



HAL
open science

Éducation thérapeutique des patients atteints de myélome multiple : quelle contribution de l'industrie pharmaceutique ?

Pierre Badel

► **To cite this version:**

Pierre Badel. Éducation thérapeutique des patients atteints de myélome multiple : quelle contribution de l'industrie pharmaceutique ?. Sciences pharmaceutiques. 2024. dumas-04804889

HAL Id: dumas-04804889

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04804889v1>

Submitted on 26 Nov 2024

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.



UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE

UFR DE PHARMACIE

Année : 2024

N°

THESE D'EXERCICE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR DE PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 20/09/2024 par

Pierre BADEL

**EDUCATION THERAPEUTIQUE DES PATIENTS ATTEINTS DE MYELOME
MULTIPLE : QUELLE CONTRIBUTION DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE ?**

Directeur de thèse : **Mr Ghislain GARRAIT**

Jury :

Président :

Mme Marie-Ange CIVIALE

Maître de conférences des Universités,
Pharmacien

UFR de Pharmacie de Clermont-Ferrand

Membres :

Mr Ghislain GARRAIT

Professeur des Universités,

UFR de Pharmacie de Clermont-Ferrand

Mr Eric BEYSSAC

Professeur des Universités, Pharmacien

UFR de Pharmacie de Clermont-Ferrand

Mme Emmanuelle LAINE

Maître de conférences des Universités,

UFR de Pharmacie de Clermont-Ferrand

Mme Florence NOIRT

Directrice des Affaires Médicales,

Laboratoires Théa

UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE
UFR DE PHARMACIE

Année : 2024

N°

THESE D'EXERCICE
pour le
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR DE PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 20/09/2024 par
Pierre BADEL

**EDUCATION THERAPEUTIQUE DES PATIENTS ATTEINTS DE MYELOME
MULTIPLE : QUELLE CONTRIBUTION DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE ?**

Directeur de thèse : **Mr Ghislain GARRAIT**

Jury :

Président :

Mme Marie-Ange CIVIALE

Maître de conférences des Universités,
Pharmacien
UFR de Pharmacie de Clermont-Ferrand

Membres :

Mr Ghislain GARRAIT

Professeur des Universités,
UFR de Pharmacie de Clermont-Ferrand

Mr Eric BEYSSAC

Professeur des Universités, Pharmacien
UFR de Pharmacie de Clermont-Ferrand

Mme Emmanuelle LAINE

Maître de conférences des Universités,
UFR de Pharmacie de Clermont-Ferrand

Mme Florence NOIRT

Directrice des Affaires Médicales,
Laboratoires Théa

Remerciements

Je souhaite remercier toutes les personnes qui m'ont accompagné pendant et après mes études, plus particulièrement :

- Mr Ghislain GARRAIT, directeur de thèse et professeur m'ayant accompagné pendant une bonne partie de mes études. Merci d'avoir accepté ce rôle et pour tous vos conseils, votre confiance, votre patience.
- Mme Marie-Ange CIVIALE, merci d'avoir accepté la présidence de ce jury. Merci de m'avoir soutenu et accompagné pendant 4 ans en tant qu'élus étudiant depuis ... 2017 !
- Mme Emmanuelle LAINE et Mr Eric BEYSSAC, merci pour l'intérêt que vous portez à mon travail, merci pour votre soutien pendant et depuis la fin de mes études.
- Mme Florence NOIRT, membre du jury mais aussi ma première maître de stage. Tu m'as donné goût à notre métier et es toujours là pour moi, j'espère continuer de travailler avec toi et te croiser encore longtemps chez Théa.
- Alexandre, Lu-Viet, Alban et Mary, vous suivre au quotidien chez Sanofi m'ont permis de me développer tout en passant une alternance fabuleuse à vos côtés.
- Tous mes actuels et anciens collègues chez Théa et Sanofi.
- Le Master Marketing Pharmaceutique et Technologies de Santé, plus particulièrement Mme Caroline MASCRET. Une 6^{ème} année inoubliable, une vraie famille dont le soutien perdure des années après.
- Alice et Darine, même si nous ne sommes plus dans la même équipe, vous n'êtes jamais loin et êtes d'un soutien inestimable au quotidien. Ne perdez jamais vos sourires et votre humour !
- Benjamin, from alternant to CDI en un éclair, ne change rien. Encore félicitations de subir mon « humour » si fréquemment et de faire le tri !
- Auréa, ton accent chantant te fera t'il revenir au pied des montagnes ? On espère, sinon ça ne serait pas « tout schuss » mais « to lose ».
- Alexia et Lucile, vous êtes un duo iconique de mes études. Loin des yeux mais près du cœur, revenez sur Clermont de temps en temps !

- Emma, 5 ans de parcours associatif/élu commun, ma binôme ! Ta vie hospitalière est tracée mais c'est au hand qu'on continuera de venir te voir jouer.
- Benoît, Arnaud, Florian, Alexia, gang d'associatifs à l'époque jeune, à l'époque ... La preuve que le tutorat ouvre de nombreuses portes, notamment celle de faire attention à la mousse.
- Margaux, Claire, Cécile, mes meilleurs soutiens parisiens. Même si je suis rentré au pays, nos aventures ne font que commencer. Vous ne serez jamais assez loin pour échapper à mes blagues, désolé.
- Clara et Guillaume, on se souviendra de cette époque FedEA et de s'être croisés une matinée d'été à Leclerc ... Hâte des prochaines soirées et du mariage !
- Adrien, Alexandre et Alexis, pas besoin d'autre chose qu'un PC pour s'amuser. « Tonight, we hunt ».
- Camille, on raconte que ma passation de VP Geek n'est toujours pas terminée et que tu as même eu le temps de faire de la génétique à Paris depuis ...
- Amélie, même si tu peux crever ta roue juste à côté de chez moi, l'escalade te permet d'attendre des sommets ! Et aussi de monter un canapé sur 3 étages.
- Carine, notre côté sage-femme est ressorti en février 2019, mais le côté soirée ressort depuis bien plus longtemps ... Hâte d'en refaire !
- Clara, de moins en moins Briviste (comme moi), de plus en plus Aveyronnaise, encore plus que les Aveyronnais cités ci-dessous. Quand une rencontre dans le tram change la suite de tes études.
- Axel, bien plus qu'un Pixel dans ma vie, un récital de blagues exceptionnelles autour de bières pas Del.
- Elsa, on assiste tous les deux aux blagues d'Axel en Rians. Hâte de continuer de partager de bons moments comme des trajets qui valent bien plus que trois francs Sissu.
- Anthony, de la salle 125 à Vichy, du BK à Uber Eats, de Rabanesse au WEJ ... Une grande télé, ça aide pour jouer à MK et aussi à perfectionner tes talents pour devenir champion de France de quilles de huit.
- Mes parents et ma famille, merci pour votre soutien au quotidien, sans vous je n'y serais jamais arrivé.

Table des matières

Remerciements	2
Table des matières	4
Liste des tableaux	7
Liste des figures	8
Liste des abréviations	10
Introduction	12
Partie 1 : Le Myélome Multiple	14
1. Physiopathologie du Myélome Multiple	14
1.1. Cellules affectées par le Myélome Multiple	14
1.2. Gammopathie monoclonale de signification indéterminée	17
1.3. Myélome Multiple indolent	18
1.4. Myélome Multiple	20
1.5. Myélome Multiple en Rechute et Réfractaire	20
2. Aspects biologiques et cliniques	21
2.1. Aspects biologiques.....	21
2.2. Aspects cliniques	22
3. Le diagnostic du Myélome Multiple	23
3.1. Critères diagnostic du Myélome Multiple.....	23
3.2. Examens utilisés pour le diagnostic du Myélome Multiple	25
3.3. Classification du risque.....	26
3.4. Influence de la génétique	28
3.5. Autres facteurs de risque	31
3.6. Diagnostic différentiel	31

3.7.	Cas des personnes fragiles et des personnes âgées	33
4.	Traitements actuels.....	36
4.1.	Rechute et caractère réfractaire à un traitement.....	36
4.2.	Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.....	37
4.3.	Différentes lignes de traitements	39
4.4.	Agents alkylants et anthracyclines	42
4.5.	Glucocorticoïdes.....	44
4.6.	Agents immunomodulateurs : IMiDs	45
4.7.	Inhibiteurs du protéasome.....	48
4.8.	Anticorps monoclonaux : anti-CD38	50
4.9.	Inhibiteurs de l'histone désacétylase.....	52
4.10.	Inhibiteurs de XPO1.....	54
5.	Recherches et perspectives.....	55
5.1.	Nouvelles indications de traitements existants	56
5.2.	Anticorps bispécifiques	58
5.3.	CAR-T cells	61
	Partie 2 : Les différents acteurs du monde médical.....	64
1.	Industrie pharmaceutique.....	64
1.1.	Documents produits.....	64
1.2.	Documents environnement	65
1.3.	Visiteurs médicaux et Medical Science Liaison	66
2.	Présence et impact des Key Opinion Leaders parmi les soignants.....	67
3.	Associations de patients.....	69
4.	Aidants.....	70
5.	Coopération entre l'industrie pharmaceutique, les soignants et les associations de patients.....	72

Partie 3 : Evolution de l'industrie pharmaceutique au fil des années.....	74
1. De la vente massive de médicaments à l'accompagnement du patient	74
2. Identification et réponse aux besoins	77
3. Nouveaux enjeux pour l'industrie pharmaceutique dans le monde de la santé.....	79
4. Evolution législative sur l'encadrement de la promotion en France	82
Partie 4 : Education Thérapeutique du Patient : une collaboration entre tous les acteurs de la santé.....	84
1. Définition et principes généraux de l'Education Thérapeutique du Patient	84
2. Différences et complémentarité avec l'éducation pour la santé	87
3. Encadrement législatif de l'ETP	89
4. Conception d'un programme d'Education Thérapeutique du Patient	91
4.1. D'une idée pour accompagner le patient à sa réalisation	91
4.2. L'inclusion du programme d'Education Thérapeutique du Patient dans la stratégie thérapeutique	94
4.3. Proposition d'un exemple de programme d'Education Thérapeutique du Patient autour du Myélome Multiple.....	95
5. Contribution de l'industrie pharmaceutique	97
6. Contribution des associations de patients	100
7. Contribution des aidants	101
8. Réflexion sur la contribution actuelle et future de l'industrie pharmaceutique dans les programmes d'Education Thérapeutique du Patient.....	102
Conclusion	105
Références bibliographiques	107
Annexes.....	114
Serment de Galien	132

Liste des tableaux

Tableau I : Classification de Salmon et Durie

Tableau II : Classification R-ISS

Tableau III : Evaluation du risque cytogénétique en fonction du profil cytogénétique

Tableau IV : Similarités et différences entre le Myélome Multiple symptomatique et la maladie de Waldenström

Tableau V : Classes thérapeutiques et traitements utilisés dans le Myélome Multiple

Liste des figures

Figure 1 : Hématopoïèse des lignées myéloïde et lymphoïde

Figure 2 : Moelle osseuse rouge et jaune

Figure 3 : Structure des différentes immunoglobulines

Figure 4 : Comparaison d'une EDP normale avec une EDP contenant un pic monoclonal

Figure 5 : Influence du système RANK/RANK ligand sur la résorption osseuse

Figure 6 : Géodes osseuses localisées sur le crâne

Figure 7 : Ponction médullaire d'un patient atteint de Myélome Multiple

Figure 8 : Survie globale des patients atteints de Myélome Multiple en fonction de leur risque cytogénétique

Figure 9 : Paire de chromosomes ayant la mutation $t(14;16)(q32;q23)$

Figure 10 : Paire de chromosomes ayant la mutation gain (1q21) et la mutation amp (1q21)

Figure 11 : Détermination de l'IMWG frailty score

Figure 12 : Evolution des indicateurs de suivi de la maladie selon l'état de fragilité du patient

Figure 13 : Déroulement d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques

Figure 14 : Recommandations de l'EHA-ESMO 2021 pour la 1^{ère} ligne de traitement

Figure 15 : Recommandations de l'EHA-ESMO 2021 pour la 2^{ème} ligne de traitement

Figure 16 : Recommandations de l'EHA-ESMO 2021 à partir de la 3^{ème} ligne de traitement

Figure 17 : Mécanisme d'action, absence et inhibition de la topoisomérase II pendant l'anaphase de la mitose

Figure 18 : Action des glucocorticoïdes lors de la synthèse de l'acide arachidonique

Figure 19 : Mécanisme d'action des IMiDs

Figure 20 : Mécanisme d'action des IP

Figure 21 : Mécanisme d'action des anticorps anti-CD38

Figure 22 : Régulation de la transcription par l'histone désacétylase

Figure 23 : Mécanisme d'action du Sélinexor sur une cellule cancéreuse

Figure 24 : Structure et cibles du teclistamab

Figure 25 : Procédé de fabrication des CAR-T cells

Figure 26 : Chiffres clés à propos des aidants

Figure 27 : Evolution du modèle d'affaires des industries pharmaceutiques

Figure 28 : Nouveaux domaines de compétences de l'industrie pharmaceutique

Figure 29 : Illustration de certains concepts clés de l'auto-prise en charge du patient

Figure 30 : Principes d'amélioration d'un programme d'ETP

Figure 31 : Processus de conception et de mise en place d'un programme d'ETP

Figure 32 : L'intégration de l'ETP dans la stratégie thérapeutique

Figure 33 : Exemple de déroulé de la coopération entre PDS et industriels pour créer un livret support d'une séance d'ETP

Liste des abréviations

Ac : Anticorps

ADL : Activity of daily living

AF3M : Association Française des maladies du myélome multiple

Ag : Antigène

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ASCT : Autologous stem cell transplantation = Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques

BCMA : B-cell maturation antigen

BCR : B cell receptor

CAR-T cells : Chimeric antigenic receptor-T cells

CCI : Charlson comorbidity index

CD : Cluster de différenciation

CRS : Cytokine release syndrome

CSH : Cellule souche hématopoïétique

EDP : Electrophorèse des protéines

EHA : European Hematology Association

ETP : Education thérapeutique du patient

ESMO : European Society of Medical Oncology

HAS : Haute autorité de santé

HDAC : Histone désacétylase

IADL : Instrumental activity of daily living

ICANS : Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome

Ig : Immunoglobuline

IMiD : Immunomodulatory imide drug

IMWG : International myeloma working group

IP : Inhibiteur du protéasome

ISS : International staging system

KOL : Key opinion leader

LEEM : Les entreprises du médicament

LDH : Lactate deshydrogénase

MGUS : Monoclonal gammopathy of undetermined significance

MM : Myélome multiple

MMRR : Myélome multiple en rechute et réfractaire

MSL : Medical science liaison

NFS : Numération de la formule sanguine

OAF : Osteoclast activating factor

OS : Survie globale

PFS : Progression free survival = Survie sans progression

R-ISS : Revisited international staging system

SMM : Smoldering multiple myeloma

VM : Visiteur médical

Introduction

Le Myélome Multiple (MM) est une hémopathie maligne due à la prolifération tumorale de plasmocytes anormaux dans la moelle osseuse (1). Les plasmocytes sont des cellules de l'immunité acquise et contribuent à celle-ci. Les plasmocytes anormaux ont perdu leur capacité à défendre l'organisme, et prolifèrent d'une façon anarchique et incontrôlée.

Cette pathologie est incurable à l'heure actuelle. Des traitements sont cependant développés pour réduire l'avancée et l'impact du myélome multiple. La cause de l'apparition de ce cancer, son histoire naturelle, ses signes cliniques et ses traitements font l'objet de nombreuses recherches et sont sujet à de nombreuses découvertes chaque année.

C'est une maladie qui représente de 10 à 15 % des hémopathies malignes et moins de 2 % de tous les cancers (2). Il s'agit de la 2^{ème} hémopathie maligne la plus fréquente, après la leucémie myéloïde chronique. En France, en 2018, son incidence annuelle ajustée est de 5 440 cas soit 5,6 nouveaux cas pour 100 000 habitants. Son incidence est en augmentation. Sa prévalence annuelle est de l'ordre de 16 000 patients (2). Le myélome touche plus souvent l'homme que la femme (sexe ratio $\approx 1,5$). Cette maladie est plus fréquente chez les sujets de race noire. Cette maladie est rare avant l'âge de 40 ans avec moins de 3 % des cas et après 80 ans. L'âge médian au moment du diagnostic est de 72 ans pour les hommes et de 75 ans pour les femmes. Environ 75 % des cas sont diagnostiqués après 55 ans. Cette maladie ne concerne pas l'enfant (2).

Le myélome multiple est traité en milieu hospitalier, plus précisément en hématologie. Cet environnement est nécessaire au diagnostic ainsi qu'à l'administration des traitements, au suivi et à l'éducation thérapeutique des patients.

Le myélome multiple est une pathologie complexe nécessitant un encadrement complet. Divers services et acteurs hospitaliers sont mis à contribution et doivent coopérer. Le bien-être du patient doit être pris en compte. La bonne gestion des effets indésirables des traitements y participe. Le suivi et l'accompagnement du patient aussi.

Un des moyens d'accompagner les patients est de l'éduquer. Eduquer un patient permet de lui expliquer sa maladie, son traitement et lui faire comprendre les actions des professionnels

de santé. En le rendant acteur de sa maladie, cela le rendra plus enclin à être observant et améliorera son confort de vie.

Des programmes d'Education Thérapeutique du Patient (ETP) voient le jour pour de nombreuses pathologies. C'est une façon innovante pour un patient d'acquérir bon nombre de notions clés pour l'aider dans son quotidien, tout en étant au contact des soignants.

L'industrie pharmaceutique est déjà en contact avec les médecins pour leur proposer des médicaments toujours plus innovants. Alors que les contraintes réglementaires sont de plus en plus fortes sur la promotion médicale, l'industriel peut toujours apporter un soutien et un autre point de vue qui aiderait les patients à mieux comprendre leur maladie. Certaines démarches sont possibles et permettent une coopération entre tous les acteurs de la santé dans le sens du patient.

Dans cette thèse nous allons détailler le myélome multiple. Dans un second temps, nous décrirons les différents acteurs du monde médical. Puis nous traiterons l'évolution de l'industrie pharmaceutique au fil des années. Enfin, nous aborderons la collaboration entre tous les acteurs de la santé dans le cadre d'un projet d'Education Thérapeutique du Patient.

Partie 1 : Le Myélome Multiple

1. Physiopathologie du Myélome Multiple

1.1. Cellules affectées par le Myélome Multiple

Les cellules affectées par le Myélome Multiple sont des cellules sanguines. Celles-ci sont issues des cellules souches hématopoïétiques (CSH) lors de l'hématopoïèse. Elles produisent des cellules classées dans deux lignées (Figure 1) :

- La lignée myéloïde, à l'origine des lymphocytes B et T notamment,
- La lignée lymphoïde, à l'origine entre autres des hématies, polynucléaires, monocytes et plaquettes.

La lignée atteinte chez les patients souffrant de Myélome Multiple est la lignée myéloïde (3).

