de médicaments, ainsi qu'une trousse de secours contenant de quoi désinfecter d'éventuelles blessures. Organisez votre séjour en dehors des jours où sont programmées vos séances de perfusion. Cependant, il est formellement contre-indiqué de se faire vacciner contre la fièvre jaune, obligatoire pour se rendre dans certains pays, et la tuberculose (BCG), ce qui peut limiter les destinations de voyage. Renseignez-vous auprès de votre médecin avant votre départ (4 mois avant) pour avoir le temps de programmer les vaccinations.

Enfin, pensez à renforcer les règles d'hygiène dans les pays peu développés (éviter les aliments crus, se laver les mains, préférer l'eau en bouteille...) pour diminuer les risques d'infection.

Est-ce que je peux conduire pendant mon traitement ?

Sauf contre-indication de votre médecin, la conduite d'un véhicule est possible. Le médicament n'entraîne pas de troubles de la concentration et n'affecte pas l'aptitude à la conduite.

Puis-je consommer de l'alcool ?

Oui, vous pouvez consommer de l'alcool en respectant les conseils de modération habituels.

Puis-je m'exposer au soleil ?

L'exposition au soleil n'est pas contre-indiquée, il vous suffit d'appliquer les règles de protection qui s'adressent à tout le monde.

L'Andar remercie les docteurs Laure Gossec, Laurent Grange et Thao Pham pour leur participation bénévole à la rédaction de cette notice.



Bien connaître ROACTEMRA® pour mieux vivre son traitement

Les points clés à retenir :

- 1** Signalez à votre médecin toute fièvre supérieure à 38°C ou tout autre signe d'infection (rhume, infection urinaire, plaie infectée, boutons sur la peau). Vos défenses immunitaires étant affaiblies, toute infection doit être rapidement traitée pour éviter toute complication.
- 2** Informez votre médecin de toute intervention chirurgicale ou dentaire afin d'éviter à aussi les complications infectieuses.
- 3** Informez votre médecin ou pharmacien que vous êtes traité(e) par Roactemra® avant de démarrer un nouveau traitement afin de s'assurer de leur compatibilité et de vérifier s'il est nécessaire d'adapter la posologie.
- 4** N'arrêtez pas brutalement votre traitement par cortisone et ne diminuez pas de vous-même les doses de vos autres traitements "de fond" prescrits par votre médecin contre la polyarthrite rhumatoïde (PR), comme le méthotrexate.
- 5** Roactemra® est un traitement indiqué contre la PR, y compris pour les personnes ayant déjà reçu d'autres traitements (méthotrexate, autres biothérapies...)

Qu'est-ce que Roactemra® ?

Roactemra®, appelé aussi Tocilizumab, est un médicament utilisé contre la polyarthrite rhumatoïde. Il fait partie des traitements dits « de fond » ou « anti-PR » car son action est ciblée contre les mécanismes de la PR. Il peut être associé à des traitements dits « symptomatiques » (et/ou « de confort ») comme les médicaments anti-inflammatoires ou les anti-douleurs. Pour plus d'efficacité, Roactemra® est souvent prescrit avec un autre médicament anti-PR, par exemple le méthotrexate.

Comment agit Roactemra® ?

Roactemra® fait partie de la famille des médicaments anti-PR appelée « biothérapie ». Les biothérapies ont pour effet d'agir de manière très ciblée contre certaines substances ou cellules impliquées dans le dérèglement des défenses et dans l'inflammation chronique des articulations. L'action de Roactemra® est ciblée sur une protéine (la cytokine « IL-6 ») particulièrement suractivée dans la PR.

Roactemra® en pratique :

Le traitement se fait par perfusions qui ont lieu à l'hôpital et durent une heure. Les perfusions sont espacées de 4 semaines. Avant chaque perfusion, une prise de sang sera nécessaire pour surveiller les effets du médicament sur le foie et les globules blancs, et de manière plus ponctuelle sur le cholestérol.

Cycle des perfusions sur six mois (pratique d'usage)*

* Le médecin peut être amené à modifier la dose, cependant, la posologie validée par l'Autorisation de Mise sur le Marché est de 8 mg / kg administrée une fois toutes les quatre semaines.

Ce document, rédigé par un groupe d'experts, est non exhaustif. Il est édité par l'Association ANDAR, association de malades, qui œuvre pour les personnes atteintes de polyarthrite rhumatoïde. N'hésitez pas à contacter votre médecin ou pharmacien pour toute question complémentaire.

Pour plus d'information sur Roactemra® : consultez les fiches pratiques du Club des Rhumatismes Inflammatoires sur le site internet : www.ci-net.com

CARTE DE TRAITEMENT
A MONTRER AUX PROFESSIONNELS DE SANTÉ

Nom / name : _____ I am currently receiving a chronic treatment
Prénom / surname : _____ (tocilizumab) that lowers immune defenses
Date : _____
Je signale recevoir un traitement chronique qui diminue les défenses immunitaires : Roactemra® (tocilizumab). Signature : _____

www.polyarthrite-an.dac.org
Méthodologie des fiches sur le site
ANALYSE GÉNÉRALISTE DES POSOLOGIES
N° Vert 0 800 001 159

119, avenue du Maine - 75014, Paris
andar@polyarthrite-an.dac.com
Un formulaire de discussion : www.polyarthrite-an.dac.org
Un site Internet certifié HTML : www.polyarthrite-an.dac.org

Bien connaître **ROACTEMRA®**
pour mieux vivre son traitement

Bien connaître **ROACTEMRA®**
pour mieux vivre son traitement

Bien connaître **ROACTEMRA®**
pour mieux vivre son traitement

ANDAR
149, avenue du Maine - 75014 Paris
andar@polyarthrite-andar.org
Un site Internet certifié HON : www.polyarthrite-andar.org
Un forum de discussion : www.parlonsdelapr.fr



Pour vous procurer d'autres fiches appelez le

N° Vert 0 800 001 159

APPEL GRATUIT DEPUIS UN POSTE FIXE

téléchargez les fiches sur le site :
www.polyarthrite-andar.org

Réponses aux questions les plus fréquentes

Comment m'organiser si je dois subir une opération ?

Informez votre médecin si vous devez vous faire opérer car RoActemra® diminue vos défenses immunitaires et augmente le risque d'infection, il faudra peut-être décaler votre intervention. En général, il est recommandé d'envisager l'intervention 1 mois après la dernière perfusion. En cas d'intervention chirurgicale indispensable ou urgente, votre médecin peut mettre en place les mesures adéquates pour qu'elle se déroule dans les meilleures conditions.

Puis-je me faire soigner les dents ?

Le traitement habituel d'une carie ne demande pas de précaution particulière et est possible pendant votre traitement par RoActemra®. Pour un détartrage, une extraction ou la pose d'un implant, votre dentiste peut vous prescrire un traitement préventif par antibiotique. Pour les opérations dentaires plus lourdes (chirurgie), il est préférable de prévoir un délai d'au moins un mois après la dernière perfusion.

Puis-je me faire vacciner contre la grippe ?

Oui, les vaccins contre la grippe (tous les ans) ou contre le pneumocoque (tous les 3 à 5 ans), ainsi que la plupart des vaccins sont recommandés lorsque les défenses immunitaires sont diminuées. Les vaccins à éviter, lorsque l'on prend RoActemra® sont les vaccins « vivants atténués » tels que le vaccin contre la fièvre jaune, contre la tuberculose (BCG), contre la rougeole (ROR), contre la varicelle, contre la poliomyélite (par voie orale) et contre la gastroentérite.

Vais-je être malade pendant le traitement ?

RoActemra® a pour effet de diminuer vos défenses immunitaires et peut vous exposer à un risque accru d'infection. Respectez les règles d'hygiène courante et signalez rapidement à votre médecin tout signe d'infection (fièvre de plus de 38°C, toux, diarrhée). Il pourra alors évaluer l'utilité d'examen complémentaires et si un traitement antibiotique est nécessaire.

Quand va-t-on savoir si le traitement est efficace ?

L'efficacité du traitement peut prendre plusieurs semaines avant de se manifester, le maximum est

attendu au bout de 3 à 6 mois. Dans l'attente des premiers effets bénéfiques, maintenez le dialogue avec votre médecin. Il peut vous prescrire un traitement anti-douleur adapté en attendant l'effet maximum du traitement.

Pourra-t-on un jour arrêter le traitement ?

Comme pour tous les traitements de fond, RoActemra® doit être à priori continué même lorsque les signes de la maladie ont disparu, un éventuel arrêt du traitement sera à discuter avec votre rhumatologue. S'il est efficace et bien toléré, il doit être poursuivi.

Que faire en cas de rhume, de mal de ventre ou de mal de tête ?

Pas de panique. Tout le monde peut être malade à certains moments de l'année à la suite d'une indigestion ou avoir un mal de tête ! Par contre, signalez à votre médecin tout signe anormal qui dure plus d'une journée, d'autant plus si vous avez de la fièvre. Un traitement adapté pourra alors être prescrit par votre médecin, par exemple un antibiotique.

Puis-je aller voir des amis dont l'enfant est malade ?

L'un des buts du traitement est de mener une vie la plus normale possible et de ne pas s'exclure de la vie sociale, même avec des personnes malades. Evitez peut-être d'embrasser une personne malade, ce qui peut tout à fait se comprendre, que l'on prenne ou pas un traitement tel que RoActemra®.

Grossesse et allaitement :

Comme pour beaucoup d'autres médicaments, par mesure de prudence, il est déconseillé d'avoir un enfant pendant le traitement (que vous soyez une femme ou un homme). Utilisez des moyens contraceptifs efficaces pendant la durée du traitement. Si vous désirez avoir un enfant, parlez-en à votre médecin. Un délai de 3 mois après la dernière perfusion doit être respecté avant d'arrêter toute contraception. D'autre part, certains médicaments prescrits contre la PR, comme le méthotrexate ou les anti-inflammatoires, ne sont pas toujours compatibles avec une grossesse. Par prudence, il est aussi déconseillé d'allaiter votre enfant pendant le traitement.

Mon apparence physique va-t-elle changer ?

Le traitement n'aura aucun impact sur votre physique ou votre poids et n'entraînera pas de perte de cheveux.

Puis-je voyager pendant mon traitement ?

Si votre médecin ne s'y oppose pas, vous pouvez voyager y compris à l'étranger. Pensez à prendre avec vous vos ordonnances, une quantité suffisante de médicaments, ainsi qu'une trousse de secours contenant de quoi désinfecter d'éventuelles blessures. Organisez votre séjour en dehors des jours où sont programmées vos perfusions. Cependant, il est formellement contre-indiqué de se faire vacciner contre la fièvre jaune, obligatoire pour se rendre dans certains pays et la tuberculose (BCG), ce qui peut limiter les destinations de voyage. Renseignez-vous auprès de votre médecin 4 mois avant votre départ pour avoir le temps de programmer les vaccinations si votre déplacement est nécessaire. Enfin, pensez à renforcer les règles d'hygiène dans les pays peu développés (éviter les aliments crus, se laver les mains, préférer l'eau en bouteille...) pour diminuer les risques d'infection.

Est-ce que je peux conduire pendant mon traitement ?

Sauf contre-indication de votre médecin, la conduite d'un véhicule est possible. Le médicament n'entraîne pas de troubles de la concentration et n'affecte pas l'aptitude à la conduite.

Puis-je consommer de l'alcool ?

Oui, vous pouvez consommer de l'alcool en respectant les conseils de modération habituels.

Puis-je m'exposer au soleil ?

L'exposition au soleil n'est pas contre-indiquée, il vous suffit d'appliquer les règles de protection qui s'adressent à tout le monde.

L'Andar remercie les docteurs Laure Gosser, Laurent Grange et Thao Pham pour leur participation bénévole à la rédaction de cette notice.



Réalisation et coordination : EmPâtiment / Conception graphique : Christian Schilling / Illustration : Laure Scellier / Impression : H&M mai 2011

Bien connaître REMICADE® pour mieux vivre son traitement

Les points clés à retenir :

- 1 Signalez à votre médecin toute fièvre supérieure à 38°C ou tout autre signe d'infection (rhume, infection urinaire, boutons sur la peau, perte de poids). Vos défenses immunitaires étant affaiblies, une infection doit être rapidement traitée pour éviter toute complication.
- 2 Informez votre médecin en cas d'intervention chirurgicale ou dentaire afin d'éviter (à aussi) des complications infectieuses.
- 3 Informez votre médecin ou pharmacien, que vous êtes traité(e) par Remicade® avant de démarrer un nouveau traitement afin de s'assurer de leur compatibilité.
- 4 N'arrêtez pas brutalement votre traitement par cortisone et ne diminuez pas de vous-mêmes les doses de vos autres traitements « de fond » prescrit contre la polyarthrite rhumatoïde (PR), comme le méthotrexate.
- 5 Remicade® est un traitement indiqué contre la PR, y compris chez les personnes ayant déjà reçu d'autres traitements (méthotrexate, autres biothérapies...)