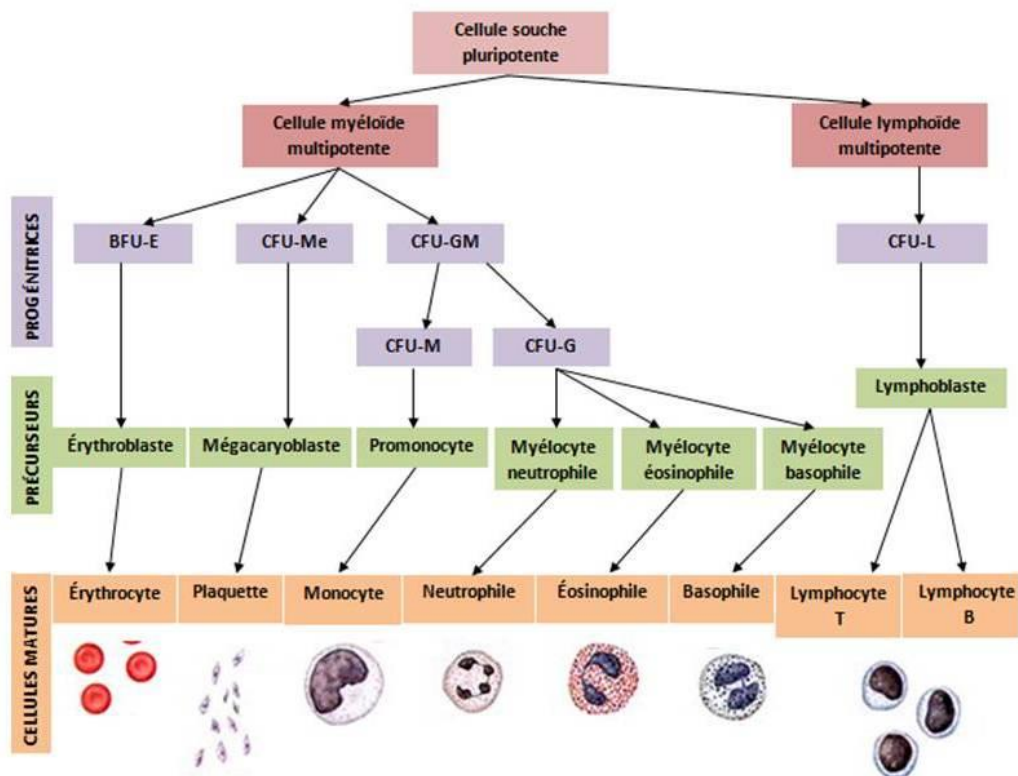


Figure 1 : Hématopoïèse des lignées myéloïde et lymphoïde (4)

Après la naissance, l'hématopoïèse de ces cellules se déroule dans les organes lymphoïdes. On distingue les organes lymphoïdes primaires et les organes lymphoïdes secondaires. Les organes lymphoïdes primaires (comme la moelle osseuse ou le thymus) accueillent la maturation cellulaire, la production lymphocytaire. Les organes lymphoïdes secondaires permettent la rencontre entre les lymphocytes et les antigènes (Ag), ce qui induira leur différenciation. Ces organes sont les ganglions lymphatiques, les amygdales, la rate, le système lymphoïde cutané.

Située dans les cavités de l'os, il existe deux types de moelle osseuse : la moelle rouge et la moelle jaune (Figure 2). La moelle osseuse rouge est constituée en majorité de vaisseaux sanguins et de cellules myéloïdes. La moelle osseuse jaune est quant à elle constituée en majorité de cellules adipocytaires.

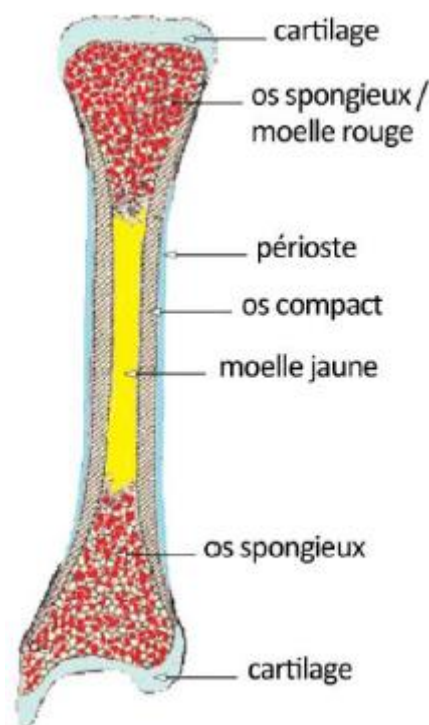


Figure 2 : Moelle osseuse rouge et jaune (5)

Au sein de la moelle osseuse rouge se déroule l'hématopoïèse des lymphocytes B. Ces cellules sont des cellules de l'immunité et se distinguent des lymphocytes T par leur antigène de surface, appelé cluster de différenciation (CD). Ils se distinguent aussi par leur fonction dans

le système immunitaire : le lymphocyte B fera partie de l'immunité humorale tandis que le lymphocyte T fera partie de l'immunité cellulaire.

Le lymphocyte B exprime à sa surface une immunoglobuline, appelée B cell receptor (BCR). Ce BCR permet la fixation des antigènes sur le lymphocyte B. Une fois que le lymphocyte B exprime ce récepteur, il devient naïf et circule de la moelle osseuse vers les organes lymphoïdes secondaires (6).

Le lymphocyte B s'inscrit dans l'immunité adaptative, de longue durée. Le lymphocyte B naïf, qui n'a jamais rencontré d'antigène, se différenciera à la rencontre de ce dernier. Il sera dirigé contre un antigène en particulier. A sa première rencontre avec celui-ci, son action sera faible. Mais grâce à sa différenciation, lors des futures rencontres, son action sera bien plus véloce et intense contre le pathogène ciblé.

Son action immunitaire repose sur sa différenciation : le lymphocyte B naïf évolue soit en lymphocyte B mémoire qui proliférera plus vite, soit en plasmocyte.

Le plasmocyte est le stade ultime de différenciation du lymphocyte B et produit des anticorps (Ac) appelés immunoglobulines (Ig). Il existe 5 types d'immunoglobulines : IgM, IgG, IgA, IgD et IgE (Figure 3). Les plasmocytes et les anticorps qu'ils produisent font également partie du système immunitaire.

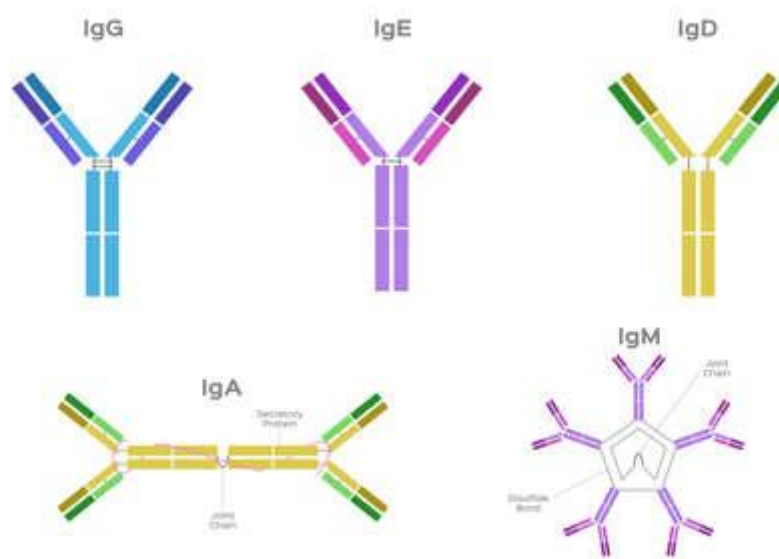


Figure 3 : Structure des différentes immunoglobulines

Les cellules concernées par le Myélome Multiple sont les plasmocytes. Chez ces patients, une partie de leurs plasmocytes sont anormaux (1). Morphologiquement, ils sont identiques aux plasmocytes normaux. Mais ils possèdent de nombreuses différences caractéristiques :

- Inaptitude à effectuer son action immunitaire
- Production d'une immunoglobuline particulière, la protéine M
- Envahissement de la moelle osseuse
- Multiplication cellulaire incontrôlée.

Une trop grande concentration de plasmocytes anormaux est appelée plasmocytose (7).

Les plasmocytes anormaux ont une action directe sur les cellules régulatrices des os. Les ostéoclastes sont stimulés via une perturbation du système RANK-ligand. Une résorption osseuse anormalement élevée en résulte. Les ostéoblastes sont quant à eux inhibés via la production de la protéine DKK1. La formation de l'os devient anormalement basse (7).

1.2. Gammopathie monoclonale de signification indéterminée

Le Myélome Multiple se développe progressivement dans l'organisme, passant par plusieurs stades. Le premier d'entre eux est la gammopathie monoclonale de signification indéterminée, ou monoclonal gammopathy of undetermined significance en anglais (MGUS) (1). C'est une forme asymptomatique, mais qui nécessite un suivi à vie en raison de son risque d'évolution. Le MGUS a 1% de risque chaque année d'évoluer en Myélome Multiple. Il peut aussi évoluer en Myélome Multiple Indolent (ou smoldering multiple myeloma - SMM) (8).

En France, au-delà de 50 ans on estime à 3,2% la prévalence des MGUS dans la population générale. L'âge médian au diagnostic est de 72 ans (9). On observe chez les patients atteints de MGUS un pic monoclonal modéré (1). Ce pic, repéré par électrophorèse des protéines (EDP) révèle un isotype IgG dans 70 à 75% des cas, IgM dans 15 à 20% des cas ou IgA dans 10 à 15% des cas.

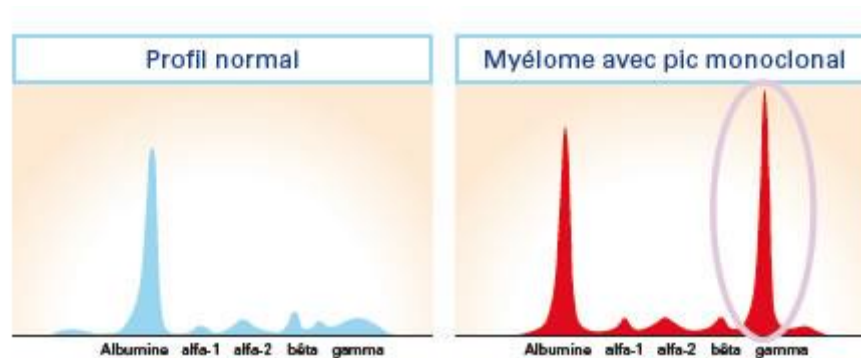


Figure 4 : Comparaison d'une EDP normale avec une EDP contenant un pic monoclonal (10)

Pour diagnostiquer un MGUS, les médecins doivent visualiser les 3 critères suivants chez un patient (1) :

- Un pic monoclonal de concentration inférieure à 30 g/L,
- Une plasmocytose médullaire inférieure à 10%,
- Un caractère asymptomatique, l'absence par exemple d'anémie, de signes osseux, de douleurs, d'insuffisance rénale.

La biologie permet donc d'identifier un MGUS. La surveillance régulière (tous les 6 à 12 mois) du patient est recommandée et devra comporter des examens cliniques, et les examens biologiques mentionnés ci-dessus (1).

1.3. Myélome Multiple indolent

Le Myélome Multiple Indolent en anglais est le 2^{ème} état précurseur du Myélome Multiple, avec le MGUS. Il s'agit d'une anomalie cellulaire plasmatique clonale asymptomatique (11). Le SMM se distingue du MGUS de part son risque plus élevé d'évolution maligne : 10% des SMM évoluent vers un myélome multiple les 5 premières années, puis 3% les 5 années suivantes, puis 1% (contre 1% quel que soit le temps écoulé depuis le diagnostic pour les MGUS) (11).

Le SMM se distingue également du MGUS par la biologie. Il est défini par (11) :

- La présence d'une immunoglobuline sérique monoclonale (type IgG ou IgA) supérieure ou égale à 30 g/L ou une immunoglobuline sérique présente dans les urines supérieure

ou égale à 500 mg/24h et/ou la présence de plasmocytes clonaux médullaires entre 10 et 60%,

- L'absence d'évènements définissant un myélome multiple ou une amylose AL.

Dans la majorité des cas de SMM, il n'y a pas nécessité de traiter. Une observation clinique et biologique régulière suffit.

Cependant, l'International myeloma working group (IMWG) a fait évoluer ses recommandations et définit maintenant des patients à haut risque ou à très haut risque pouvant bénéficier d'un traitement identique aux patients ayant un myélome multiple diagnostiqué (11).

Les patients ayant un SMM à haut risque possèdent une plasmocytose médullaire supérieure ou égale à 10% associée à au moins un des critères suivants (11) :

- Une protéine monoclonale sérique > 30 g/L,
- Un SMM de type IgA,
- Une immunoparésie avec une réduction de 2 isotypes d'immunoglobuline non impliqués,
- Un rapport des chaînes légères κ/λ ou $\lambda/\kappa \geq 8$ mais < 100,
- Une augmentation progressive du pic d'immunoglobuline (> à 25% en 2 prélèvements consécutifs en moins de 6 mois),
- Une plasmocytose médullaire de 50 à 60%,
- Un immunophénotype plasmocytaire anormal,
- Des anomalies cytogénétiques des plasmocytes, notamment une translocation t(4;14), un gain de 1q et une délétion del(17p),
- Une augmentation des plasmocytes circulants,
- Une IRM avec anomalies diffuses ou 1 seule lésion focale,
- Un PET-scan avec 1 lésion focale et augmentation de fixation sans destruction ostéolytique sous-jacente.

Les patients ayant un SMM à très haut risque ont un risque d'évolution estimé à 80% vers le myélome multiple à 2 ans. Ils présentent les 3 critères suivants (11) :

- Une plasmocytose médullaire ≥ 60 %,

- Un rapport des chaînes légères κ/λ ou $\lambda/\kappa \geq 100$,
- Au moins une lésion focale en IRM.

1.4. Myélome Multiple

Un MGUS ou un SMM peut évoluer en Myélome Multiple. Celui-ci est symptomatique. La malignité de l'hémopathie est avérée, ainsi que la prolifération des plasmocytes anormaux dans la moelle osseuse (1). Le patient verra l'activité de sa maladie fluctuer entre deux phases :

- Une phase active, instable : la rechute
- Une phase inactive, stable : la rémission

La prescription de traitements est à ce stade nécessaire. Au fur et à mesure des rechutes, le patient devient réfractaire aux traitements qu'il utilise, les rendant inefficaces. On utilise le terme réfractaire pour une absence de réponse au traitement ou une progression dans les 60 jours après l'initiation de celui-ci (12). Il faut alors changer de stratégie thérapeutique. Le simple myélome multiple évolue alors en myélome multiple réfractaire puis en myélome multiple en rechute et réfractaire (MMRR).

1.5. Myélome Multiple en Rechute et Réfractaire

Le Myélome Multiple en Rechute et Réfractaire (MMRR) est le stade final de la maladie. Il est défini par une absence de réponse au traitement de sauvetage ou une progression dans les 60 jours après l'initiation de celui-ci suivant le dernier traitement ayant obtenu une réponse puis qui ont progressé dans la maladie (12).

Le myélome multiple étant une maladie chronique et évolutive, l'immense majorité des patients auront *in fine* un MMRR. Au fur et à mesure de l'avancée de la maladie, les traitements sont de plus en plus nombreux à être inefficaces et la survie globale des patients diminue. La santé du patient se détériore alors. On peut attribuer ce constat au fait qu'il vieillit (devenant plus fragile), qu'il peut avoir de plus en plus de comorbidités (provoquées ou pas par les traitements) ou par le fait qu'il doit supporter des traitements lourds et peu anodins.

En plus du caractère réfractaire de la maladie, tous ces facteurs peuvent réduire le nombre d'options thérapeutiques disponibles (12).

2. Aspects biologiques et cliniques

Le Myélome Multiple présente des signes cliniques et biologiques particuliers, permettant le diagnostic. Il faut cependant noter que tous les patients n'ont pas tous les symptômes. On estime même qu'un tiers des patients n'ont pas de symptômes au diagnostic.

2.1. Aspects biologiques

D'un point de vue biologique, le Myélome Multiple induit certaines perturbations dans l'organisme. Les malades peuvent présenter des troubles hématologiques, tels qu'une anémie ou une augmentation de l'angiogenèse. On observe également à une hypercalcémie (13). Celle-ci est due à l'augmentation de l'activité des ostéoclastes (favorisant la résorption osseuse) et une diminution de l'activité des ostéoblastes (inhibant la formation de l'os). Le système de signalisation RANK/RANK ligand s'en trouve perturbé. Ce système favorise la formation osseuse avec son rôle dans la maturation des ostéoblastes ou la résorption osseuse dans son rôle dans la maturation des ostéoclastes (14) (Figure 5). Lorsque l'ostéoprotégérine (OPG) se fixe sur le récepteur RANK, on augmente la production d'ostéoblastes. Lorsque ce n'est pas le cas, la production des ostéoclastes est amplifiée (14) (Figure 5).

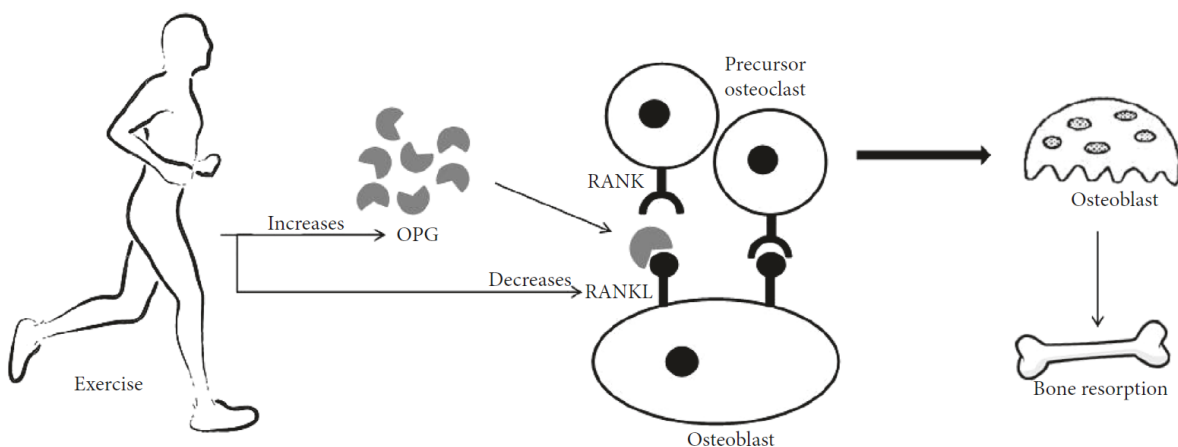


Figure 5 : Influence du système RANK/RANK ligand sur la résorption osseuse (14)

La résorption osseuse trop importante induit un relargage de calcium dans le sang, et donc une hypercalcémie. Le rôle de l'OAF (osteoclast activating factor) dans la dérégulation de l'activité des ostéoblastes et ostéoclastes est prédominant. Cette cytokine est retrouvée chez les patients atteints de Myélome Multiple : elle stimule la résorption osseuse et provoque de ce fait une hypercalcémie.

Grâce à l'électrophorèse des protéines, un pic monoclonal caractéristique est détecté (Figure 4). Il est le plus souvent d'isotype IgG (55% des cas) ou IgA (25% des cas). Il y a présence d'une protéine M, produite par le clone monoclonal de plasmocyte. L'isotype précis de la protéine M est déterminé par immunofixation. On peut retrouver des protéines à chaînes légères dans le sang voire dans les urines : il s'agit de la protéinurie de Bence-Jones (1).

2.2. Aspects cliniques

Les perturbations biologiques entraînent des signes cliniques. Les plasmocytes anormaux ne remplissent plus leur fonction dans le système immunitaire. Cela explique pourquoi les patients atteints de Myélome Multiple ont des infections plus souvent que les autres (13). Les traitements, parfois immunosuppresseurs (comme DARZALEX® ou REVLIMID® par exemple), majorent le risque d'infection déjà existant. Les infections sont la première cause de décès chez les patients atteints de Myélome Multiple, dans 20% à 50% des cas (2).