Qu'est-ce que Remicade® ?

Remicade, appelé aussi infliximab, est un médicament utilisé contre la polyarthrite rhumatoïde. Il fait partie des traitements dits « de fond » ou « anti-PR » car son action est ciblée contre les mécanismes de la PR. Il peut être associé à des traitements dits « symptomatiques » (et/ou « de confort ») comme les médicaments anti-inflammatoires ou les anti-douleurs. Pour plus d'efficacité, Remicade® est souvent prescrit avec un autre médicament anti-PR, comme le méthotrexate.

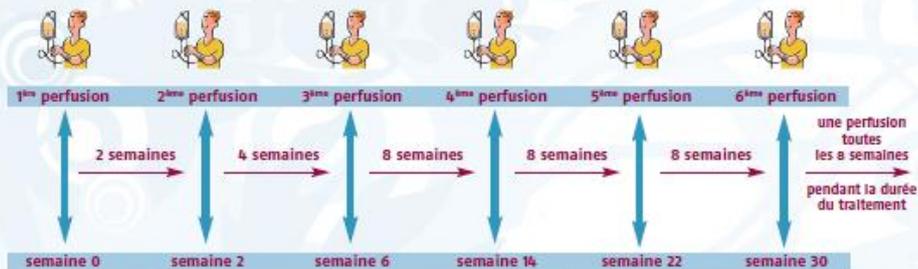
Comment agit Remicade® ?

Remicade® fait partie de la famille des médicaments anti-PR appelée « biothérapie ». Les biothérapies ont pour effet d'agir de manière très ciblée contre certaines substances ou cellules impliquées dans le dérèglement des défenses et dans l'inflammation chronique des articulations. L'action de Remicade® est ciblée sur une catégorie de molécules (le TNF α) qui sont particulièrement suractivées dans la PR.

Remicade® en pratique :

Le traitement se fait par perfusions qui ont lieu à l'hôpital et durent de une à deux heures. La deuxième perfusion aura lieu deux semaines après la première et la troisième perfusion, quatre semaines après la deuxième. Par la suite elles seront espacées de 6 à 8 semaines en fonction de l'activité de la PR, le rythme habituel étant d'une perfusion toutes les huit semaines.

Rythme des perfusions sur 7 mois (pratique d'usage)*



* Le médecin peut être amené à modifier la dose, cependant la posologie validée par l'Autorisation de Mise sur le Marché établie en fonction du poids du patient est de 3mg/kg par perfusion jusqu'à un maximum de 7,5mg toutes les 8 semaines.

Le document rédigé par un groupe d'experts, est non exhaustif, il est édité par l'Association Andar, association de malades qui œuvre pour les personnes atteintes de polyarthrite rhumatoïde. N'hésitez pas à contacter votre médecin ou pharmacien pour toute question complémentaire.

Pour plus d'information sur Remicade® :
consultez la fiche sur les anti-TNF α du Club Rhumatismes et Inflammations sur le site : www.cri-net.com

CARTE DE TRAITEMENT

À MONTRER AUX PROFESSIONNELS DE SANTÉ

Nom / name : _____ I am currently receiving a chronic treatment
Prénom / surname : _____ (infliximab) that lowers immune defenses.
Date : _____
Je signale recevoir un traitement chronique qui diminue les défenses immunitaires :
Remicade® (infliximab). Signature : _____

Pour vous procurer d'autres fiches s'appuyez sur
N° Vert 0 800 001 159
MÉDICAMENTS GÉNÉRIQUES EN FORTS NUMÉROS
www.pharmathèque-an-dar.org



149, avenue du Maine - 75014 Paris
andar@polyarthre-andar.com
Un forum de discussion : www.parkinsondelap.fr
Un site Internet certifié HON : www.polyarthre-andar.org

Bien connaître **REMICADE®**
pour mieux vivre son traitement

Bien connaître **REMICADE®**
pour mieux vivre son traitement

Bien connaître **REMICADE®**
pour mieux vivre son traitement

ANDAR
149, avenue du Maine • 75014 Paris
andar@polyarthrite-andar.com
Un site Internet certifié HON : www.polyarthrite-andar.org
Un forum de discussion : www.parlonsdelapr.fr



Pour vous procurer d'autres fiches appelez le

N° Vert 0 800 001 159

APPEL GRATUIT DEPUIS UN POSTE FIXE

téléchargez les fiches sur le site :
www.polyarthrite-andar.org

Réponses aux questions les plus fréquentes

Comment m'organiser si je dois subir une opération ?

Informez votre médecin si vous devez vous faire opérer car Remicade® diminue vos défenses immunitaires. Il pourra peut être décider de décaler l'intervention ou d'arrêter Remicade® quelques semaines avant l'opération. En cas d'intervention chirurgicale urgente, votre médecin peut mettre en place les mesures adéquates pour qu'elle se déroule dans les meilleures conditions. Dans tous les cas, le Remicade ne sera repris qu'après cicatrisation complète et en l'absence d'infection.

Puis-je me faire soigner les dents ?

Le traitement habituel d'une carie ou un détartrage ne demandent pas de précaution particulière et restent possibles pendant votre traitement par Remicade®. Pour les opérations dentaires à risques infectieux (pose d'un implant, extraction, abcès...), il est recommandé d'arrêter Remicade® quelques semaines avant l'intervention. Dans tous les cas, votre médecin peut vous prescrire un traitement préventif par antibiotiques.

Puis-je me faire vacciner ?

Oui, les vaccins contre la grippe (tous les ans) ou contre le pneumocoque (tous les 3 à 5 ans), ainsi que la plupart des vaccins sont recommandés lorsque les défenses immunitaires sont diminuées. Les vaccins à éviter lorsque l'on prend Remicade® sont les vaccins « vivants atténués » tels que le vaccin contre la fièvre jaune, contre la tuberculose (BCG), contre la rougeole (ROR), contre la varicelle et contre la poliomyélite (par voie orale).

Quand va-t-on savoir si le traitement est efficace ?

L'efficacité du traitement peut prendre plusieurs semaines avant de se manifester, le maximum est attendu, en fonction des personnes, vers la douzième semaine de traitement.

Mon apparence physique va-t-elle changer ?

Le traitement n'aura aucun impact sur votre physique, et n'entraînera pas, par exemple, de perte de cheveux.

Pourra-t-on un jour arrêter le traitement ?

A ce jour, comme pour tous les traitements de fond, Remicade® doit être continué même lorsque les signes de la maladie ont disparu. S'il est efficace et bien toléré, il doit être poursuivi.

Que faire en cas de rhume, de mal de ventre ou de mal de tête ?

Pas de panique, tout le monde peut être malade à certains moments de l'année à la suite d'une indigestion ou avoir un mal de tête. Par contre, signalez à votre médecin tout signe anormal qui dure plus d'une journée d'autant plus si vous avez de la fièvre. Un traitement adapté pourra alors être prescrit par votre médecin, par exemple un antibiotique.

Grossesse et allaitement

Comme pour beaucoup d'autres médicaments, par mesure de prudence, il est déconseillé d'avoir un enfant pendant le traitement (que vous soyez une femme ou un homme). Utilisez des moyens contraceptifs efficaces pendant la durée du traitement. Si vous désirez avoir un enfant, parlez-en à votre médecin, le traitement pourra être poursuivi jusqu'à la confirmation de la grossesse. D'autre part, certains médicaments prescrits contre la PR, ne sont pas toujours compatibles avec une grossesse.

Puis-je voyager pendant mon traitement ?

Vous pouvez voyager y compris à l'étranger. Pensez à prendre avec vous vos ordonnances (si possibles traduites en anglais), une quantité suffisante de médicaments, ainsi qu'une trousse de secours contenant de quoi désinfecter d'éventuelles blessures. Il est formellement contre-indiqué de se

faire vacciner contre la fièvre jaune, obligatoire pour se rendre dans certains pays, ce qui peut limiter les destinations de voyage. Renseignez vous auprès de votre médecin au minimum 3 à 4 mois avant votre départ pour avoir le temps de programmer les vaccinations. Enfin, pensez à renforcer les règles d'hygiène dans les pays peu développés (éviter les aliments crus, se laver les mains, préférer l'eau en bouteille...) pour diminuer les risques d'infection.

Est-ce que je peux conduire pendant mon traitement ?

Sauf contre indication de votre médecin, la conduite d'un véhicule est possible. Le médicament n'entraîne pas de troubles de la concentration et n'affecte pas l'aptitude à la conduite.

Puis-je consommer de l'alcool ?

Oui vous pouvez consommer de l'alcool en respectant les conseils de modération habituels.

Puis-je m'exposer au soleil ?

L'exposition au soleil n'est pas contre-indiquée, il vous suffit d'appliquer les règles de protection qui s'adressent à tout le monde. Cependant une surveillance dermatologique régulière est conseillée.

Vais-je être malade ?

Remicade® a pour effet de diminuer vos défenses immunitaires et vous expose à un risque accru d'infection. Respectez les règles d'hygiène courante et signalez rapidement à votre médecin tout signe d'infection (fièvre de plus de 38°C, toux, diarrhées, perte de poids).

L'Andar remercie les docteurs Laure Gossec, Thao Pham, Sandrine Jousse-Joulin et Laurent Grange pour leur participation bénévole à la rédaction de cette notice.





L'INFLIXIMAB

(REMICADE®, INFLECTRA®, REMSIMA®)



Cette fiche rédigée en 2015 par les gastroentérologues du GETAID (Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires Digestives) a pour but de mieux faire connaître au patient le traitement qui lui est proposé. Elle est destinée aux patients atteints de maladie inflammatoire chronique intestinale (maladie de Crohn et rectocolite hémorragique) car elle tient compte des modalités spécifiques d'utilisation des médicaments dans ces maladies. Elle constitue un complément à la fiche légale présente dans chaque lot de médicament. Elle peut être téléchargée gratuitement sur le site du GETAID (www.getaid.org).

INDICATIONS ET EFFICACITÉ

L'infliximab (Remicade®, Inflectra®, Remsima®) agit en inhibant une protéine produite en excès au cours de la maladie de Crohn, le TNF α . Le TNF α est produit par les cellules de l'organisme et favorise l'inflammation, en participant à la lutte contre certaines infections. L'infliximab est un **anticorps monoclonal**, c'est-à-dire une molécule très ciblée, produite grâce à la biotechnologie pour neutraliser de façon spécifique le TNF α . On utilise pour sa synthèse des cellules isolées d'origine humaine (elles assurent la fabrication d'environ 75% de la molécule) et provenant de souris (25%), ce qui aboutit à un anticorps dit « chimérique ». Lorsque l'on effectue une perfusion d'infliximab, il reste présent dans l'organisme pendant 2 à 3 mois, avant d'être détruit. L'infliximab fait partie de la famille des **traitements anti-TNF**, comme l'adalimumab (Humira®), le certolizumab pegol (Cimzia®) et le golimumab (Simponi®).

Au cours des Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI), ce traitement a démontré son efficacité par plusieurs études le comparant au placebo (médicament inerte). Il a **obtenu une première autorisation de mise sur le marché (AMM) dans la maladie de Crohn en France dès 2000**. Depuis, cette AMM a été progressivement élargie à d'autres maladies (**rectocolite hémorragique**, polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante, psoriasis).

Dans les MICI, l'AMM correspond actuellement à 5 situations :

- les adultes ayant une poussée modérée à sévère de la maladie de Crohn, non contrôlée malgré l'utilisation des corticoïdes et/ou d'un immunosuppresseur (méthotrexate, azathioprine), ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués,
- les malades ayant une fistule (communication anormale entre l'intestin ou l'anus et la peau ou un autre organe), compliquant la maladie de Crohn, lorsque les traitements habituels (antibiotiques, drainage chirurgical, immunosuppresseurs) ne sont pas suffisants, ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués,
- les malades ayant une poussée modérée ou sévère de rectocolite hémorragique, en dépit d'un traitement par corticoïdes et par immunosuppresseurs, ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués,
- les enfants et les adolescents de 6 à 17 ans ayant une poussée sévère de maladie de Crohn ou de rectocolite hémorragique, non contrôlée malgré l'utilisation des corticoïdes, des immunosuppresseurs et d'un traitement nutritionnel, ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués.

MODALITÉS D'UTILISATION

L'infliximab est administré selon un schéma initial, dit « **d'induction** », comprenant **trois perfusions aux semaines 0, 2 puis 6**. En cas de réponse au traitement d'induction, un **traitement d'entretien** par des perfusions régulières d'infliximab **toutes les huit semaines** est ensuite proposé.