La conséquence de l'hypercalcémie et de la résorption osseuse trop importante est une atteinte osseuse marquée, notamment sur le squelette axial. Au fur et à mesure de la progression de la maladie, on observe des douleurs de plus en plus intenses, non calmées par des antalgiques classiques (13). Des fractures pathologiques (spontanées ou avec peu d'efforts) surviennent, ainsi que des tassements vertébraux. Cela peut aller jusqu'à la formation de plasmocytomes, tumeurs osseuses extramédullaires (13). Enfin, on observe la formation de géodes osseuses qui sont des lacunes dans l'os. On en retrouve par exemple dans l'os du crâne (Figure 6) (10).



Figure 6 : Géodes osseuses localisées sur le crâne (10)

L'hypercalcémie peut causer d'autres symptômes, comme des nausées, des vomissements, une déshydratation, une soif intense, un syndrome polyuropolydipsique, une confusion voire un coma. Des fractures du rachis ainsi que les plasmocytomes peuvent entraîner des troubles neurologiques. Ces atteintes du système nerveux central sont à surveiller par l'imagerie pour que cela n'empire pas. Des atteintes du système nerveux périphérique sont également possibles Il s'agit la plupart du temps de polyneuropathies périphériques, ou de douleurs neuropathiques (13). L'accumulation de protéine M contribue à une diminution de la fonction rénale, pouvant aller jusqu'à l'insuffisance rénale (13). Cette situation est généralement de mauvais diagnostic et nécessite de recourir à des séances d'hémodialyse.

3. Le diagnostic du Myélome Multiple

3.1. Critères diagnostic du Myélome Multiple

Les critères pour poser le diagnostic du Myélome Multiple sont établis au niveau mondial par l'International Multiple Myeloma Working Group (IMWG). Cet ensemble d'experts propose des recommandations et les met à jour si nécessaire. La dernière version date de 2014 (15). Le diagnostic s'appuie sur les signes cliniques et biologiques cités précédemment.

En 2003 il y a eu un premier cadrage, les critères retenus étaient basés sur les symptômes de la maladie. Ce sont les critères CRAB (15), un acronyme en quatre lettres pour définir quatre notions :

- C : hyperCalcemia,
- R : Renal disease,
- A : Anemia,
- B : Bones.

Les critères CRAB sont définis tels que suit : présence d'une plasmocytose médullaire clonale $\geq 10\%$ ou un plasmocytome histologiquement prouvé ainsi que la présence d'au moins un des critères suivants (15) :

- Une hypercalcémie ($> 0,25$ mmol/L par rapport à la normale ou $> 2,75$ mmol/L),
- Une insuffisance rénale (créatinine sérique > 177 mmol/L ou une clairance de la créatinine < 40 mL/min),
- Une anémie (hémoglobine > 2 g/dL en-dessous de la limite inférieure ou < 10 g/dL),
- Une lésion ostéolytique ou plus (détectée par radiographie standard, scanner du corps entier, TEP scan).

En 2014, l'IMWG a fait évoluer les critères CRAB (15). En plus de la plasmocytose médullaire clonale $\geq 10\%$ et des précédents critères, on ajoute la présence de biomarqueurs de malignité (15) :

- Une plasmocytose médullaire clonale $\geq 60\%$,
- Un rapport κ/λ ou λ/κ des chaînes légères ≥ 100 ,
- Au moins deux lésions focales détectées par IRM.

Un marqueur de malignité en plus de la plasmocytose médullaire clonale $\geq 10\%$ est maintenant nécessaire au diagnostic du Myélome Multiple. Les autres critères peuvent évidemment être présents pour établir le diagnostic. Ces critères sont les critères SLiM CRAB (15).

3.2. Examens utilisés pour le diagnostic du Myélome Multiple

L'IMWG, en plus de proposer des recommandations pour le diagnostic, oriente les médecins vers les examens à pratiquer. La première chose à faire est d'évaluer les signes cliniques du patient, ainsi que ses antécédents et comorbidités. Ensuite, un certain nombre de tests est pratiqué, pour identifier les éléments biologiques cités précédemment (15).

Une ponction médullaire est réalisée pour vérifier la présence de plasmocytes anormaux dans la moelle osseuse (Figure 7). L'analyse est qualitative, mais aussi quantitative : on détermine le pourcentage de clones anormaux (15). Une analyse cytogénétique de la moelle osseuse peut être effectuée en parallèle, pour identifier d'éventuelles modifications génétiques dans les plasmocytes anormaux (15). Le myélogramme est un examen nécessaire pour poser le diagnostic du Myélome Multiple.

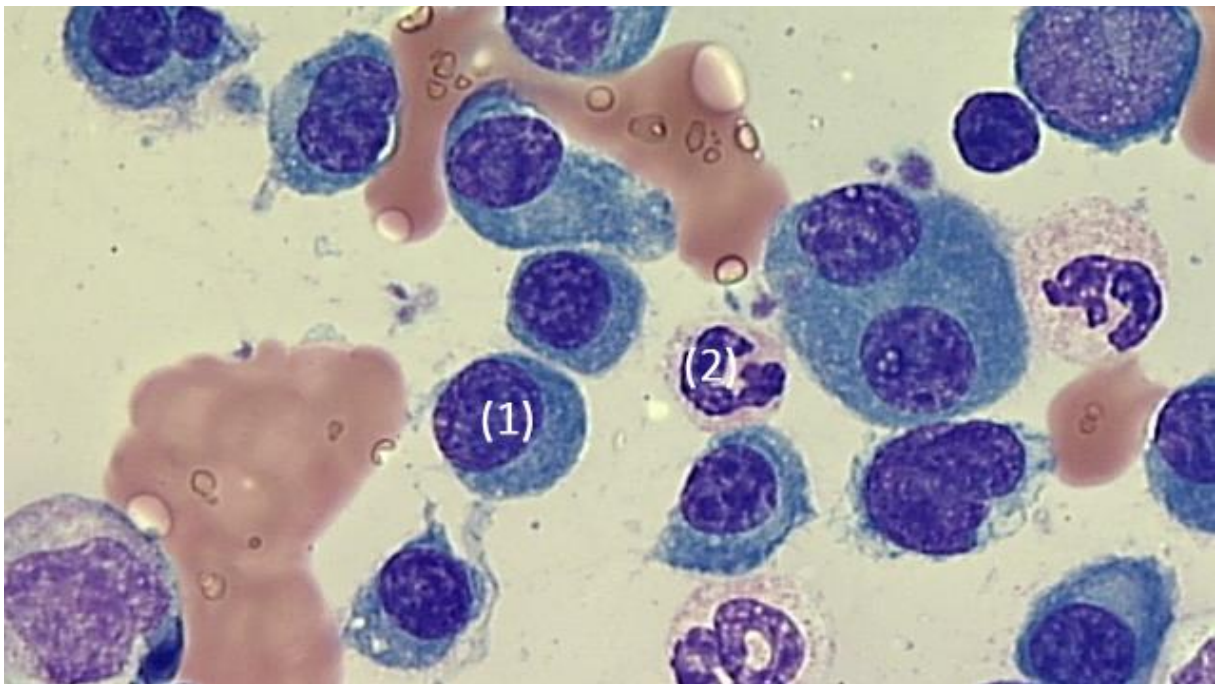


Figure 7 : Ponction médullaire d'un patient atteint de Myélome Multiple (16)

(1) : Plasmocyte anormal ; (2) : Monocyte

Une électrophorèse des protéines (EDP) sériques est réalisée pour déterminer la présence ou non de la protéine M. Si un pic monoclonal à l'EDP est détecté, une immunofixation est

pratiquée pour caractériser précisément la protéine sur ses chaînes lourdes et légères. On détermine comme cela son isotype (15). A la suite de l'EDP, on quantifie la protéine M grâce à une mesure de l'aire sous la courbe.

Les éventuelles protéines urinaires sont aussi quantifiées par une EDP (15). La présence de protéines dans les urines est pathologique. On fait leur quantification via la mesure de l'aire sous la courbe résultant de l'EDP. La protéinurie de Bence Jones est identifiée via cet examen. Un recueil des urines sur 24 heures est nécessaire au préalable.

La mesure de la créatininémie permet de surveiller la fonction rénale et celle de la calcémie permet de surveiller l'hypercalcémie (15).

Il y a réalisation d'une numération de la formule sanguine (NFS) pour identifier une éventuelle anémie. Le taux d'hémoglobine plasmatique est surveillé ainsi que les autres constantes (tant quantitatives que qualitatives) des éléments figurés du sang (15).

Enfin, le médecin a recours à des techniques d'imagerie. La radiographie par rayons X est l'examen de routine et est nécessaire pour poser le diagnostic du myélome (15). Elle permet aussi de détecter des anomalies osseuses, telles que des fractures ou des géodes. La TDM (tomodensitométrie), l'IRM (imagerie par résonance magnétique) ainsi que le TEP-scan (tomographie par émission de positons) sont des examens complémentaires, non systématiques, utiles pour mieux détecter et caractériser les différentes lésions osseuses.

3.3. Classification du risque

Au fil du temps, les médecins ont étudié et évalué les facteurs de risque des patients atteints de Myélome Multiple. Plusieurs classifications ont vu le jour et évoluent au gré des découvertes.

En 1975, la classification de Salmon et Durie fut la première réalisée et utilisée. Elle s'appuie sur des résultats biologiques (analyses sanguines, urinaires) et de radiographie (15,17). La concentration sérique de protéine M, la calcémie, le taux d'hémoglobine et les lésions osseuses sont prises en compte. 3 stades de gravité sont établis, le stade I étant le moins à risque et le stade III le plus à risque (Tableau I) (17).

Tableau I : Classification de Salmon et Durie (17)

Paramètre	Stade I	Stade II	Stade III
	Tous les critères suivants	Un des critères suivants	Un des critères suivants
Hémoglobine	> 10 g/dL	8,5 à 10 g/dL	< 8,5 g/dL
Calcémie	< 3 mmol/L	3 mmol/L	> 3 mmol/L
Protéine M			
IgA	< 30 g/L	30 à 50 g/L	> 50 g/L
IgG	< 50 g/L	50 à 70 g/L	> 70 g/L
Chaînes légères urinaires	< 4 g/24 h	4 à 12 g/24 h	> 12 g/24 h
Lésions osseuses	Os normal	Lésions mineures	Lésions importantes

La classification de Salmon et Durie est largement utilisée à la fin du XXème siècle. Cependant elle n'utilisait pas certains biomarqueurs importants tels que l'albumine sérique, la lactate deshydrogénase (LDH), la β 2-microglobuline sérique et les marqueurs cytogénétiques. Les interprétations des lésions osseuses sur radiographie à rayons X étaient aussi subjectives, pouvant fausser le stade attribué.

La classification de l'International Staging System (ISS) a été établie en 2005 pour palier à cela. Celle-ci précise la classification de Salmon et Durie en y intégrant la concentration en albumine sérique et en β 2-microglobuline sérique (15).

En 2015, la classification de l'ISS a été révisée pour tenir compte également de la LDH et des marqueurs cytogénétiques sont de plus en plus nombreux. La classification Revised International Staging System (R-ISS) est devenue la recommandation à utiliser (15). Elle l'est toujours à l'heure actuelle, la classification de Salmon et Durie étant de moins en moins utilisée.

La classification R-ISS comporte toujours trois stades de risques et inclut la LDH et les risques cytogénétiques en plus des autres paramètres. Le stade I étant comme précédemment le moins à risque (15) et le stade III le plus à risque (Tableau II).

Tableau II : Classification R-ISS (15)

Paramètre	Stade I	Stade II	Stade III
	Tous les critères suivants	Ne comprend pas les éléments du stade I ni ceux du stade III	Un des critères suivants
β2-microglobuline	< 3,5 mg/L		> 5,5 mg/L
Albumine	≥ 3,5 g/dL		
Anomalies cytogénétiques	Anomalies à risque cytogénétique standard		Anomalies à haut risque cytogénétique
LDH	Valeurs normales (UI/L)		Valeurs supérieures à la normale (UI/L)

3.4. Influence de la génétique

Certains malades atteints de Myélome Multiple (MM) sont porteurs d'anomalies cytogénétiques. Celles-ci sont des facteurs de risque de développer la maladie, notamment quand on dépiste ces anomalies chez des patients atteints de MGUS, de SMM ou même sans gammopathie. Ces patients ont des taux de survie globale (OS) ou de survie sans progression (PFS) moins élevés (Figure 8) (18). On parle de haut risque cytogénétique (15,18). Le risque cytogénétique est étudié dans la classification R-ISS.

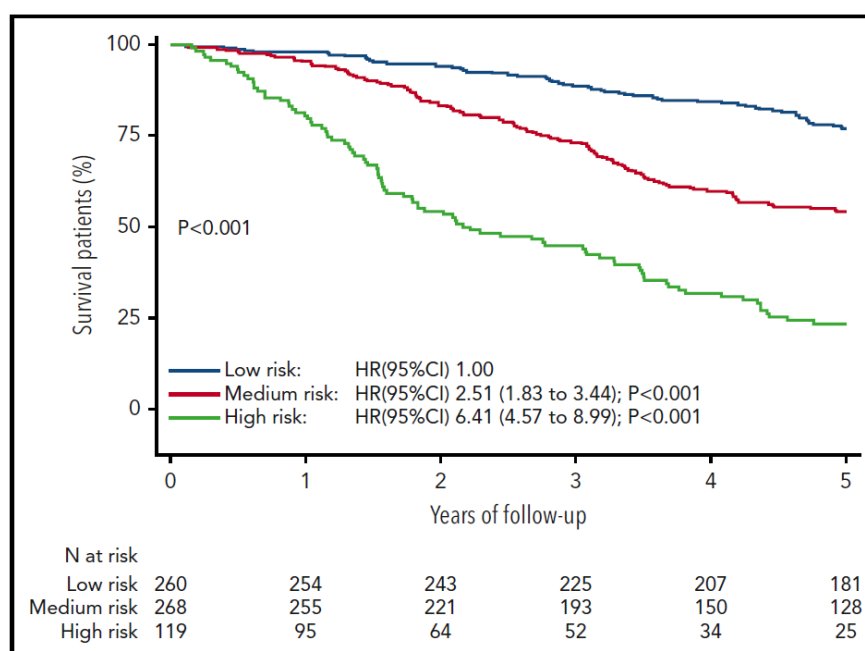


Figure 8 : Survie globale des patients atteints de Myélome Multiple en fonction de leur risque cytogénétique (18)

En génétique, une nomenclature est utilisée pour décrire les anomalies. On identifie la paire de chromosome concernée puis s'il s'agit de son bras court (noté p) ou de son bras long (noté q). La variation concerne ensuite un allèle dont on donnera le numéro. Par exemple, si on parle de l'allèle 32 du chromosome 14, en sachant qu'il se situe sur le bras long, on le notera 14q32. On désigne enfin le type d'anomalie : t pour translocation (échange d'un allèle entre 2 chromosomes), gain (ajout d'un allèle, la paire de chromosomes en aura 3 exemplaires), amplification (notée « amp », ajout de 2 allèles ou plus, la paire de chromosomes en aura 4 exemplaires ou plus) ou la délétion (notée « del », suppression d'un allèle, la paire de chromosomes en aura 1 seul exemplaire).

On retrouvera par exemple dans le Myélome Multiple la t(14;16) (q32;q23) (Figure 9) ou encore le gain (1q21) voire l'amp (1q21) (Figure 10).

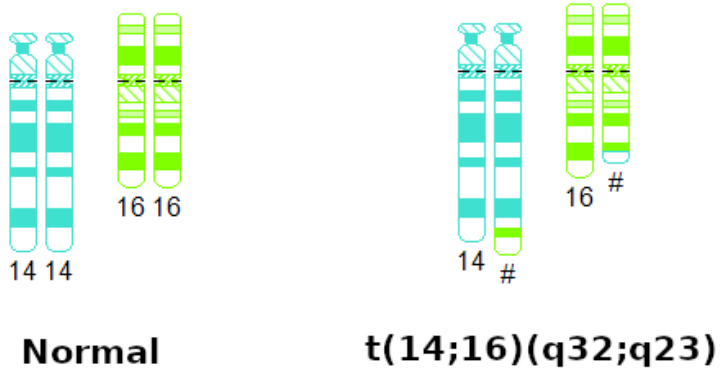


Figure 9 : Paire de chromosomes ayant la mutation t(14;16) (q32;q23) (19)

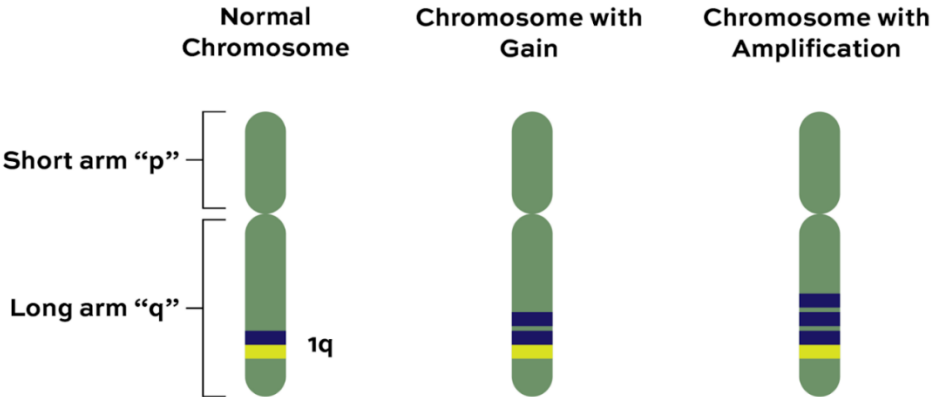


Figure 10 : Paire de chromosomes ayant la mutation gain (1q21) et la mutation amp (1q21)

Les anomalies cytogénétiques sont détectées par FISH (fluorescence *in situ* par hybridation) et font partie des classifications ISS et R-ISS (15). Les mutations suivantes sont identifiées comme étant à haut risque cytogénétique pour un malade ayant le Myélome Multiple : t(4;14) (p16;q32), t(14;16) (q32;q23), gain (1q21), amp (1q21) et del(17p). Il existe d'autres anomalies à risque cytogénétique moindre, mais néanmoins surveillées (Tableau III) (15).

Tableau III : Evaluation du risque cytogénétique en fonction du profil cytogénétique (15)

Anomalie cytogénétique	SMM	Myélome Multiple
Trisomies	Risque intermédiaire de progression, PFS médiane de 3 ans	Bon pronostic, MM de risque standard, OS médiane de 7 à 10 ans
t(11;14) (q13;q32)	Risque standard de progression, PFS médiane de 5 ans	Bon pronostic, MM de risque standard, OS médiane de 7 à 10 ans
t(6;14) (p21;q32)	Risque standard de progression, PFS médiane de 5 ans	Bon pronostic, MM de risque standard, OS médiane de 7 à 10 ans
t(4;14) (p16;q32)	Haut risque de progression, PFS médiane de 2 ans	MM de risque intermédiaire, OS médiane de 5 ans
t(14;16) (q32;q23)	Risque standard de progression, PFS médiane de 5 ans	MM de haut risque, OS médiane de 3 ans
t(14;20) (q32;q11)	Risque standard de progression, PFS médiane de 5 ans	MM de haut risque, OS médiane de 3 ans
Gain (1q21)	Haut risque de progression, PFS médiane de 2 ans	MM de risque intermédiaire, OS médiane de 5 ans
Del (17p)	Haut risque de progression, PFS médiane de 2 ans	MM de haut risque, OS médiane de 3 ans
Trisomie plus n'importe laquelle des translocations	Risque standard de progression, PFS médiane de 5 ans	Améliore le mauvais pronostic conféré par la translocation associée
Monosomie 13 ou Monosomie 14 isolée	Risque standard de progression, PFS médiane de 5 ans	Effets sur le pronostic non clairement établi
Profil cytogénétique normal	Risque bas de progression, PFS médiane de 7 à 10 ans	Bon pronostic, OS médiane > 7 à 10 ans

De plus en plus, les anomalies cytogénétiques sont étudiées dans les études cliniques. Des sous-groupes de plus en plus précis sont établis pour évaluer l'efficacité et la sécurité des traitements dans chaque cas.