La posologie est ajustée au poids corporel (5 mg/kg). En cas de diminution d'efficacité, votre médecin peut être amené soit à augmenter la dose (10 mg/kg généralement) soit à raccourcir l'intervalle entre deux perfusions.

Les perfusions sont réalisées lors d'une hospitalisation de jour. L'infliximab s'administre par une **perfusion intraveineuse** de 2 heures lors des 3 premières perfusions, puis d'1 heure si la tolérance est bonne. La durée de perfusion est parfois allongée si des phénomènes d'intolérance surviennent (voir ci-dessous). Avant la perfusion, pour en améliorer la tolérance, il est parfois injecté des médicaments diminuant le risque d'allergie (corticoïdes et/ou anti-histaminiques). Une surveillance en hôpital de jour pendant 1 à 2 heures est nécessaire après chaque perfusion.

L'infliximab peut être utilisé seul ou en association avec un traitement immunosuppresseur comme l'azathioprine (Imurel®), la 6-mercaptopurine (Purinethol®) ou le méthotrexate (Methotrexate®). La durée de cette association est au minimum de 6 mois.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Avant de débuter le traitement par infliximab, votre médecin s'assurera qu'on ne se trouve pas dans un cas qui contre-indique, au moins temporairement, son emploi ou qui nécessite des précautions particulières. Il faut en particulier s'assurer :

De l'absence d'infection

Le TNF α participe à la lutte contre les infections et l'administration d'un anti-TNF comme l'infliximab pourrait aggraver ou rendre plus difficile la guérison d'une infection évolutive. La maladie de Crohn peut faciliter les abcès et il est important d'être sûr qu'on n'a pas méconnu cette complication, notamment en cas de fistule. On recherche aussi des infections dont on n'aurait pas fait le diagnostic.

On réalise des tests sanguins à la recherche notamment d'une infection par le virus de l'hépatite B, et du VIH (les recherches des virus hépatite C, EBV et CMV sont également fréquemment réalisées).

On s'assure également qu'il n'y a pas de signes en faveur d'une tuberculose passée inaperçue, car des cas de réactivation d'une tuberculose latente ont été observés avec l'adalimumab. Pour ce faire :

➔ on recherche des cas de tuberculose déjà connus dans l'entourage du malade (famille, travail) ou des facteurs de risque (voyage ou résidence dans une région du monde à risque).

➔ on vérifie que la vaccination par le BCG a été faite (si ce n'est pas le cas, il ne faut surtout pas la refaire car sinon, le traitement par infliximab sera impossible pendant 3 semaines).

➔ on réalise un test cutané (intra-dermo réaction à la tuberculine) ou un prélèvement sanguin (Quantiferon®) et une radiographie pulmonaire ; d'autres examens sont parfois nécessaires en cas d'anomalies ou de doute.

De l'absence de maladie cardiaque sévère (car des cas d'aggravation ont été signalés)

De l'absence de cancer au cours des 5 dernières années (par précaution, car on craint qu'une baisse d'immunité induite par le traitement ne facilite la récurrence)

De l'absence de certaines maladies neurologiques (névrite optique, sclérose en plaque) car de rares cas ont été signalés au cours de traitements par anti-TNF.

L'instauration d'un traitement par infliximab est souvent l'occasion de vérifier que les vaccins sont à jour, et d'effectuer les rappels utiles. Comme avec tous les médicaments ayant un effet immunodépresseur, les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués : fièvre jaune, rougeole, oreillons, rubéole, tuberculose (BCG), varicelle, rotavirus. Si ces vaccins sont nécessaires, ils doivent être faits au moins 3 semaines avant le début du traitement.

En revanche, les vaccins inactivés, comme celui de la grippe ou du pneumocoque, peuvent être réalisés (pour toute vaccination, consultez votre médecin qui sera en mesure de vous conseiller).

SUIVI MÉDICAL ET RISQUES D'EFFETS SECONDAIRES

Durant le traitement, vous serez suivi par votre médecin qui décidera, si besoin, de réaliser des examens de surveillance.

① Immunisation à l'infliximab

L'infliximab est une protéine qui est étrangère à l'organisme et il peut parfois se développer, avec le temps, des **anticorps dirigés contre ce médicament (immunisation)**.

Cela peut n'avoir aucune conséquence, mais cela peut aussi être à l'origine soit de réactions allergiques au produit, soit d'une baisse de son efficacité. La prise de médicaments immunosuppresseurs (azathioprine,



afa - 32 rue de Cambrai 75019 Paris - Tél : 01 42 00 00 40
e-mail : info-accueil@afa.asso.fr - Site : www.afa.asso.fr

6-mercaptopurine ou méthotrexate) en association avec l'infliximab diminue ce risque d'immunisation. Les manifestations allergiques (moins de 5% des cas au cours des études) surviennent le plus souvent **pendant la perfusion du produit**, ce qui justifie votre hospitalisation ainsi que la surveillance qui suit la perfusion. Il peut s'agir d'une gêne respiratoire, d'une sensation de malaise, d'une fièvre, d'une éruption sur la peau, d'un gonflement du visage ou d'une baisse de la pression artérielle. Si la réaction allergique n'est pas trop forte, on peut simplement ralentir la perfusion ; sinon il faut l'interrompre et administrer un traitement anti-allergique.

Dans certains cas, on pourra tenter de reprendre le traitement en prenant des précautions renforcées. Plus rarement peuvent survenir des réactions d'allergie retardée, quelques jours après la perfusion : fièvre, douleurs articulaires ou musculaires.

L'immunisation est favorisée par les interruptions du traitement ou l'espacement des perfusions. Il est donc nécessaire de bien se conformer aux instructions données par votre médecin concernant la régularité du traitement.

② Infections

L'infliximab agit en diminuant le TNF- α qui facilite l'inflammation mais participe aussi à la lutte contre certaines infections. Grâce à son action très sélective, le médicament ne perturbe pas les autres mécanismes de défense qui continuent à assurer la protection de l'organisme contre les microbes.

On a cependant remarqué une augmentation du risque de certaines infections. C'est en particulier le cas pour la **tuberculose** qui peut se réactiver chez des patients ayant une infection latente, non traitée. Lorsque ce risque n'était pas encore identifié, des cas de tuberculose sévère ont été rapportés. Depuis la mise en place des mesures de dépistage systématique (voir précautions d'emploi), le risque de cette infection a cependant diminué, les personnes menacées étant mieux identifiées et préalablement traitées.

D'autres infections ont été observées sous infliximab sans qu'il soit toujours certain qu'elles soient directement en rapport avec ce traitement. D'autres facteurs tels que la maladie elle-même ou les autres traitements tels que les corticoïdes ou les immunosuppresseurs lorsqu'ils sont pris en même temps, peuvent favoriser leur survenue. Il s'agit habituellement d'infections banales, urinaires ou ORL (sinusites) par exemple. Dans de rares cas, il peut s'agir d'infections spécifiques en rapport avec la baisse des défenses immunitaires. On parle alors d'**infection opportuniste**. Un avis médical auprès de votre généraliste ou gastroentérologue est donc nécessaire **en cas de fièvre**. Des cas d'aggravation d'une hépatite B non traitée ont aussi été rapportés, ce qui justifie de rechercher la trace de cette infection par une prise de sang (cf précautions d'emploi).

③ Autres effets indésirables

Des **éruptions** sur la peau sont parfois observées au cours du traitement. Ces éruptions ressemblent à de l'eczéma ou à du psoriasis et correspondent à une inflammation « paradoxale » au niveau de la peau. Avant de donner un traitement pour ces lésions cutanées, il faut être sûr qu'il ne s'agit pas d'une infection de la peau. En cas de psoriasis ou d'eczéma, un traitement par des pommades à base de cortisone suffit à obtenir une guérison. Dans les cas les plus marqués, il faut interrompre le traitement pour que les lésions disparaissent.

Des céphalées (maux de tête) peuvent survenir après les injections. Ils sont passagers et peuvent nécessiter la prise ponctuelle de traitements antalgiques.

D'autres effets indésirables ont été signalés avec les anti TNF, mais ils sont beaucoup plus rares et la responsabilité de ces médicaments dans leur survenue reste encore incertaine. Les anti-TNF sont des traitements très surveillés et tous les incidents observés dans les pays où ils sont utilisés sont signalés, sans qu'on ait toujours la preuve formelle que le médicament en soit responsable. On a ainsi signalé :

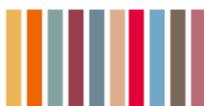
➔ des cas d'insuffisance cardiaque chez des patients ayant une maladie cardiaque sévère, des cas d'hépatite, de baisse des globules sanguins, de maladies neurologiques démyélinisantes ou de lupus (sans atteinte d'organes importants).

➔ des cas de cancer chez des patients traités par l'infliximab. Mais, à l'exception du mélanome dont le risque pourrait être légèrement augmenté sous infliximab, le nombre de cas de cancer ne paraît pas augmenté par comparaison à ceux survenus chez des patients ayant une MICI et n'ayant pas reçu ce traitement. Le risque de faciliter la survenue de lymphomes (proliférations tumorales à partir de certaines cellules appartenant au tissu lymphoïde des ganglions, de la moëlle et de certains organes) ne peut être écarté.

④ Précaution pour la grossesse

Théoriquement, par précaution, il faut éviter d'utiliser l'infliximab au milieu de la grossesse. Les informations recueillies jusqu'à présent n'ont pas révélé de risque particulier pour le bon déroulement de la grossesse tant pour la mère que chez le nouveau né. **En cas de nécessité, l'infliximab peut toutefois être utilisé tout au long de la grossesse**, si le traitement est indispensable pour contrôler la maladie. L'attitude à adopter vis-à-vis du traitement doit donc être discutée au cas par cas avec le spécialiste, en cas de désir de grossesse. La décision met en balance les risques théoriques (liés au nombre encore limité de cas rapportés) et ceux de la maladie intestinale elle-même.

Si le traitement est administré au cours du troisième



afa - 32 rue de Cambrai 75019 Paris - Tél : 01 42 00 00 40
e-mail : info-accueil@afa.asso.fr - Site : www.afa.asso.fr

trimestre de la grossesse, il franchit la barrière placentaire et l'infliximab peut être détecté après la naissance dans le sang des nouveau-nés et jusqu'à 6 mois. Il existe alors une possibilité d'immunosuppression chez ces enfants qui pourraient avoir un risque accru d'infection et de moins bonne efficacité des vaccinations, qui doivent cependant être réalisées. En revanche, la réalisation des vaccins vivants (rougeole-oreillons-rubéole, varicelle, tuberculose (BCG), rotavirus) doit être retardée jusqu'à 1 an. Le pédiatre et le médecin traitant doivent être informés.

⑤ Biosimilaires

En 2015, le brevet de l'infliximab (Rémicade®) est tombé dans le domaine public ce qui a conduit à l'arrivée de deux biosimilaires de cette molécule, également dénommés « infliximab », que sont l'Inflectra® et le Remsima®. Un biosimilaire est une copie d'un médicament biologique de référence déjà autorisé, qui ne peut être strictement identique au produit de référence étant donné sa complexité. Il en existe déjà pour plusieurs molécules comme l'érythropoïétine.

Sur la base d'études de bio-équivalence et d'essais comparatifs de non infériorité menés en rhumatologie, l'Inflectra® et le Remsima® ont obtenu par extrapolation l'ensemble des AMM du Rémicade®. Cependant, il existe à ce jour peu de données concernant l'efficacité et la sécurité de ces deux nouveaux infliximab en gastroentérologie, dans le traitement de la maladie de Crohn et de la rectocolite hémorragique.

En pratique clinique, le gastroentérologue aura à choisir un infliximab dans deux situations : en initiation de traitement chez un nouveau patient n'ayant jamais reçu d'infliximab ou chez un malade déjà en cours de traitement. En 2013, l'ANSM a émis des recommandations à ce sujet qui rejoignent d'ailleurs celles de plusieurs sociétés savantes :

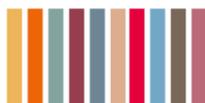
- ➔ en initiation, le choix est libre entre l'infliximab princeps et les biosimilaires
- ➔ chez un malade en cours de traitement, il est recommandé de poursuivre le traitement avec le même infliximab dans la mesure du possible, sans procéder à des changements à l'intérieur d'une famille de biosimilaires. Il s'agit ici d'appliquer un principe de précaution.