3.5. Autres facteurs de risque

D'autres facteurs de risques sont également à prendre en compte. Ils sont plus généraux, peuvent relever d'autres pathologies ou non : ils peuvent être modifiables par l'individu ou non (21) :

- L'obésité,
- L'exposition à certains pesticides ou molécules chimiques : par exemple les gaz d'échappement, les produits chimiques de nettoyage, le benzène,
- Le sexe : il y a un sex ratio h/f de 1,5/1. Les hommes sont plus touchés que les femmes,
- L'origine ethnique : on constate une incidence deux fois plus importante chez les africains que chez les caucasiens,
- L'exposition à des radiations ionisantes telles que celles émises par la production d'énergie nucléaire ou par une bombe atomique,
- Les infections par certains virus : les virus des hépatites, l'*herpes simplex virus* ou le VIH par exemple.

3.6. Diagnostic différentiel

Le myélome multiple est une hémopathie maligne dont les signes cliniques et biologiques peuvent rappeler d'autres maladies. L'augmentation de leur incidence chaque année encourage les cliniciens à pratiquer un diagnostic différentiel pour permettre la meilleure prise en charge. Les hémopathies sont parfois facilement identifiables via des examens discriminants (par exemple la radiologie ou l'électrophorèse des protéines). Il y a d'autres cas où il faudra approfondir la recherche de la maladie (22).

Il faut premièrement différencier les différents stades du Myélome Multiple entre eux : MGUS, SMM, Myélome Multiple symptomatique selon le tableau clinique et biologique.

L'électrophorèse des protéines, notamment le pic monoclonal s'il existe, en complément aux autres signes cliniques et biologiques, aide à distinguer plusieurs pathologies (22,23) :

- Si le pic monoclonal est de type IgG ou IgA, le patient aura un Myélome Multiple symptomatique. Les signes cliniques et biologiques développés précédemment sont associés,
- En cas de pic monoclonal de type IgM, nous avons deux possibilités (23) :
 - Soit un Myélome Multiple symptomatique à IgM, si les critères diagnostiques du Myélome Multiple sont présents,
 - Soit la maladie de Waldenström,
 - L'exemple du diagnostic différentiel entre ces deux maladies est détaillé dans le tableau ci-dessous ((15,22,23) ; Tableau IV).

Tableau IV : Similarités et différences entre le Myélome Multiple symptomatique et la maladie de Waldenström (15,22,23)

	Myélome Multiple symptomatique	Maladie de Waldenström
Similarités	Altération de l'état général, asthénie	
	Concerne le sujet âgé, jamais retrouvé chez l'enfant	
	Infiltration de la moelle osseuse par des cellules sanguines	
	Pic monoclonal trouvé, isotype IgM possible	
	Protéinurie de Bence-Jones	
	Anémie possible	
	Augmentation de la vitesse de sédimentation, hyperviscosité sanguine	
Différences	Pic IgG ou IgA à l'EDP (80% des cas)	Doit avoir un pic IgM à l'EDP
	Critères SLIM-CRAB	Infiltration médullaire lymphoïde > 20% avec mélange de lymphocytes, lymphoplasmocytes et quelques plasmocytes
	Infiltration médullaire de nombreux plasmocytes anormaux	Splénomégalie et hépatomégalie dans 40% des cas
	Présence d'OAF, dérégulation du système RANK/RANK-L	Polyadénopathies superficielles et profondes des ganglions

3.7. Cas des personnes fragiles et des personnes âgées

Selon les personnes, les indicateurs de suivi de la maladie ainsi que les traitements peuvent changer. Lors du diagnostic, une personne jeune ne présentant qu'un Myélome Multiple aura un meilleur pronostic et pourra bénéficier de plus de traitements qu'une personne plus âgée et poly-pathologique. L'IMWG a étudié cette variabilité inter-individuelle pour établir des guidelines en 2015 (24) afin d'aider les médecins à étudier les risques et à les aider à choisir les traitements ayant la meilleure balance bénéfices/risques.

Trois états de fragilité du patient ont été établis (24) :

- Fit ou en forme,
- Intermédiaire,
- Frail ou fragile.

Ces états sont déterminés à partir de l'IMWG frailty score. Pour cela, on regarde plusieurs critères (Figure 11) (24) :

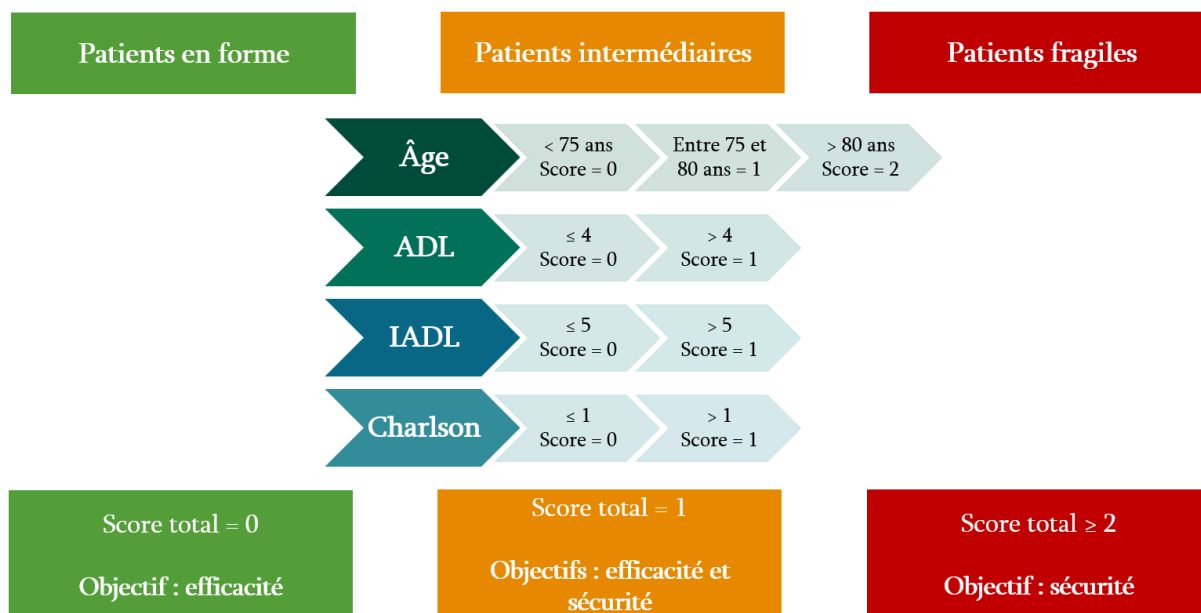


Figure 11 : Détermination de l'IMWG frailty score (24)

Les scores ADL (activity of daily living, 1970), IADL (instrumental activity of daily living, 1970) et CCI (Charlson comorbidity index, 1989) sont notamment retrouvés en gériatrie.

On remarque que les indicateurs de suivi de la maladie sont meilleurs pour les patients en forme et moins bons pour les patients fragiles (Figure 12) (24).

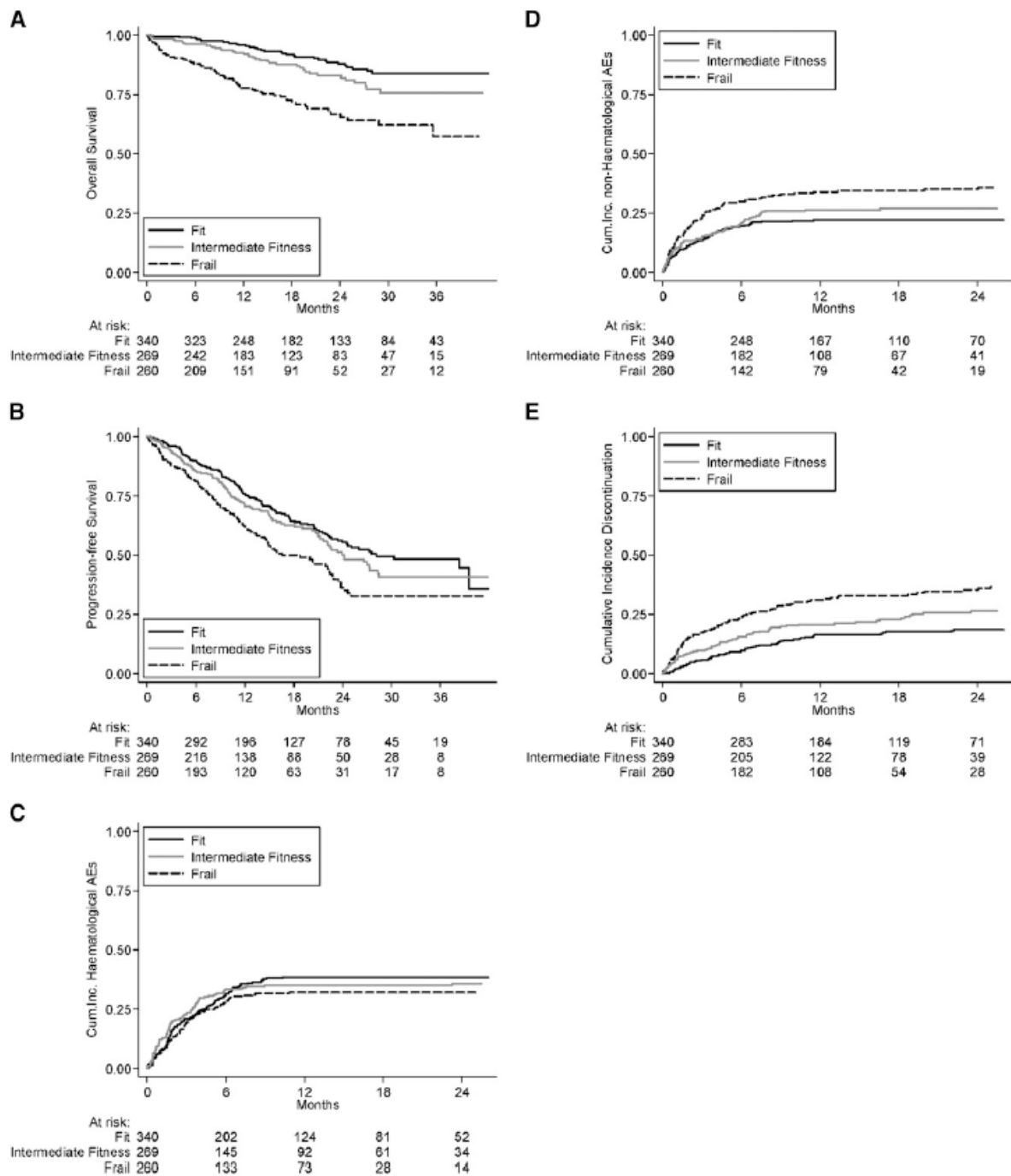


Figure 12 : Evolution des indicateurs de suivi de la maladie selon l'état de fragilité du patient (24). (A) : OS, (B) : PFS, (C) : incidence cumulée d'effets indésirables hématologiques, (D) : incidence cumulée d'effets indésirables non hématologiques, (E) : population ayant l'intention de se faire traiter

Selon l'état de fragilité du patient, le médecin aura différents objectifs pour optimiser la prise en charge :

- Patient en forme : efficacité du traitement,
- Patient intermédiaire : efficacité et sécurité du traitement,
- Patient fragile : sécurité du traitement.

Les traitements sont choisis selon une balance bénéfices/risques. Le traitement le plus efficace et assurant une bonne qualité de vie doit être instauré le plus tôt possible. Les effets indésirables doivent être les moins nombreux et les moins sérieux possible.

Pour les patients en forme, l'efficacité du traitement peut être privilégiée même au prix de la survenue de certains effets indésirables. En revanche, certaines thérapies sont à écarter chez les patients fragiles. On sait par exemple que les anticorps anti-CD38 sont plus adaptés au traitement des patients fragiles selon les données de leurs études cliniques. Le carfilzomib (KYPROLIS®), connu pour sa toxicité cardiaque, est moins sûr et demande une surveillance accrue des patients fragiles.

Pour évaluer la fragilité d'un patient atteint de myélome multiple, l'âge est cité comme critère (Figure 8). En effet, plus un sujet vieillit, plus il est susceptible d'avoir des complications dues aux traitements ou des comorbidités. L'IMWG a alors déterminé plusieurs catégories d'âge dans cette étude, devenant la norme pour évaluer si un sujet est âgé ou non : <65 ans, entre 65 et 74 ans, ≥75 ans (24). Un malade de 71 ans ne sera pas nécessairement considéré comme âgé dans le cadre de cette pathologie.

Nous noterons cependant qu'un sujet ayant plus de 75 ans ne sera pas forcément fragile selon les critères de l'IMWG. A contrario, un sujet de 60 ayant de multiples comorbidités peut être considéré comme fragile.

Les études cliniques utilisent maintenant cette notion de fragilité et d'âge pour classer les sous-groupes de patients. Cependant, ce classement peut différer en fonction des méthodologies. Il n'y a pour l'instant pas de pratique commune, tout cela restant des indicateurs orientant la prise en charge. Cela reste du cas par cas et médecin-dépendant. Il y

a tout de même un appel des sociétés savantes pour harmoniser la pratique médicale à ce sujet.

4. Traitements actuels

L'arsenal thérapeutique pour traiter le Myélome Multiple est varié. Ces médicaments peuvent être donnés seuls ou en association, selon les produits, leur efficacité, leur(s) AMM (autorisation de mise sur le marché).

Dans ce chapitre, les études cliniques abordées correspondront à celles ayant permis au médicament d'obtenir une AMM. Il existe des études de suivi au fil du temps (dites études de « follow-up ») pour compléter les études initiales en termes de données qui ne seront pas traitées dans cet exposé.

Notons que les traitements ne permettent pas la guérison totale du Myélome Multiple. Ils permettent en revanche d'atténuer les signes cliniques et biologiques de la maladie, mettant le patient dans une phase de rémission.

4.1. Rechute et caractère réfractaire à un traitement

Une fois la maladie diagnostiquée, le malade a accès à un traitement dit de première ligne. Au bout d'un certain temps, celui-ci ne va plus être efficace : le patient va rechuter.

L'IMWG a défini ce qu'était une rechute dans le cadre d'un Myélome Multiple. Il s'agit d'une reprise de la maladie après une réponse antérieure (réponse partielle ou mieux) avec au moins un des critères biologiques et radiologiques suivants (25) :

- Augmentation de 25 % de la protéine monoclonale dans le sérum, protéine M sérique (augmentation absolue $\geq 0,5$ g/dl) ou de la protéine M urinaire (augmentation absolue > 200 mg/24 h),
- Augmentation de 25 % de la différence entre les niveaux des chaînes légères libres impliquées et non impliquées (augmentation absolue > 10 mg/dL),
- Augmentation du pourcentage absolu de 10% de plasmocytes de la moelle osseuse,
- Développement de nouveaux plasmocytomes extramédullaires ou hypercalcémie.

Lorsque le patient a rechuté, il peut être proposé un second traitement : on parle de deuxième ligne de traitement ou de traitement de première rechute. Une période de wash-out est le plus souvent respectée : c'est une période de pause thérapeutique pour permettre au corps de se régénérer avant le traitement suivant. Le traitement de deuxième ligne peut être le même ou être différent que le précédent. Cela dépend du choix du médecin et du fait que le patient soit réfractaire ou non aux médicaments de la ligne antérieure. Le caractère réfractaire à un médicament est également décrit par l'IMWG : il est défini par une absence de réponse au traitement de sauvetage ou une progression dans les 60 jours après l'initiation de celui-ci suivant le dernier traitement ayant obtenu une réponse puis qui ont progressé dans la maladie (12,25). Ainsi, la maladie peut évoluer en Myélome Multiple en rechute et réfractaire (MMRR) : on devra changer de traitement pour continuer de soigner le patient.

4.2. Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques

L'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ASCT) est un standard depuis 35 ans pour débiter le traitement des patients ayant un Myélome Multiple nouvellement diagnostiqué (26).

L'ASCT se décompose en plusieurs étapes (Figure 13) (27) :

1. Mobilisation des CSH
 - Grâce à l'injection de facteurs de croissance tels que l'érythropoïétine ou le G-CSF
 - Si ce n'est pas suffisant avec l'aide de certains médicaments tels que le plerixafor (MOZOBIL®)
2. Collecte des CSH
 - Via la cytophérèse
 - Séparation des CSH avec les éléments figurés du sang. Ces derniers sont immédiatement rendus au patient
3. Stockage des CSH
4. Chimiothérapie intense
 - Pour détruire les cellules cancéreuses

5. Réinjection des CSH

6. Restauration du système immunitaire

- Période pendant laquelle les CSH reprennent leurs fonctions et régèrent les systèmes immunitaire et sanguin
- Dure en moyenne de 10 à 30 jours
- Utilisation d'un traitement de maintenance

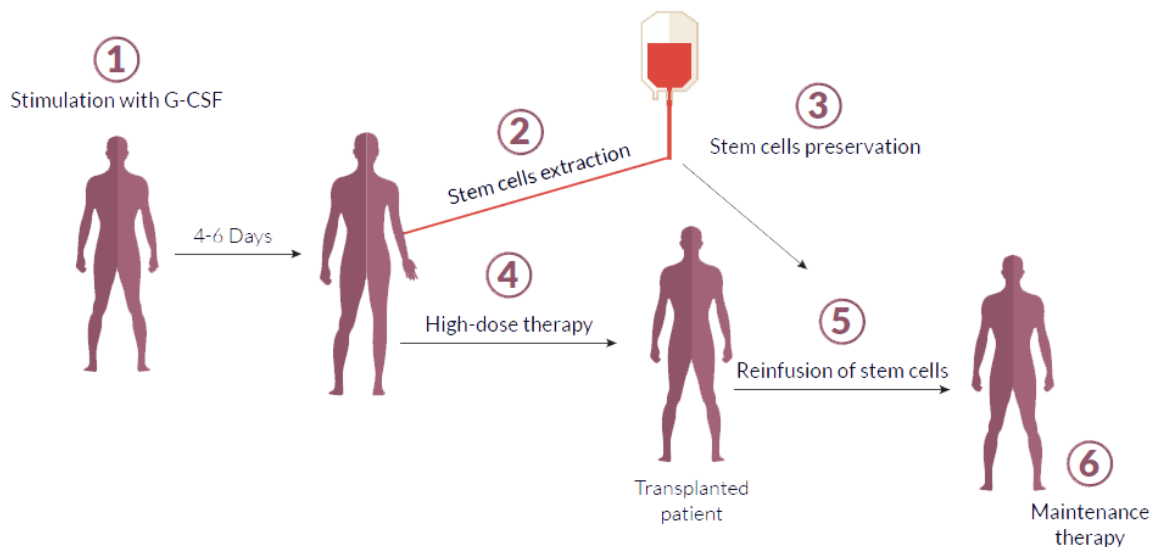


Figure 13 : Déroulement d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (27)

Tous les patients ne sont pas éligibles, cette thérapie est lourde et s'adresse plutôt aux patients en forme et jeunes. Historiquement on proposait aux patients âgés de moins de 65 ans l'ASCT. Ce principe tend à évoluer dans le sens de l'IMWG frailty score : on pourra pratiquer l'ASCT chez les patients jusqu'à 70 ans s'ils sont en forme. A contrario on évitera de la proposer aux patients plus jeunes mais fragiles.

Tout cela reste médecin-dépendant : chacun peut décider en fonction du patient de commencer par une ASCT puis un traitement médicamenteux ou alors d'administrer un traitement médicamenteux directement. Pour l'instant l'ASCT est le standard, mais de nombreuses discussions entre médecins lors des congrès ou dans les sociétés savantes la remettent en cause en voyant l'arrivée de nouveaux médicaments performants.

Selon si le médecin pratique l'ASCT ou pas, les traitements donnés en 1^{ère} ligne seront différents (13,26).

4.3. Différentes lignes de traitements

Le traitement du Myélome Multiple se décline en plusieurs lignes de médicaments (13). Comme évoqué précédemment, un patient répondant à un traitement peut ne plus y répondre et rechuter, voire même devenir réfractaire à celui-ci. Il aura alors besoin d'un nouveau traitement.

De nos jours, la plupart des médicaments sont donnés en association pour soigner le Myélome Multiple. Quelques monothérapies subsistent, mais restent rares et moins efficaces. Des bithérapies, trithérapies voire quadrithérapies sont donc prescrites (Figures 14, 15 et 16) (13).

Chaque protocole possède une AMM dans une ligne de traitement donnée. Pour la 1^{ère} ligne, c'est selon si le patient a reçu une ASCT ou pas précédemment. Notons qu'à partir de la 2^{ème} ligne de traitement, on peut aussi bien parler de 2^{ème} ligne de traitement que de 1^{ère} rechute.

L'EHA (European Hematology Association) et l'ESMO (European Society of Medical Oncology), les deux sociétés savantes européennes majeures pour le Myélome Multiple, se sont associées en 2021 pour établir des recommandations pour soigner les patients en fonction de leur situation et de leur ligne de traitement (Figures 14, 15 et 16) (13).

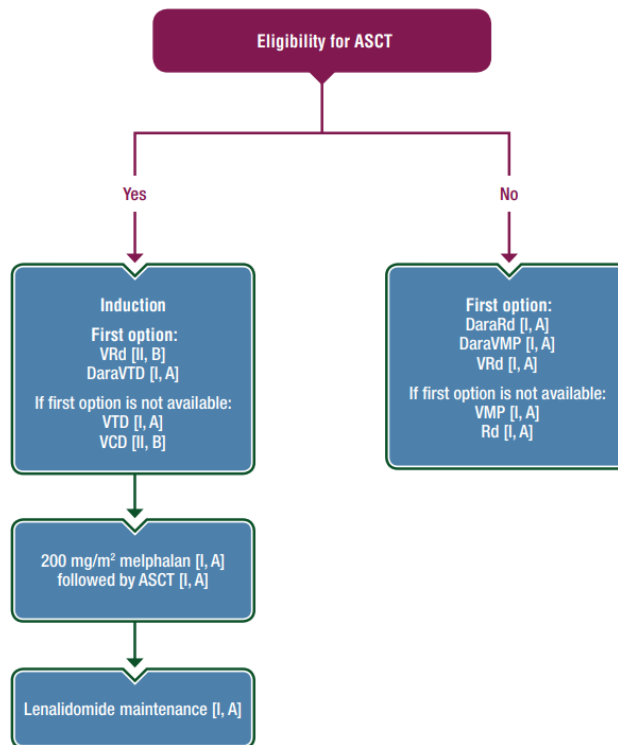


Figure 14 : Recommandations de l'EHA-ESMO 2021 pour la 1^{ère} ligne de traitement (13)

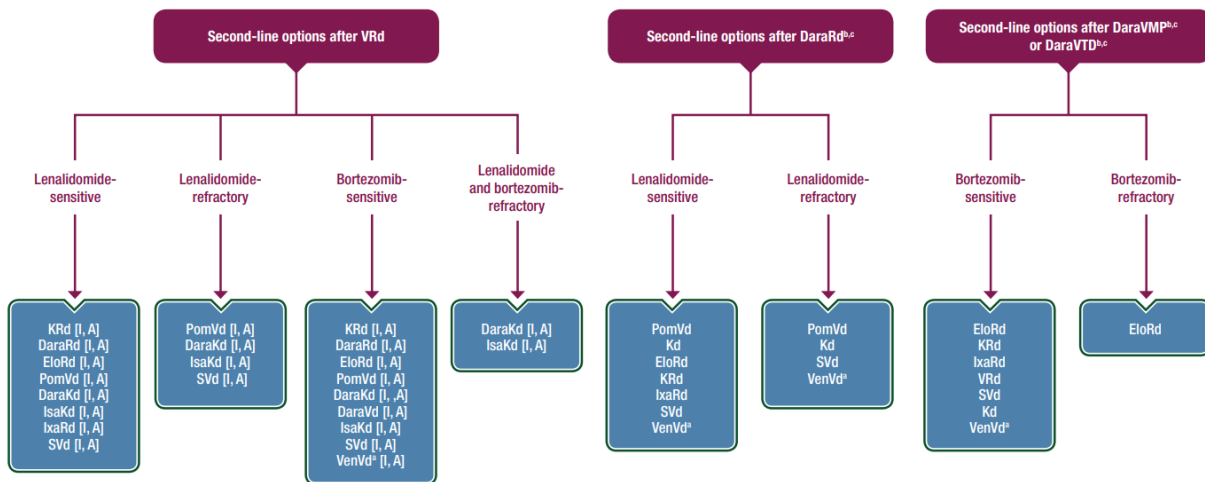


Figure 15 : Recommandations de l'EHA-ESMO 2021 pour la 2^{ème} ligne de traitement (13)

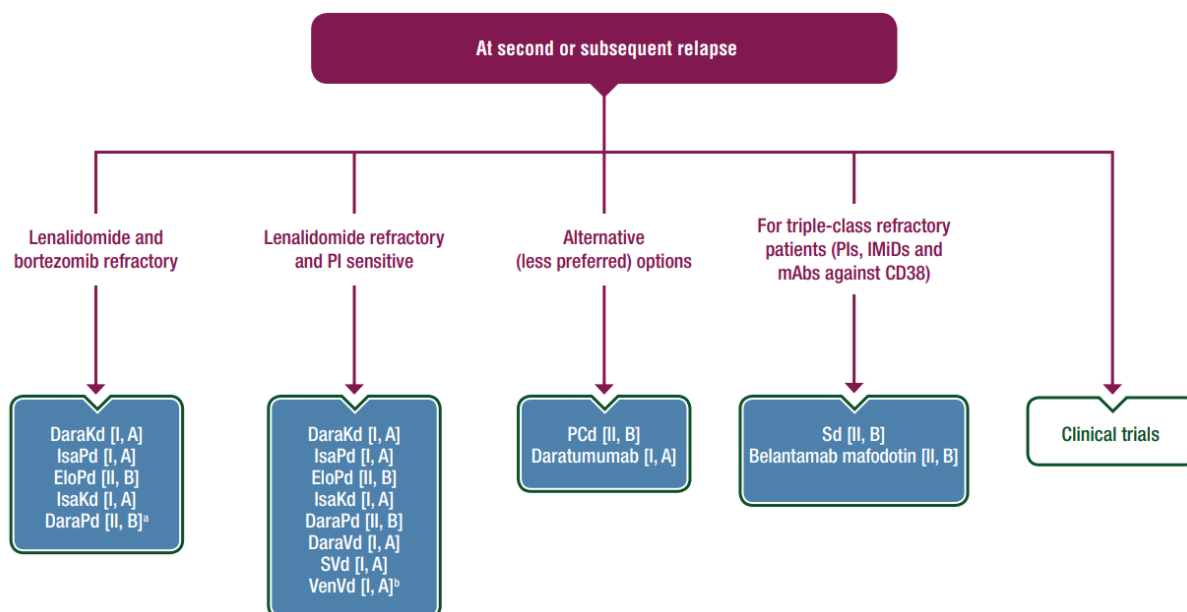


Figure 16 : Recommandations de l’EHA-ESMO 2021 à partir de la 3^{ème} ligne de traitement (13)

Lorsqu’on associe plusieurs médicaments, le laboratoire qui commercialise le premier d’entre eux possède l’AMM et a été promoteur dans les études cliniques associées.

Bien que nombreux, nous pouvons regrouper les médicaments utilisés dans le Myélome Multiple dans le tableau V.

Tableau V : Classes thérapeutiques et traitements utilisés dans le Myélome Multiple

Chimiothérapies	Glucocorticoïdes	Immunothérapies		
		non ciblées		ciblées
Agents alkylants	Glucocorticoïdes synthétiques	IMiDs	IP	CAR-T Cells
<ul style="list-style-type: none"> • Cyclophosphamide (ENDOXAN®) • Melphalan (ALKERAN®) • Bendamustine (LEVACT®) 	<ul style="list-style-type: none"> • Dexaméthasone (DECTANCYL®) • Prednisone (SOLUPRED®) 	<ul style="list-style-type: none"> • Thalidomide (THALIDOMID®) • Lénalidomide (REVLIMID®) • Pomalidomide (IMNOVID®) 	<ul style="list-style-type: none"> • Bortézomib (VELCADE®) • Carfilzomib (KYPROLIS®) • Ixazomib (NINLARO®) 	<ul style="list-style-type: none"> • Idecabtagène vicleucel (ABECMA®) • Ciltacabtagène autoleucel (CARVYKTI®)

Anthracyclines			Ac anti-CD38	Ac bispécifiques
<ul style="list-style-type: none"> • Doxorubicine (ADRIBLASTINE®) 			<ul style="list-style-type: none"> • Daratumumab (DARZALEX®) • Isatuximab (SARCLISA®) 	<ul style="list-style-type: none"> • Teclistamab (TECVAYLI®) • Elranatamab (ELRANATAMAB PFIZER®)
Anti-XPO1			Inhibiteurs du BCL-2	Inhibiteurs de l'HDAC
<ul style="list-style-type: none"> • Sélinexor (NEXPOVIO®) 			<ul style="list-style-type: none"> • Venetoclax (VENCLEXTA®) 	<ul style="list-style-type: none"> • Panobinostat (FARYDAK®)

Actuellement les classes thérapeutiques les plus utilisées sont les anticorps anti-CD38, les IMiDs (Immunomodulatory imide drug), les IP (Inhibiteurs du protéasome) et les glucocorticoïdes synthétiques. L'usage de toutes ces thérapies varie au fil des années, des pratiques et des découvertes.

Nous allons maintenant parler de chaque classe thérapeutique utilisée pour le traitement du Myélome Multiple, en détaillant les principaux médicaments.

4.4. Agents alkylants et anthracyclines

Les agents alkylants et les anthracyclines sont les principes actifs les plus anciens utilisés dans le traitement du Myélome Multiple. Aujourd'hui ils sont délaissés au profit des immunothérapies. Les agents alkylants et les anthracyclines sont largement utilisés en oncologie, elles sont non spécifiques et ciblent toutes les tumeurs. Les agents alkylants comprennent notamment le cyclophosphamide (ENDOXAN®), le melphalan (ALKERAN®) et la bendamustine (LEVACT®). Ils agissent pendant le cycle cellulaire en introduisant des groupements alkyl sur les bases de l'ADN. Il s'en retrouve alkylé, ce qui provoque des cassures inter-brins, des anomalies du cycle cellulaire puis l'apoptose.

Les anthracyclines comprennent notamment la doxorubicine (ADRIBLASTINE®). Ce sont des agents s'intercalant entre des bases adjacentes de l'ADN. Ils agissent comme des inhibiteurs

de la topoisomérase II, enzyme permettant la modulation de l'ADN en coupant notamment les doubles brins lors de l'anaphase, pendant la mitose. Cela permet à la cellule en train de se dupliquer de séparer le matériel génétique en deux pour que chaque cellule fille ait la bonne quantité d'ADN (Figure 17) (28).

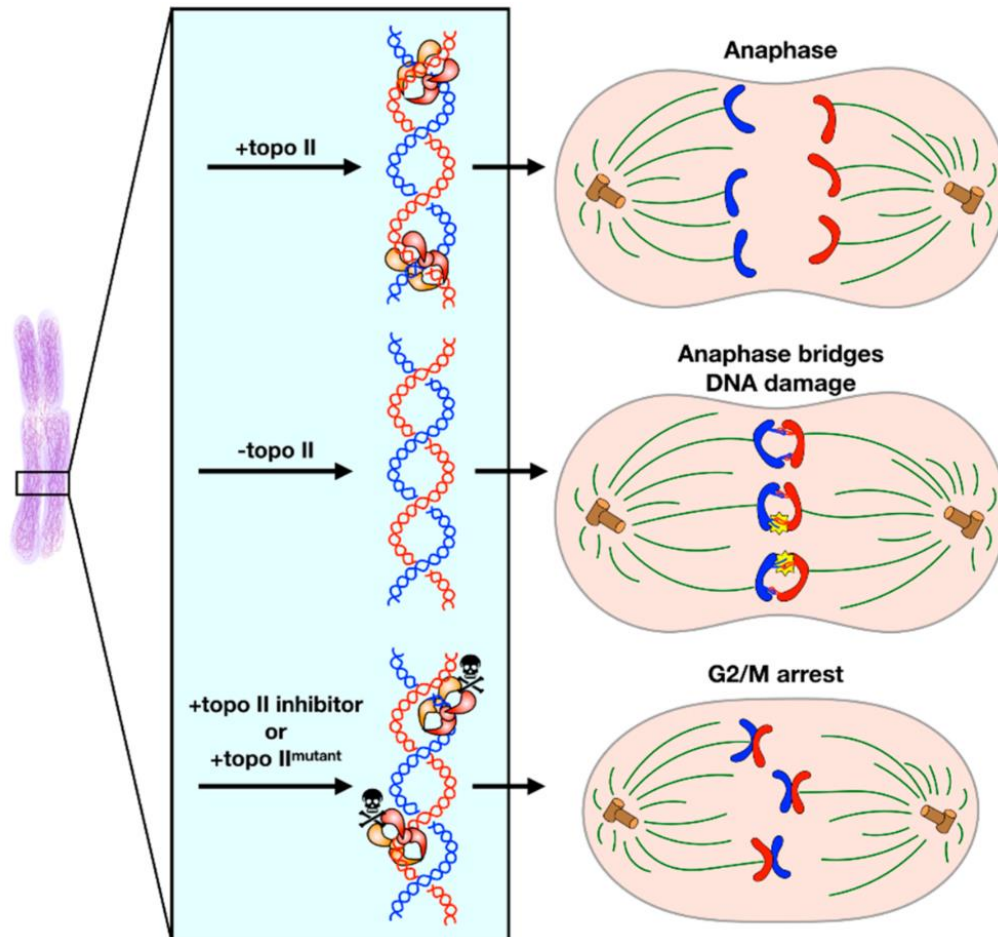


Figure 17 : Mécanisme d'action, absence et inhibition de la topoisomérase II pendant l'anaphase de la mitose (29)

Sans action de la topoisomérase II, la cellule ne peut pas finir sa mitose, entraînant son l'apoptose.

Ces molécules entraînent une importante toxicité, aiguë et chronique.

4.5. Glucocorticoïdes

Les glucocorticoïdes sont très prescrits pour le traitement du Myélome Multiple. Médicaments administrés par voie orale, ils sont toujours utilisés en associations. La dexaméthasone est la plus utilisée, voici des exemples d'associations rencontrées :

- KYPROLIS® + Dexaméthasone (Kd),
- VELCADE® + REVLIMID® + Dexaméthasone (VRd),
- DARZALEX® + VELCADE® + THALIDOMID® + Dexaméthasone (DaraVTd).

Les glucocorticoïdes sont des anti-inflammatoires stéroïdiens. Ils inhibent la phospholipase A2, enzyme impliquée dans la synthèse d'acide arachidonique. Il y a donc inhibition de facteurs de transcription qui permettent la synthèse de facteurs pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, TNF- α), de COX-2 et de facteurs d'adhésion cellulaires tels que ICAM (Figure 18).

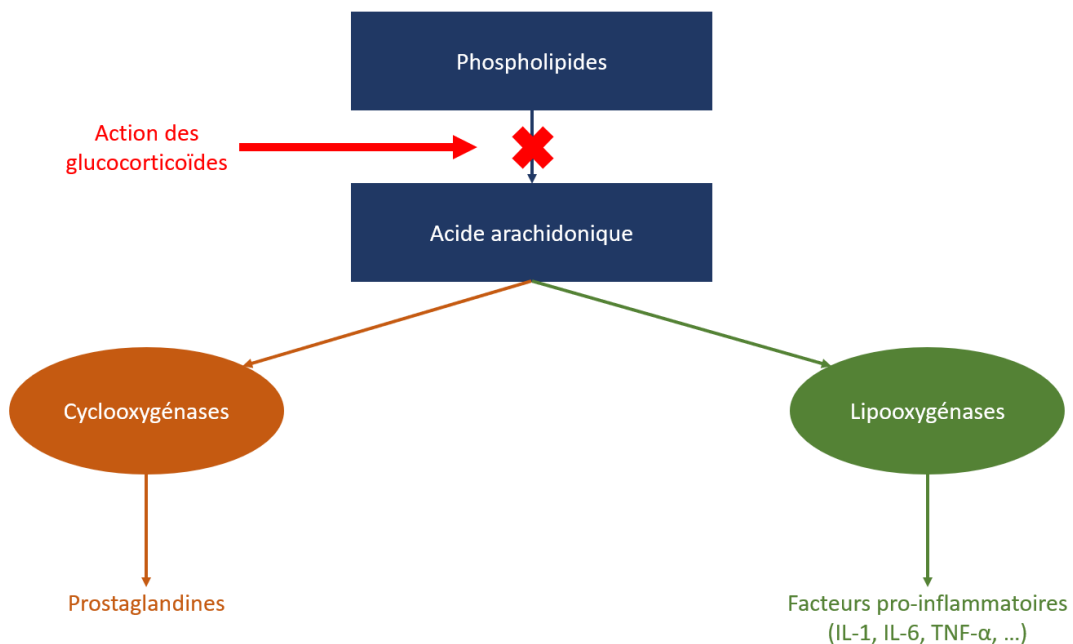


Figure 18 : Action des glucocorticoïdes lors de la synthèse de l'acide arachidonique

Utilisés lors de traitements prolongés, les glucocorticoïdes engendrent certains effets indésirables, dont :

- Syndrome de Cushing iatrogène,
- Insuffisance surrénalienne,

- Augmentation du risque infectieux,
- Troubles osseux : ostéoporose,
- Troubles neuropsychiques : euphorie, insomnie,
- Troubles oculaires : glaucome, cataracte,
- Troubles digestifs : ulcère, hémorragies digestives.

4.6. Agents immunomodulateurs : IMiDs

Les IMiDs sont des agents immunomodulateurs non ciblés. Leur apparition dans l'arsenal thérapeutique a été une grande avancée pour prendre en charge les patients. Leur survie globale et leur survie sans progression ont été largement augmentés en comparaison des traitements existants à l'époque (agents alkylants et anthracyclines).