LE CONSEIL DE L'afa

DÉCLARER LES EFFETS INDÉSIRABLES :

Les effets indésirables liés au traitement - et même s'ils sont mentionnés dans cette fiche ou sur votre notice - doivent être déclarés à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm). En signalant les effets indésirables (EI), vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament et permettez une veille permanente. L'afa a mis en place un relai à la déclaration sur le site www.observatoire-crohn-rch.fr (qui vous permettra de voir la fréquence de l'EI) ou directement sur le site www.anism.sante.fr



afa - 32 rue de Cambrai 75019 Paris - Tél : 01 42 00 00 40
e-mail : Info-accuell@afa.asso.fr - Site : www.afa.asso.fr

Annexe 10 : Fiche récapitulative de l'EP dans le dossier patient informatisé



HOPITAL D'INSTRUCTION DES ARMEES LAVERAN

34 Boulevard Laveran
CS 50004 - 13384 MARSEILLE - Cedex 13
N° SIRET 13 07 56 762

POLE MEDICO-TECHNIQUE
Service de Pharmacie Hospitalière
Secrétariat : 04.91.61.76.97/70.84 - Fax : 04.91.61.71.31

Chef de Service : Pharmacien en Chef P. LE GARLANTEZEC

Adjoints Spécialistes :
Pharmacien en Chef O. GALVEZ - Pharmacien Principal S. SPADONI
Pharmacien des Armées S. LE TOHIC

ENTRETIEN PHARMACEUTIQUE MEDICAMENTS BIOLOGIQUES

Madame âgé(e) de 28 ans a bénéficié d'un entretien pharmaceutique portant sur son traitement par anti-TNF alpha par : **REMSIMA**

Posologie : **200 mg**

Indication : **Maladie de TAKAYASU**

Initiation : **Non**

Plaquettes : **218G/L GR : 4 45TL**

GB : **5.6G/L** CRP : **13.9 (au 18.06.18 d'après septet de la cure du 22.06.18)**

Documentation remise au patient : **Non**

Le/la patient(e) a **Non** acquis les informations relatives à son traitement anti-TNF. Voici un récapitulatif des notions abordées et de leur niveau d'acquisition par le (la) patient(e) au terme de cet entretien :

Notions abordées	A	NA	Commentaires
Nom de la spécialité (DCI)	x		
Posologie		x	
Mécanisme d'action		x	
Médicaments biologiques, biosimilaires		x	
Effets indésirables	x		
Surveillance biologique	x		
Vaccins contre indiqués, vaccins recommandés		x	
Vie quotidienne		x	

Réalisé par **Fh**
Date **25/06/2018**

Annexe 12 : Courrier envoyé aux pharmacies d'officine des patients ayant bénéficié d'un EP



HOPITAL D'INSTRUCTION DES ARMEES LAVERAN

34 Boulevard Laveran
CS 50004 - 13384 MARSEILLE - Cedex 13
N° PINESS 13 0 786 742

POLE MEDICO-TECHNIQUE
Service de Pharmacie Hospitalière

Secrétariat : 04.91.61.76.97/70.84 - Fax : 04.91.61.71.31

Chef de Service : Pharmacien en Chef P. LE GARLANTEZEC

Adjoint Spécialistes :

Pharmacien en Chef O. GALVEZ - Pharmacien Principal S. SPADONI
Pharmacien des Armées S. LE TOHIC - Pharmacien des Armées S. NGUYEN

ENTRETIEN PHARMACEUTIQUE MEDICAMENTS BIOLOGIQUES

Votre patient(e) Madame né(e) le a bénéficié de deux entretiens pharmaceutiques le 11/04/2018 et le 01/08/2018 portant sur son traitement par anti-TNF alpha par : REMSIMA.

Posologie : 350mg

Indication : Maladie de Crohn + SPA

Bilan biologique lors du 2ème entretien :

Plaquettes : 322000/mm3

GR : 4040000/mm3

GB : 12890/mm3

CRP : inf 0.6

Le/la patient(e) a Partiellement acquis les informations relatives à son traitement anti-TNF alpha. Voici un récapitulatif des notions abordées et de leur niveau d'acquisition par le (la) patient(e) au terme de cet entretien :

Notions abordées	1er EP - 2ème EP				Commentaires
	A	NA	A	NA	
Nom de la spécialité (DCI)	X		X		
Posologie	X		X		
Mécanisme d'action		X	X		
Médicaments biologiques, biosimilaires		X		X	
Effets indésirables		X		X	
Surveillance biologique	X		X		
Vaccins contre indiqués, vaccins recommandés		X	X		
Vie quotidienne		X		X	

A : acquis / NA : non acquis

Bien que non dispensé en ville, vous pouvez, si vous le souhaitez, aborder les notions non acquises par le patient.

Nous restons à votre disposition pour tout renseignement complémentaire et vous adressons notre confraternel sentiment.

Réalisé par Ph
Date 30/08/2018

Document signé électroniquement le DOC_DATE_SIGN à DOC_HEURE_SIGN
Docteur DOC_SIGNATAIRE - N° RPPS RPPS_DOC_SIGNATAIRE

LES BIOSIMILAIRES



Lorsque le brevet d'exploitation d'un biomédicament tombe dans le domaine public, l'industrie pharmaceutique peut proposer de mettre sur le marché une copie de la molécule. Pour fabriquer cette copie du biomédicament de référence, l'industriel doit développer un nouveau procédé et comparer la nouvelle molécule à la molécule d'origine, à chaque étape de la production : c'est l'exercice de « comparabilité ». Les procédés de fabrication des biomédicaments (la bioproduction) utilisent des systèmes vivants (d'où l'appellation « bio ») qui apportent naturellement de la variabilité dans le produit. Cependant, cette variabilité ne doit pas avoir d'impact sur l'efficacité, la sécurité d'utilisation ni la tolérance au traitement. C'est la raison pour laquelle cette copie est appelée biosimilaire et pas générique. En France, 9 biosimilaires sont sur le marché en 2015. Le premier a obtenu l'AMM en 2006 et le dernier en 2015. Ce sont 10 brevets de biomédicaments qui vont expirer à l'horizon 2020 en Europe.

BIOMÉDICAMENTS : BIOLOGIQUES ET BIOSIMILAIRES

Les maladies humaines peuvent être prises en charge par des traitements non médicamenteux et médicamenteux.

Les médicaments sont historiquement issus de découvertes empiriques (des extraits de plantes que l'on appellerait aujourd'hui phytothérapie). Avec le développement de l'industrie, la synthèse chimique de médicaments a été possible amenant ce que l'on appelle au sens large des chimiothérapies. Les plus connus étant les chimiothérapies anticancéreuses et anti-infectieuses (antibiotiques).