Ces molécules ont un mécanisme d'action complexe et pas connu totalement. Elles agissent de différentes façons pour empêcher, ou au moins retarder l'évolution du Myélome Multiple (Figure 19) (30). Elles permettent :

- D'interagir avec la co-stimulation des lymphocytes T : augmenter la production des Lymphocytes T cytotoxiques et diminuer celle des lymphocytes Treg,
- De stimuler la production des cellules natural killer (NK),
- De réduire la production de facteurs pro-inflammatoires, tels que l'IL-2 ou le TNF- α par exemple,
- D'empêcher les interactions entre les cellules cancéreuses et les cellules de la moelle osseuse en modifiant le micro-environnement de la tumeur,
- De réduire l'angiogénèse dans la moelle osseuse, notamment en diminuant la production de facteurs de croissance impliqués comme le VEGF (vascular endothelial growth factor),
- De réguler négativement la production de molécules d'adhésion. La baisse de sécrétion de TNF- α induit un rétrocontrôle négatif de production de ces molécules,
- De réduire la production de facteurs ostéoclastogènes notamment avec la diminution de l'expression de la cathepsine K, une protéase impliquée dans la résorption osseuse.

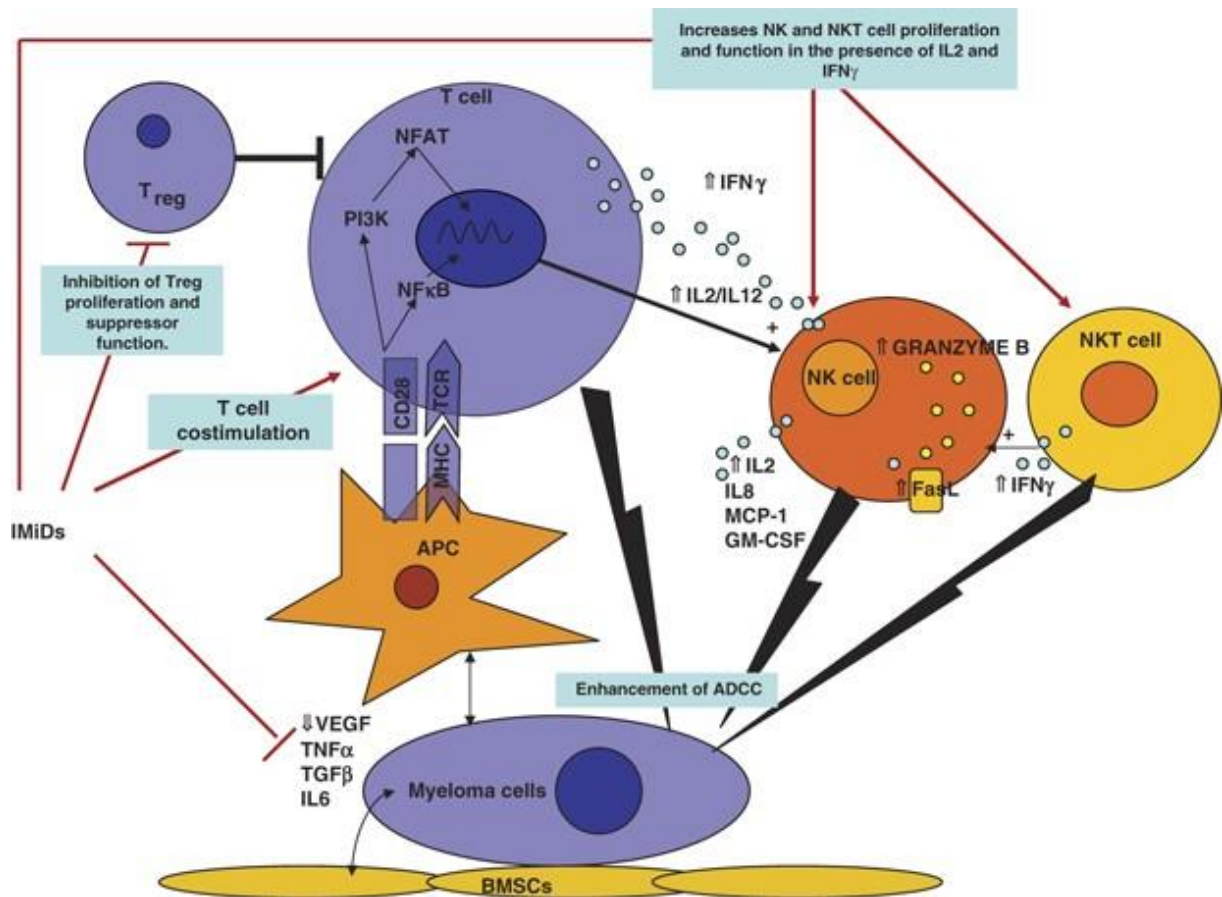


Figure 19 : Mécanisme d'action des IMiDs (30)

Il existe trois IMiDs autorisés pour traiter le Myélome Multiple, tous les trois initialement commercialisés par Celgène :

- Thalidomide (THALIDOMID®),
- Lénalidomide (REVLIMID®),
- Pomalidomide (IMNOVID®),

Le thalidomide est la substance active la plus ancienne, supplantée aujourd'hui par le lénalidomide et le pomalidomide. Les trois substances actives sont administrées par voie orale.

Les IMiDs sont une classe thérapeutique clé dans le traitement du Myélome Multiple, faisant partie de nombreuses associations dans chaque ligne de traitement. On peut citer par exemple :

- Pour le lénalidomide :
 - DARZALEX® + REVLIMID® + Dexaméthasone (DaraRd) en 2^{ème} ligne dont l'AMM a été obtenue grâce à l'étude POLLUX (DaraRd VS Rd) (31)
 - REVLIMID® + Dexaméthasone (Rd) en 3^{ème} ligne dont l'AMM a été obtenue grâce à l'étude FIRST (Rd continu VS Rd 18 mois VS MPT) (32)
- Pour le pomalidomide :
 - SARCLISA® + IMNOVID® + Dexaméthasone (IsaPd) en 3^{ème} ligne dont l'AMM a été obtenue grâce à l'étude ICARIA (IsaPd VS Pd) (33)
 - IMNOVID® + Dexaméthasone (Pd) en 3^{ème} ligne dont l'AMM a été obtenue grâce à l'étude NIMBUS (P + d faible dose VS d forte dose) (34)

Il existe de nombreuses autres indications incluant des IMIDs, présentes dans les recommandations de l'IMWG (Figures 14, 15 et 16) (13).

Les IMIDs ont un certain nombre d'effets indésirables, les plus connus car médiatisés sont les effets tératogènes du thalidomide. Cela a conduit au développement du lénalidomide et du pomalidomide, mieux tolérés (30). Les autres effets indésirables les plus fréquents des IMIDs sont (31,33) :

- Anémie, leucopénie, thrombocytopénie,
- Infections des voies supérieures,
- Pneumonie,
- Diarrhée,
- Constipation,
- Nausées,
- Asthénie,
- Insomnie.

Au fil des mois de traitement, un patient peut devenir réfractaire aux IMIDs, notamment au lénalidomide, molécule la plus utilisée. On retrouve cette notion dans les recommandations de l'IMWG (Figures 15 et 16) mais aussi dans certaines études cliniques (13). On peut citer par exemple l'étude ICARIA, qui en a même fait un critère d'inclusion (33). Lorsqu'un patient est réfractaire à un IMID, on utilisera des combinaisons utilisant d'autres classes thérapeutiques, notamment les IP en premières lignes de traitement.

4.7. Inhibiteurs du protéasome

Les inhibiteurs du protéasome (IP) sont des immunothérapies ciblées. Apparue au début des années 2000 (avec le Bortézomib), cette classe thérapeutique a été une option de plus pour les patients ainsi qu'une grande avancée. Au fil des années, d'autres molécules ont été développées pour devenir les trois molécules connues et utilisées aujourd'hui :

- Bortézomib (VELCADE®), commercialisé par Janssen,
- Carfilzomib (KYPROLIS®), commercialisé par Amgen,
- Ixazomib (NINLARO®), commercialisé par Takeda.

Le VELCADE® est administré par voie intraveineuse ou sous cutanée tandis que le KYPROLIS® est administré par voie intraveineuse seulement. Le NINLARO® est administré par voie orale.

Les IP se lient spécifiquement au protéasome en l'inhibant, induisant *in fine* l'apoptose des cellules ciblées. Le protéasome est un complexe enzymatique servant à éliminer les protéines mal repliées, endommagées ou inutiles dans les cellules. S'il y a accumulation de protéines non fonctionnelles, la cellule rentrera en apoptose. Le protéasome régule aussi la dégradation de facteurs de transcription : il dégrade sélectivement les protéines ubiquitinées (Figure 20). En l'empêchant, cela induit une dérégulation qui entrainera l'apoptose également. (35)

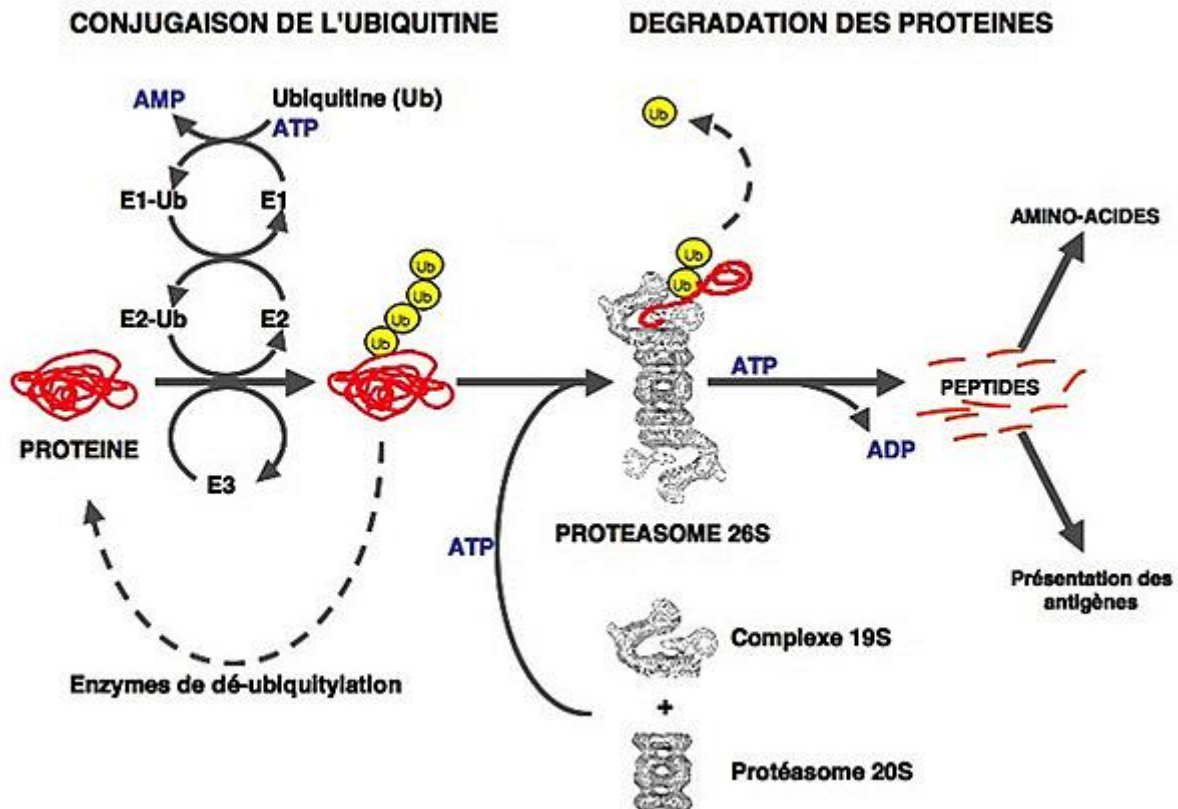


Figure 20 : Mécanisme d'action du protéasome (36)

Le Bortézomib est un IP de première génération : c'est un inhibiteur réversible du protéasome. Le Carfilzomib et l'ixazomib sont quant à eux des IP de deuxième génération : ce sont des inhibiteurs irréversibles du protéasome. La liaison moléculaire sera alors plus forte. (35)

Ces 3 molécules sont largement utilisées dans le traitement du Myélome Multiple en association avec d'autres médicaments pour toutes les lignes de traitements. Voici des exemples d'associations impliquant ces produits :

- Pour le Bortézomib :
 - DARZALEX® + VELCADE® + THALIDOMID® + Dexaméthasone en 1^{ère} ligne après une ASCT dont l'AMM a été obtenue grâce à l'étude CASSIOPEIA (DaraVTd VS VTd) (37)
 - DARZALEX® + VELCADE® + Dexaméthasone en 2^{ème} ligne dont l'AMM a été obtenue grâce à l'étude CASTOR (DaraVd VS Vd) (38)
- Pour le Carfilzomib :

- SARCLISA® + KYPROLIS® + Dexaméthasone en 2^{ème} ligne dont l'AMM a été obtenue grâce à l'étude IKEMA (IsaKd VS Kd) (39)
- KYPROLIS® + REVLIMID® + Dexaméthasone en 2^{ème} ligne dont l'AMM a été obtenue grâce à l'étude ASPIRE (KRd VS Rd) (40)
- Pour l'Ixazomib :
 - NINLARO® + REVLIMID® + Dexaméthasone en 2^{ème} ligne dont l'AMM a été obtenue grâce à l'étude TOURMALINE-MM1 (IxaRd VS Rd) (41)

Il existe de nombreuses autres indications incluant des IP, présentes dans les recommandations de l'IMWG (Figures 14, 15 et 16) (13)

Les effets indésirables les plus fréquents des IP sont (38,39,41) :

- Anémie, neutropénie, thrombocytopénie,
- Infections des voies supérieures,
- Diarrhées,
- Constipation,
- Nausées,
- Asthénie,
- Insomnies.

Une surveillance particulière des patients est requise compte tenu :

- Des effets indésirables cardiaques (hypertension, dysfonctions cardiaques, arythmies notamment) du Carfilzomib,
- Des neuropathies périphériques induites par le Bortézomib,
- Des rashes cutanés provoqués par l'Ixazomib.

Ces paramètres sont pris en compte par le médecin avant de prescrire le traitement au patient. En cas de contre-indication, on ne donnera pas le ou les IP concernés.

4.8. Anticorps monoclonaux : anti-CD38

Les anticorps (Ac) anti-CD38 sont apparus au milieu des années 2010. Ces médicaments ont été une révolution pour la prise en charge des patients atteints de Myélome Multiple. Les

indicateurs de l'évolution de la maladie (PFS, OS, MRD) ont été bien augmentés. Ces molécules peuvent être associées aux autres classes thérapeutiques, notamment les IMiDs et les IP avec la dexaméthasone.

On compte deux représentants aujourd'hui sur le marché :

- Daratumumab (DARZALEX®), commercialisé par Janssen,
- Isatuximab (SARCLISA®), commercialisé par Sanofi.

DARZALEX® est administré par voie intraveineuse et sous cutanée. SARCLISA® est administré par voie intraveineuse seulement.

Les Ac anti-CD38 sont des inhibiteurs irréversibles du récepteur CD38 des cellules, très largement exprimé à la surface des cellules myélomateuses (33). Cela va induire une activité antitumorale via différents mécanismes. On détecte une ADCC (antibody-dependant cellular-mediated cytotoxicity), une augmentation de l'activité du complément et de la synthèse des cellules NK, une augmentation de la phagocytose, des effets immunomodulateurs et l'induction augmentée de l'apoptose (Figure 21) (42).

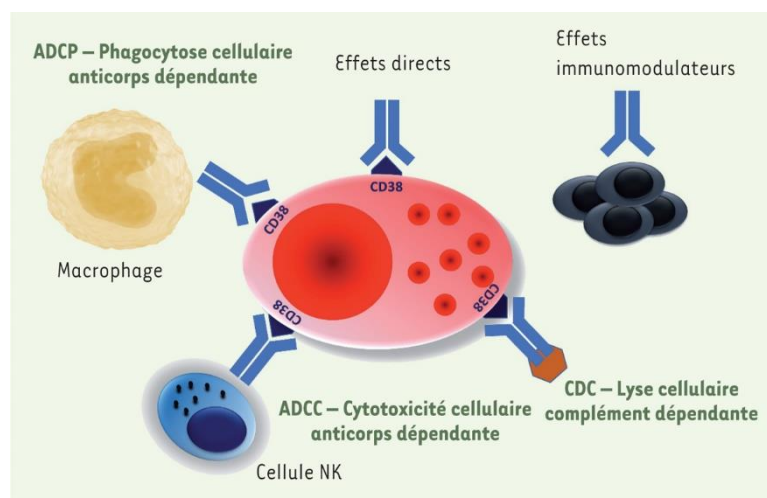


Figure 21 : Mécanisme d'action des anticorps anti-CD38 (42)

Cette classe thérapeutique est présente dans de nombreux protocoles de traitements à toutes les lignes, nous pouvons citer par exemple :

- Pour le daratumumab :
 - DARZALEX® + REVLIMID® + Dexaméthasone en 1^{ère} ligne pour les patients non éligibles à l'ASCT dont l'AMM a été obtenue par l'étude MAIA (DaraRd VS Rd) (43),
 - DARZALEX® + REVLIMID® + Dexaméthasone en 2^{ème} ligne dont l'AMM a été obtenue par l'étude POLLUX (DaraRd VS Rd) (31).
- Pour l'isatuximab :
 - SARCLISA® + IMNOVID® + Dexaméthasone (IsaPd) en 3^{ème} ligne dont l'AMM a été obtenue grâce à l'étude ICARIA (IsaPd VS Pd) (33),
 - SARCLISA® + KYPROLIS® + Dexaméthasone en 2^{ème} ligne dont l'AMM a été obtenue grâce à l'étude IKEMA (IsaKd VS Kd) (39).

Il existe de nombreuses autres indications incluant des anti-CD38, présentes dans les recommandations de l'IMWG (Figures 14, 15 et 16) (13).

Les principaux effets indésirables des Ac anti-CD38 sont (31,39) :

- Anémie, leucopénie, thrombocytopénie,
- Infections des voies aériennes supérieures,
- Toux,
- Pyrexie,
- Diarrhées,
- Constipation,
- Nausées,
- Asthénie.

4.9. Inhibiteurs de l'histone désacétylase

Les inhibiteurs de l'histone désacétylase (HDAC) sont une nouvelle option thérapeutique pour traiter le Myélome Multiple. Parmi ces thérapies ciblées, il n'existe qu'un seul médicament approuvé en tant que traitement du Myélome Multiple : le Panobinostat commercialisé sous le nom de FARYDAK®, commercialisé depuis 2015 par Novartis. Ce médicament est administré par voie orale.

Initialement, l'histone désacétylase est une enzyme assurant la bonne orientation des histones sur l'ADN. Cela permet de plus ou moins limiter l'accès des protéines de la transcription aux nucléotides. L'acétylation des histones permet leur décompaction et donc l'accès à l'ADN. La transcription pourra s'effectuer. La désacétylation, quant à elle, induit une compaction plus intense de l'ADN et rend la transcription impossible. Dans les cellules du Myélome Multiple, la transcription des bases de l'ADN est soutenue participant à la prolifération cellulaire incontrôlée. En inhibant l'histone désacétylase, le cycle cellulaire ne peut plus se faire à cause de l'ADN trop compact. La cellule rentrera alors en apoptose (Figure 22) (28).

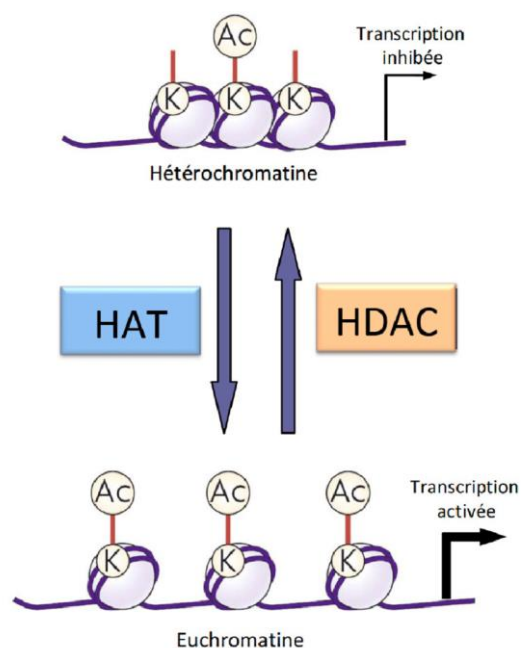


Figure 22 : Régulation de la transcription par l'histone désacétylase (28). HAT : Histone acétyltransférase, HDAC : Histone désacétylase, Ac : groupement acétyl, K : lysine

FARYDAK® est approuvé en association avec le VELCADE® et la dexaméthasone à partir de la 2^{ème} ligne de traitement. L'AMM a été obtenue grâce au protocole PANORAMA-1 (PanoVd VS Vd) (44).

Les principaux effets indésirables induits par le Panobinostat sont (44) :

- Anémie, leucopénie, thrombocytopénie,
- Diarrhées sévères,

- Nausées,
- Asthénie,
- Œdèmes périphériques,
- Pyrexie.

4.10. Inhibiteurs de XPO1

Les inhibiteurs de XPO1 sont une nouvelle classe thérapeutique dans le traitement du Myélome Multiple, apparu dans les années 2020. Il n'y a qu'un seul représentant actuellement pour traiter cette pathologie : le Sélinexor, commercialisé par Karyopharm therapeutics sous le nom de XPOVIO® aux Etats-Unis ou de NEXPOVIO® en Europe. Ce médicament est administré par voie orale.

XPO1 est une protéine sur-exprimée dans le Myélome Multiple. Son rôle est de transporter les protéines notamment immunosuppressives (présentes initialement dans le cytoplasme) hors de la cellule pour éviter un surplus de matériel cellulaire. XPO1 augmente aussi la production intracellulaire d'ARNm d'oncoprotéines telles que eIF4E par exemple, participant à la multiplication des cellules cancéreuses. Enfin, il diminue la cascade de signalisation du récepteur des glucocorticoïdes en transportant hors de la cellule les protéines normalement activées quand le récepteur est stimulé. En inhibant XPO1, on retrouve une activité immunosuppressive normale, un surplus de matériel cellulaire et une activité normale du récepteur aux glucocorticoïdes. *In fine*, la cellule cancéreuse rentrera en apoptose (Figure 23) (45,46).

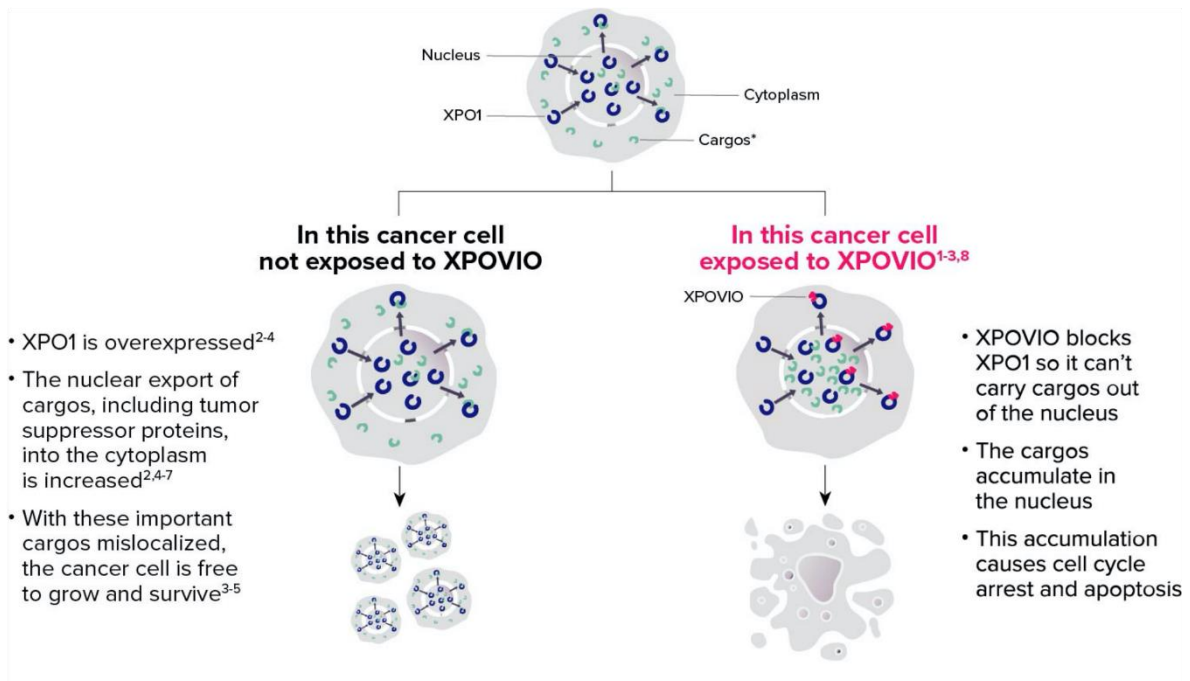


Figure 23 : Mécanisme d'action du Sélénexor sur une cellule cancéreuse (45,46)

NEXPOVIO® est indiqué à partir de la 3^{ème} ligne de traitement pour les patients triple réfractaires (aux IP, aux IMiDs et aux Ac anti-CD38) en association avec le VELCADE® et la Dexaméthasone. Actuellement en accès compassionnel, il est étudié par l'essai de phase IIb STORM (Seli-d) (45) et l'essai de phase III BOSTON (SeliVd VS Vd) (47).

Les principaux effets indésirables induits par le sélénexor sont (45,47) :

- Anémie, leucopénie, thrombocytopénie
- Asthénie
- Nausées
- Diminution de l'appétit, perte de poids
- Cataracte

5. Recherches et perspectives

L'oncologie est un domaine dont les possibilités thérapeutiques évoluent très vite au gré des nombreuses découvertes. Concernant le Myélome Multiple, de nombreuses recherches sont

menées donnant lieu à de multiples études cliniques. Cela conduit à une meilleure compréhension de la physiopathologie et débouche sur une meilleure prise en charge des patients. De nouvelles thérapies aux mécanismes d'actions novateurs sont mises au point. De nouvelles associations médicamenteuses sont aussi étudiées puis autorisées, ce qui permet à des médicaments d'être dispensés dans d'autres lignes de traitement.

5.1. Nouvelles indications de traitements existants

Au fil du temps, un médicament est de plus en plus étudié. On évalue différents aspects, comme sa pharmacodynamie, les effets indésirables induits à des sous-groupes de patients (comme les personnes selon leur âge par exemple) ... On étudie également, dans le cas d'une pathologie qui se traite par associations médicamenteuses et sur différentes lignes de traitements, si le médicament ne peut pas être efficace dans d'autres combinaisons et si le donner sur une ligne de traitement antérieure apporte un bénéfice suffisant.

On évalue les deux paramètres précédents via des études cliniques, comme pour l'accès initial au marché. Si le bénéfice est suffisant, le médicament aura une autre AMM. Ces études font partie du cycle de vie normal du médicament et permettent de le développer. Dans le cas d'une remontée de lignes de traitement (par exemple, passer de la 3^{ème} à la 2^{ème} ligne), le médicament commence dans une ligne plutôt tardive puis remonte les lignes. Cela permet d'avoir plus de recul sur celui-ci. On notera que le prix de vente fixé sera dégressif pour chaque nouvelle indication : la 1^{ère} AMM sur une ligne tardive verra le même médicament vendu plus cher que le même médicament vendu pour une ligne plus précoce.

Prenons plusieurs exemples pour illustrer les différents cas possibles :

- KYPROLIS® est administré dans différentes associations dans différentes lignes de traitement. Amgen a documenté au fur et à mesure son médicament avec des études cliniques, ou alors a profité d'autres études d'autres laboratoires pour voir son médicament utilisé :
 - KYPROLIS® + REVLIMID® + Dexaméthasone en 2^{ème} ligne dont l'AMM a été obtenue grâce à l'étude ASPIRE (KRd VS Rd) (40),
 - KYPROLIS® + DARZALEX® + Dexaméthasone en 2^{ème} ligne dont l'AMM a été obtenue grâce à l'étude CANDOR (KDarad VS Kd) (48),

- SARCLISA® + KYPROLIS® + Dexaméthasone en 2^{ème} ligne dont l'AMM a été obtenue grâce à l'étude IKEMA (IsaKd VS Kd) (39).
 - Le premier médicament de l'association désigne le laboratoire qui porte l'AMM : les deux premières AMM sont sous l'initiative d'Amgen tandis que la dernière est de l'initiative de Sanofi ici.
- DARZALEX® a commencé à être autorisé à partir de la 3^{ème} ligne de traitement. Il est aujourd'hui autorisé à partir de la 1^{ère} ligne dans des associations différentes, mais parfois identiques. Même s'il s'agit des mêmes médicaments, il faut des études cliniques différentes pour avoir des AMM dans des lignes différentes. Si on prend par exemple l'association DARZALEX® + REVLIMID® + Dexaméthasone :
 - L'étude POLLUX a conduit à une AMM en 2^{ème} ligne (31),
 - L'étude MAIA a conduit à une AMM en 1^{ère} ligne pour les patients non éligibles à l'ASCT (43).
 - DARZALEX® a également fait évoluer sa forme galénique. Approuvé au début sous forme intraveineuse, Janssen a procédé à l'essai COLUMBA, étude de non-infériorité qui a permis l'utilisation d'une forme sous cutanée (49).

Avec la remontée dans les lignes de traitements de certaines molécules, le profil des patients évolue, notamment leur caractère réfractaire à certains médicaments. Vers 2010, le VELCADE® était très utilisé en 1^{ère} ligne amenant beaucoup de patients à être réfractaires très tôt au Bortézomib, voire à tous les inhibiteurs du protéasome. Entre 2015 et 2020, cette tendance a été identique pour le REVLIMID®, être réfractaire au Lénalidomide ou aux IMiDs en général est courant actuellement. C'est un critère très étudié dans certains essais donnant lieu à des AMM spécifiques. Avec l'arrivée de DARZALEX® en 1^{ère} ligne de traitement après ou sans ASCT, il est probable de voir des patients réfractaires aux Ac anti-CD38 dès la 2^{ème} ligne de traitement dans quelques années quand ils rechuteront. Tout cela participe à l'adaptation permanente des pratiques et des recommandations des sociétés savantes. Cela mène aussi à de nouvelles études. Par exemple actuellement, la Commission de la Transparence de la HAS (Haute Autorité de Santé) ne recommande pas l'utilisation d'un Ac anti-CD38 après un autre.

Cela changera si un essai clinique documente ce cas précis : cela fait partie des possibilités de traitement à étudier.

5.2. Anticorps bispécifiques

Nous avons vu précédemment les anticorps monoclonaux, notamment dirigés contre le récepteur CD38 des cellules, comme médicaments très utilisés dans le traitement du Myélome Multiple. Ces anticorps sont dits monospécifiques, c'est-à-dire qu'ils ont une unique cible.

Une avancée récente est le développement d'anticorps monoclonaux dits bispécifiques, c'est-à-dire qu'ils ont deux cibles en même temps. Ils ont la structure d'un anticorps monoclonal classique, avec le même type de fragment constant mais avec deux fragments Fab différents. Chacun de ces fragments Fab va pouvoir se lier à une cible précise ce qui donnera cette double affinité à l'anticorps.

Dans le Myélome Multiple, les anticorps bispécifiques pour l'instant développés ciblent le récepteur CD3 des lymphocytes T ainsi que le récepteur BCMA (B-cell maturation antigen) exprimé à la surface des plasmocytes anormaux et très peu à la surface des cellules saines (Figure 24) (50,51):

- En se liant au récepteur CD3 des lymphocytes T, on aura une stimulation de ceux-ci pour attaquer puis tuer les cellules cancéreuses,
- En se liant au récepteur BCMA des cellules du Myélome Multiple, on applique une activité cytotoxique induisant une perturbation du réseau de microtubules, un arrêt du cycle cellulaire puis l'apoptose.

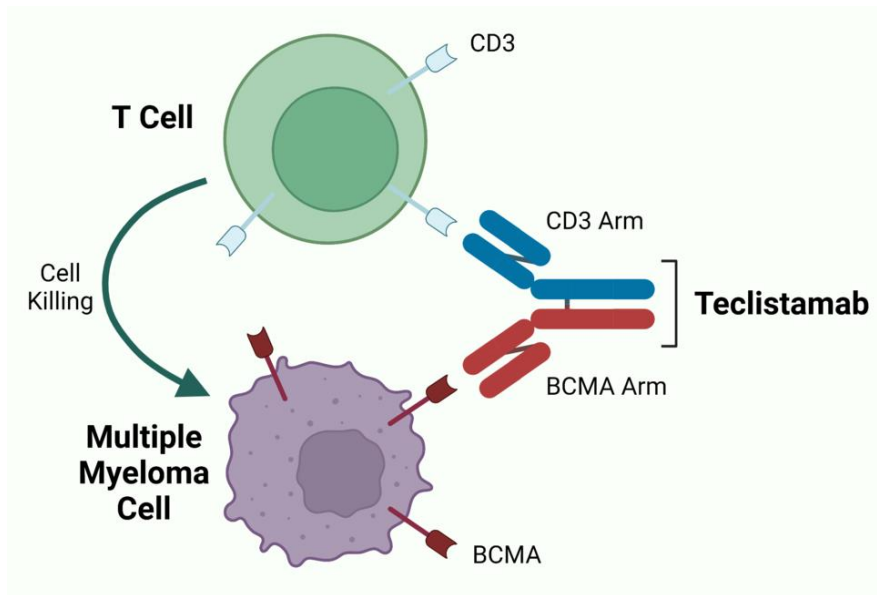


Figure 24 : Structure et cibles du Teclistamab (50)

Il existe actuellement deux représentants des anticorps bispécifiques pour traiter le Myélome Multiple :

- Teclistamab (TECVAYLI®), en accès précoce en Europe, approuvé par la FDA aux Etats-Unis,
- Elranatamab, en accès compassionnel.

TECVAYLI® a été approuvé en octobre 2022 aux Etats-Unis et est en accès précoce en Europe depuis septembre 2022. Commercialisé par Janssen, ce médicament a fait l'objet de nombreux essais, dont MajesTEC-1 (51) qui a conduit à ces autorisations. TECVAYLI® est indiqué en monothérapie pour les patients triple réfractaires (aux IP, IMiDs et Ac anti-CD38) lorsque toutes les autres options thérapeutiques ont été épuisées. C'est donc un traitement de dernier recours, pas avant la 3^{ème} ligne de traitement. De nombreuses études sont en cours sur le Teclistamab, laissant penser que cette molécule remontera les lignes de traitement pour être donnée de plus en plus tôt.

ELRANATAMAB PFIZER® est un autre anticorps bispécifique utilisé dans le traitement du Myélome Multiple. Comme le teclistamab, il est dirigé vers le récepteur CD3 des lymphocytes T et le récepteur BCMA des plasmocytes anormaux. Développé par Pfizer, cette molécule possède en Europe un accès précoce depuis février 2023. Un essai de phase IIb décrit cette

molécule : MAGNETISMM-3 (52). De nombreux essais de phase III sont en cours pour connaître plus cette molécule. Il est testé, comme le teclistamab, en monothérapie chez les participants atteints de myélome multiple et réfractaires à au moins un IP, un IMiD et un Ac anti-CD38.

TECVAYLI® et ELRANATAMAB PFIZER® ont de nombreux effets indésirables, voici les plus fréquents (51,52) :

- Syndrome de relargage cytokinique (CRS),
 - Le CRS désigne un relargage cytokinique intense dans la cellule à cause d'une réaction immunitaire induite.
 - Les cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF- α , l'IL-2 et l'IFN γ sont libérées et vont induire la production d'autres cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-1, l'IL-6, l'IL-10, l'IFN γ et la MCP1 par exemple associée à une augmentation de la CRP. Tout cela va activer le système monocyte/macrophage (53).
- Neurotoxicité immunitaire induite (ICANS)
 - Les ICANS sont des cas de neurotoxicités induites par des réactions immunitaires. Elles apparaissent en quelques jours après l'administration du traitement et disparaissent à l'arrêt de l'utilisation de celui-ci
 - Dans le Myélome Multiple, on retrouve le CRS et les ICANS lors de l'utilisation des Ac bispécifiques et des CAR-T cells.
- Anémie, neutropénie, thrombocytopénie,
- Diarrhées,
- Nausées,
- Asthénie,
- Fièvre,
- Arthralgies,
- Infections,
- Pneumonies,
- Douleurs osseuses.

5.3. CAR-T cells

Les CAR-T cells (Chimeric antigenic receptor-T cells) sont des thérapies ciblées innovantes utilisées dans plusieurs pathologies, dont le Myélome Multiple. Il s'agit de lymphocytes T prélevés au patient et modifiés en y ajoutant un gène CAR ciblant un récepteur en particulier. Dans le cas du Myélome Multiple, les deux CAR-T cells disponibles ciblent le récepteur BCMA. Après multiplication et réinjection, les CAR-T cells agiront contre la maladie.

Cette classe médicamenteuse nécessite un temps de préparation et un peu de logistique. La fabrication puis l'administration du médicament se fait en 6 étapes (Figure 25) (54) :

- Collecte des lymphocytes T du patient
 - Via une étape de cytophérèse
 - On isole les lymphocytes T des autres éléments figurés du sang
- Modification génétique des lymphocytes T
 - Ajout du récepteur CAR d'intérêt par génie génétique
- Multiplication *ex vivo* des CAR-T cells
 - Multiplication du lymphocyte T modifié pour avoir suffisamment d'exemplaires pour être efficace une fois réinjecté
 - Etapes de contrôle qualité nécessaires
- Chimiothérapie intense du patient
 - Lymphodéplétion pour permettre aux CAR-T cells d'être plus nombreux que les lymphocytes T au moment de la réinjection
- Injection des CAR-T cells
- Ciblage et destruction des cellules cancéreuses

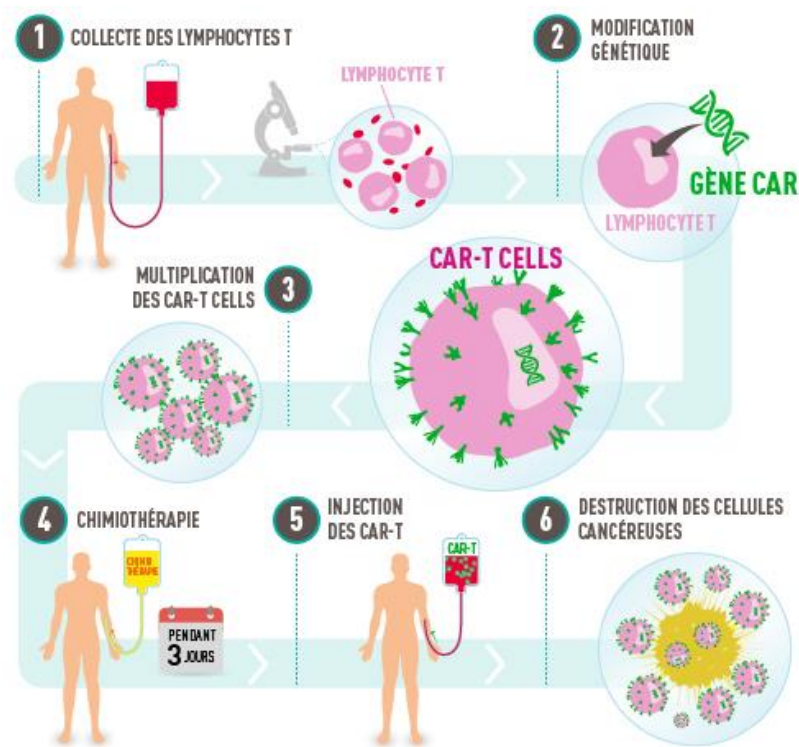


Figure 25 : Procédé de fabrication des CAR-T cells (54)

Il existe actuellement deux CAR-T cells commercialisés pour traiter le Myélome Multiple :

- Idecabtagene Vicleucel, abrégé en Ide-cel (ABECMA®), commercialisé par BMS
- Ciltacabtagene Cilta-cel, abrégé en Cilta-cel (CARVYKTI®), commercialisé par Janssen

Ces deux CAR-T cells ciblent le récepteur BCMA, comme les anticorps bispécifiques vus précédemment par exemple. Ils sont tous les deux indiqués pour les patients triples réfractaires (aux IP, IMiDs et Ac anti-CD38) lorsque toutes les options thérapeutiques ont été épuisées. Un patient n'aura, aujourd'hui, pas de CAR-T cells avant la 3^{ème} ligne de traitement.