Les biomédicaments (ou biothérapie) sont des médicaments qui eux, sont fabriqués à partir d'organismes vivants, par exemple des bactéries ou des cellules.

Ces traitements biologiques sont des protéines et notamment des hormones comme l'insuline ou des anticorps. Dans le domaine des grandes maladies inflammatoires, les biothérapies sont le plus souvent des anticorps qui ont été construits pour bloquer des cellules ou produits de l'inflammation. Ils concernent notamment la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante, la maladie de Crohn, le psoriasis et le rhumatisme psoriasique, et sont très utilisés depuis les années 2000.

Lorsque le brevet d'un médicament « Référence » (avec brevet d'origine) tombe dans le domaine public, d'autres Industriels peuvent le produire, mais comme ces médicaments sont fabriqués à partir d'organismes vivants ils ne sont pas exactement identiques, ils sont biosimilaires.

EST-CE AUSSI EFFICACE ET BIEN TOLÉRÉ ?

Les médicaments biosimilaires font l'objet d'une réglementation qui conduit à démontrer scientifiquement et médicalement que leurs propriétés sont rigoureusement comparables à celle du biomédicament d'origine.

Leur équivalence d'efficacité biologique a été attestée et ils ont aussi fait l'objet d'études cliniques pour démontrer dans au moins une des maladies traitées par le médicament référence, une efficacité et une tolérance tout à fait similaires.

Il est démontré également que ces médicaments n'induisent pas plus de réactions immunes contre le traitement que le médicament référence.

A propriété pharmacologique identique, il n'est pas nécessaire d'évaluer le médicament biosimilaire dans toutes les maladies pour lesquelles le traitement référence est utilisé (c'est ce que l'on appelle l'extrapolation des indications et c'est un élément qui permet un développement plus rapide et

moins coûteux) néanmoins plusieurs maladies sont habituellement évaluées soit dans les études soit dans le cadre de la commercialisation du produit. Le suivi et l'évaluation font l'objet de registres internationaux et nationaux avec les mêmes règles de surveillance que les médicaments références dans lequel les effets secondaires peuvent être rapportés par les professionnels de santé et par les patients eux-mêmes.

En Europe, les biosimilaires sont fabriqués dans des industries de haute technologie qui fabriquent parfois déjà des médicaments références et ils sont commercialisés par les grands laboratoires.

EST-CE QU'ON LES UTILISE DE LA MÊME FAÇON ?

Avant de débuter un traitement par biosimilaire, le bilan pré-thérapeutique visant surtout le risque infectieux mais également les antécédents de cancer, est identique.

Les biosimilaires ont le même schéma d'administration. Ils peuvent s'administrer par voie intraveineuse en perfusion (Infliximab) en milieu hospitalier ou par voie sous-cutanée (étanercept, adalimumab) réalisée par le patient lui-même (après avoir bénéficié d'une éducation thérapeutique) ou par une infirmière à domicile. La surveillance est la même (risque allergique, risque infectieux).

Le rythme d'administration est identique. Pour l'Infliximab, le rythme des perfusions est d'une perfusion toutes les 6 à 8 semaines après une période de charge avec une perfusion à 2 et 6 semaines suivant la première perfusion. La durée est de 2 heures puis 1 heure.

AI-JE LE CHOIX ?

À l'hôpital, des biosimilaires peuvent être utilisés pour traiter les patients en fonction des produits disponibles dans l'hôpital donné. Avant d'être traités par un biosimilaire, l'ANSM recommande que les patients soient informés et donnent leur accord pour que le médecin interchange un produit de référence par un produit biosimilaire ou l'inverse. L'interchangeabilité est un acte médical qui relève d'une décision du médecin à la différence de la substitution qui est un acte réalisé par le pharmacien. Dans le cas des biosimilaires,

la substitution par le pharmacien n'est aujourd'hui pas possible. A l'officine, les mêmes règles de prescription et de dispensation s'appliquent et le consentement du patient doit être obtenu.

QUE DIT LA LOI ?

En France, la loi de financement de la sécurité sociale pour 2014 prévoit qu'un droit de substitution soit accordé aux pharmaciens pour les biosimilaires, mais uniquement pour les nouveaux patients traités par le médicament copié sous forme de biosimilaire (patients naïfs de traitement par le médicament de référence). En revanche, la loi interdit cette substitution dans le cas de patients préalablement traités par le médicament de référence (patients prétraités). L'application de ces dispositions est néanmoins soumise à publication d'un décret qui n'est pas publié à ce jour. En l'état, aujourd'hui, à la différence des médicaments génériques, la substitution des biosimilaires par le pharmacien n'est pas autorisée. À noter que dans un rapport « Etat des lieux sur les médicaments biosimilaires » publié par l'Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM) en mai 2016, il est mentionné que si « tout échange non contrôlé entre médicaments biologiques (médicaments biosimilaires ou médicaments de référence) doit être évité, une interchangeabilité peut toutefois être envisagée à condition de respecter les conditions suivantes : 1. un patient traité par un médicament biologique doit être informé et donner son accord ; 2. il doit recevoir une surveillance clinique appropriée lors du traitement ; 3. une traçabilité sur les produits concernés doit être assurée ». Cela laisse supposer que la loi pourrait prochainement évoluer en matière de substitution.

Pour toute information complémentaire, n'hésitez pas à consulter votre médecin traitant. Le tabac aggrave la maladie de Crohn et tout doit être fait pour en arrêter la consommation. La prise régulière et scrupuleuse de tout traitement est souvent nécessaire à son efficacité. Si vous éprouvez des difficultés dans ce domaine, n'hésitez pas à en parler à votre médecin.



LES CONSEILS DE L'AFA

DÉCLARER LES EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables liés au traitement - et même s'ils sont mentionnés dans cette fiche ou sur votre notice - doivent être déclarés à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm). En signalant les effets indésirables (EI), vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament et permettez une veille permanente. L'afa a mis en place un relai à la déclaration sur le site www.dhsparcetre-crohn-rcb.fr (qui vous permettra de voir la fréquence de l'EI) ou directement sur le site www.ansm.sante.fr



afa - 32 rue de cambrai 75019 Paris - Tél : 01 42 00 00 40
e-mail : info-accueil@afa.asso.fr - site : www.afa.asso.fr

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit 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, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ 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 d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.