Ces thérapies innovantes sont beaucoup étudiées, les essais cliniques servant à l'accès au marché sont :

- KarMMA pour ABECMA® (55),
- CARTITUDE-1 pour CARVYKTI® (56).

Ces médicaments sont très chers vu leurs procédés de fabrication (le prix se compte en centaine(s) de millier(s) d'euros par injection). La question du remboursement de ces produits est un débat actuel pour le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) (et les industries

concernées. Dans le Myélome Multiple et dans d'autres pathologies, même si ces médicaments sont efficaces et novateurs, ils ne seront pas forcément remboursés par la Sécurité Sociale.

Les CAR-T cells, cellules prélevées et réinjectées, sont bien acceptées par le patient puisqu'il est à la fois donneur et receveur. La greffe n'est pas un problème. Il y a par contre de nombreux effets indésirables provoqués par ces médicaments, voici les plus fréquents (55,56) :

- CRS,
- ICANS,
- Anémie, neutropénie, thrombocytopénie,
- Hypocalcémie, hypophosphorémie, hypokaliémie, hyponatrémie
- Hypoalbuminémie,
- Augmentation de l'ALAT et de l'ASAT,
- Baisse de l'appétit,
- Diarrhées,
- Constipation,
- Nausées,
- Asthénie,
- Toux,
- Fièvre.

Ces thérapies innovantes sont en cours d'évaluations cliniques. Elles constituent de réels espoirs pour les patients, avec un allongement de la durée de vie et de la qualité de vie. La diversité des cibles des médicaments est un contre au Myélome Multiple devenant réfractaire aux traitements. Les recommandations et pratiques de traitement évoluent très vite, obligeant les équipes médicales et l'industrie pharmaceutique à s'adapter constamment pour donner les meilleures chances à chaque patient.

Partie 2 : Les différents acteurs du monde médical

1. Industrie pharmaceutique

1.1. Documents produits

L'industrie pharmaceutique possède plusieurs domaines d'activités autour du médicament. Elle effectue la recherche de nouvelles substances actives puis de la galénique, la production des médicaments puis leur commercialisation et leur promotion. La promotion peut être à but purement commercial, pour augmenter les ventes et faire connaître le produit. Elle peut être aussi scientifique, pour expliquer les caractéristiques du produit, son mécanisme d'action, ses effets indésirables ... Tout cela est tiré des études scientifiques préalables ayant permis de mieux connaître le médicament.

L'ensemble des documents communiquant un médicament sont les **documents produit**. Ils peuvent être imprimés ou en format dématérialisé. Nous pouvons citer par exemple :

- Les aides de visites,
- Les fiches posologiques,
- Les études tirées à part,
- Des kakémonos affichés lors de congrès scientifiques,
- Des réunions scientifiques,
- Des diaporamas pouvant être présentés lors de congrès scientifiques ou de réunions scientifiques
- Des publicités à la télévision ou dans la presse (annonces presses),
- Des vidéos,
- Des communications par email,
- Des newsletters,
- Des sites internet,
- Des bannières pour sites internet,
- Un document montrant comment administrer le médicament en cas de voie intraveineuse,
- ...

La cible des documents produits peut être les **professionnels de santé** (médecins, infirmières, kinés, dentistes, pharmaciens officinaux ou hospitaliers ...) mais aussi, dans le cadre d'un médicament non soumis à prescription médicale, au grand public.

En France, tous ces documents sont réglementés et doivent comporter des mentions légales spécifiques, variant selon le type de document. Avant d'être distribués, ils doivent être **vérifiés et approuvés par l'ANSM** : l'industriel peut « déposer » les documents pour vérification lors de 4 périodes par an (en janvier, avril, juillet et octobre). Après un délai de 2 mois, l'ANSM donne son accord ou son refus. Toute absence de réponse passé ce délai vaut accord tacite.

La France est un pays très réglementé sur la communication autour des médicaments. Les directives à ce propos sont souvent plus souples dans les autres pays.

1.2. Documents environnement

Par opposition aux documents produits, les **documents environnement** sont des documents promotionnels ou **ne communiquant pas sur un médicament**. L'objet de ces documents peut être une pathologie, la description d'un parcours de soins ou d'un programme d'éducation thérapeutique... En bref, il s'agit de toutes données scientifiques ou non ayant rapport avec l'environnement d'un produit.

La cible des documents environnement est, peu importe l'aire thérapeutique concernée, le professionnel de santé ou le grand public. Le grand public comprend les patients, ainsi que les aidants, la famille et l'entourage des malades, mais aussi toutes personnes voulant en apprendre plus sur une notion médicale.

Une réglementation spécifique est applicable aux documents environnement. Elle est moins exigeante que pour les documents produits et ne demande pas à être validée par l'ANSM avant diffusion.

De nombreux supports existent pour ces documents environnement, voici quelques exemples possibles :

- Brochures,
- Vidéos,

- Communication par email,
- Site internet,
- Newsletter,
- Podcast,
- ...

Par le biais des documents environnements, les industries pharmaceutiques peuvent **communiquer des informations scientifiques** aux patients autour de leur pathologie. C'est un bon complément aux explications du médecin qui peuvent s'en servir comme **support de consultation** ou comme **notions à retenir après une consultation**. Par exemple, un livret résumant la physiopathologie d'une maladie peut servir de support à un médecin pour une première consultation. Dans ce cas, le médecin est un intermédiaire pour délivrer le document. Il existe des situations où le patient peut accéder de lui-même aux documents environnement : par exemple un site internet développé par une industrie pharmaceutique autour d'une pathologie.

Les documents environnement peuvent être conçus par l'industriel seulement, ou par l'industriel en coopération avec les professionnels de santé. C'est un exemple de coopération possible entre les industriels et le corps médical, dans l'intérêt du patient.

1.3. Visiteurs médicaux et Medical Science Liaison

Chaque document est conçu par les équipes du siège (marketing, médical, réglementaire), sédentaires des industries pharmaceutiques. Ils sont ensuite distribués par les **équipes terrain, mobiles**, qui vont à la rencontre des professionnels de santé : les visiteurs médicaux (VM) et les Medical Science Liaison (MSL). Les VM et les MSL sont les interfaces entre les industries pharmaceutiques et les professionnels de santé. Sauf cas particuliers (congrès ou rendez-vous exceptionnels), les équipes du siège ne sont pas amenés à rencontrer les professionnels de santé : c'est le rôle des équipes terrain.

Les **VM** font partie des **équipes marketing et ventes**. Leur activité est à visée promotionnelle et est encadrée par la charte de la visite médicale établie par l'Etat Français. Elle parait dans

le Journal Officiel de la République Française, sa dernière mise à jour date du 4 mars 2022 (Annexe I).

Ils communiquent les informations concernant les médicaments aux professionnels de santé via les documents produit. C'est lui qui, par exemple, présente les AMM et les études ayant conduit à celles-ci, des caractéristiques du produit, des nouvelles indications et évolutions du produit, de son administration ... Le VM peut aussi parler de la pathologie via les documents environnement qu'il remet au professionnel de santé. Il peut aussi en concevoir avec eux, apportant les moyens logistiques et financiers en plus d'idées sur le contenu. Le VM peut être proactif sur ses interventions et aller voir avec ou sans rendez-vous les professionnels de santé.

Le **MSL**, lui, dépend de l'**équipe médicale**. Contrairement au VM, ses interventions ne sont pas à visée promotionnelle mais à visée purement scientifique. Cette fonction est réglementée différemment puisque le discours n'est pas validé par l'ANSM. Par exemple, il peut aborder les études scientifiques déjà publiées mais aussi les études en cours, les futures évolutions des médicaments, les articles ou abstracts évoqués en congrès ... Il doit être réactif à une demande du professionnel de santé : il doit avoir été contacté puis avoir un rendez-vous pour aller voir un médecin à l'hôpital par exemple.

VM et MSL sont complémentaires et doivent coopérer pour fournir au médecin une information la plus complète possible. Grâce à eux, les professionnels ont toutes les informations nécessaires sur les médicaments ainsi que sur les recherches actuelles et futures qui aboutiront à de nouvelles thérapies ou à des découvertes sur des pathologies.

2. Présence et impact des Key Opinion Leaders parmi les soignants

Les VM et MSL sont au contact de nombreux professionnels de santé. Certains d'entre eux se démarquent par leur pratique, leur expertise, leur implication dans la recherche clinique, leur réseau et leur influence auprès de leurs pairs. Ce sont les KOL (Key Opinion leader), le plus souvent des médecins ou des pharmaciens hospitaliers dans le cadre du Myélome Multiple.

Les KOL, en tant qu'**experts**, exercent une **influence sur leurs pairs** : ces derniers écoutent facilement les informations transmises par les leaders d'opinion et ont tendance à prescrire

les mêmes traitements. L'influence d'un KOL peut être locale, nationale voire internationale. Par exemple, quand le KOL d'un CHU prescrit un nouveau protocole pour soigner ses patients, les médecins des centres hospitaliers attachés au CHU auront tendance à prescrire la même chose pour un cas similaire.

En plus de leur pratique quotidienne de soignants, les KOL participent à la **recherche clinique** grâce au pool de patient présent chaque jour dans leur hôpital. Ils figurent souvent dans les auteurs des essais cliniques et sont pour certains premier ou dernier auteur. Ils sont donc souvent impliqués dans les études de nouveaux médicaments et nouveaux protocoles.

Pour communiquer leurs données et leur pratique, les KOL participent aux différents congrès organisés et sont sollicités pour être orateurs voire modérateurs de conférences. Ils peuvent travailler en collaboration avec l'industrie pharmaceutique pour parler d'un sujet lors de conférences financées par ces dernières pendant un congrès ou lors de réunions scientifiques hors congrès. Certains KOL sont actifs sur les réseaux sociaux, d'autres non.

Ils sont le plus souvent (pour les KOL nationaux et internationaux) membres de sociétés savantes nationales ou internationales. Ils participent à l'organisation des congrès de ces dernières, font partie des différents comités scientifiques et peuvent être amenés à rédiger des recommandations. Nous pouvons par exemple citer les recommandations de l'EHA-ESMO de 2021 (Figures 14, 15 et 16), conçues par de nombreux leaders d'opinions européens.

Les KOL sont tous des praticiens et exercent une activité hospitalière ainsi que de recherche. Il arrive que certains aient aussi des fonctions universitaires, notamment d'enseignement. Mais cela n'est pas automatique : un KOL n'est pas forcé d'être professeur des universités, il peut être praticien hospitalier. De même, le KOL n'est pas forcément un chef de service. Il est par contre expert de la maladie dans tous les cas.

L'industrie pharmaceutique et les KOL travaillent souvent ensemble. Cela permet aux deux parties de faire avancer la recherche en ayant les moyens humains et financiers nécessaires. Cela permet à l'industriel de connaître les pratiques et les difficultés des soignants. Les KOL y gagnent également en visibilité, en étant invités pour intervenir lors de conférences organisées par les industriels. Cela leur permet d'exposer le fruit de leurs recherches à leurs confrères. Ils peuvent eux aussi se former et se perfectionner.

3. Associations de patients

Les associations de patients sont très présentes dans le paysage médical, quelque soit la maladie concernée. Elles sont constituées de **personnes touchées par la même maladie, les mêmes symptômes ou la même situation de santé** (57). Ces associations de loi 1901, donc à but non lucratif, sont présentes sur tout le territoire : il en existe plus de 15 000 en France. Elles représentent quasiment toutes les pathologies et interviennent à tous les niveaux : national et/ou régional et/ou local (57). Ces structures permettent à des personnes concernées par la maladie de s'unifier pour (57) :

- **Informier, soutenir et prévenir :**
 - Les membres de l'association sont des malades eux-mêmes. Ils sont les plus à même de témoigner aux autres malades leur situation quotidienne, leur vécu avec leur maladie,
 - Ils apportent du soutien psychologique via leurs échanges avec les personnes qui en ont besoin,
 - Ils mènent des actions pour sensibiliser aux facteurs de risques, aux dépistages de leur maladie.
- **Contribuer à la recherche :**
 - Les membres sont des experts de leur pathologie,
 - Ils partagent avec les chercheurs des informations clés sur leur vécu et leur ressenti, qui peuvent compléter les données scientifiques.
- **Défendre les droits des malades :**
 - Ces associations défendent les malades grâce à une information et à un soutien juridique,
 - Ils peuvent représenter les malades au sein d'instances de santé publique (ANSM, HAS) ou des hôpitaux,
 - La loi Kouchner du 4 mars 2002 qualifie les associations comme des « acteurs du système de santé ».

Dans le Myélome Multiple il existe une association de patients : l'Association Française des Malades du Myélome Multiple (**AF3M**) (). Elle est présente sur le terrain (hôpitaux, congrès)

ainsi que sur internet via son site (58). Cette association a été créée en 2007 par 27 personnes atteintes de Myélome Multiple et leurs proches. Elle regroupe aujourd'hui plus de 2700 adhérents et 150 bénévoles répartis partout en France (59).

Pour exercer ses missions, l'AF3M est présente :

- Auprès des patients dans les hôpitaux ou en dehors,
- Lors de leurs propres événements, par exemple la journée nationale du myélome se déroulant une fois par an en octobre partout en France,
- Dans les congrès des professionnels de santé avec des stands et lors d'interventions,
- Au contact des professionnels de santé et/ou des industriels pour mener des projets à bien,
- Sur internet via tout le contenu de leur site ou la diffusion aux patients et aux professionnels de santé de newsletters.

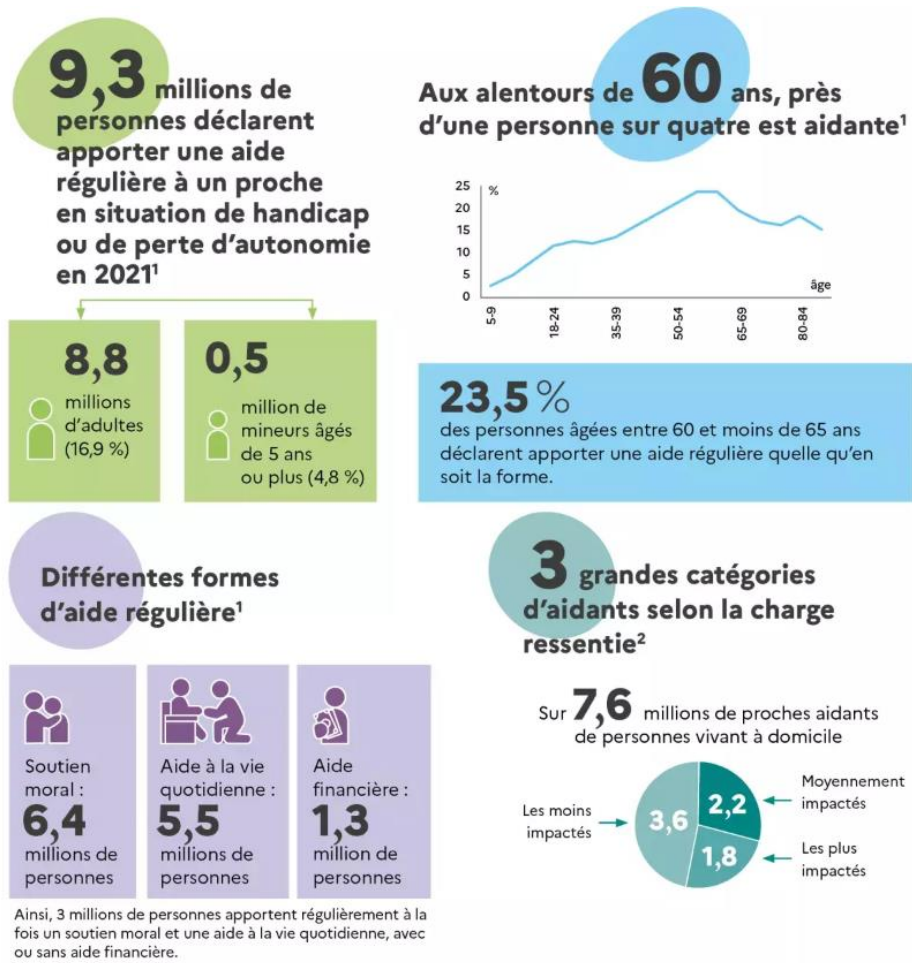
L'AF3M s'appuie sur un comité scientifique pour la rédaction et la vérification de son contenu scientifique, ainsi que pour répondre aux questions médicales. Ce comité, composé de soignants experts de la maladie, est purement consultatif (59).

4. Aidants

Les aidants sont les **individus composant l'entourage du patient**. Ils viennent en aide, de façon régulière et fréquente, au malade dans la vie quotidienne. Leur soutien peut prendre plusieurs formes (Figure 26) (60) :

- Soutien moral
- Aide à la vie quotidienne
- Aide financière

En 2021, ils sont environ 9,3 millions en France, de tout âge et de toute catégorie socio-professionnelle (Figure 26) (60).



¹ Source : Études et Résultats n° 1255.

² Source : Les dossiers de la DRESS n° 110. « Les proches aidants : typologie d'une population hétérogène ».

Figure 26 : Chiffres clés à propos des aidants (60)

Les aidants peuvent être formés et soutenus par les professionnels de santé. En effet, mieux comprendre la maladie du patient ainsi que les épreuves qu'il peut surmonter permettra à l'aidant d'accomplir au mieux sa mission quotidienne. Le contact avec les soignants peut aussi aider l'aidant d'un point de vue psychologique, en échangeant sur le quotidien et en bénéficiant d'un soutien moral. Le retentissement sur la vie quotidienne de l'aidant est lourd pour environ 1,8 millions de personnes en France (Figure 26) (60), tant sur le rythme de vie que sur l'aspect psychologique : il convient d'accompagner toutes ces personnes.

L'industrie pharmaceutique peut aider les aidants. Bien qu'il, comme pour les patients, ne soit pas en contact direct avec eux, l'industriel peut proposer des solutions pour les accompagner.

Par exemple, en proposant au médecin de distribuer à l'aidant qui viendrait en consultation avec le patient des brochures initialement destinées à la personne malade. Cela permettra à l'aidant d'avoir une trace écrite de ce qu'est la maladie, le traitement, le parcours de soin ou la notion de rechute dans un cancer tel que le Myélome Multiple. L'industriel peut aussi développer des ressources digitales dirigées à la fois vers les patients et les aidants :

- Une partie du site institutionnel de MSD (61) est consacré à expliquer les mécanisme du cancer du poumon, ses symptômes, ses traitements, le parcours de soin, des témoignages de patients ainsi que des liens vers les sites internet d'associations de patients,
- Le site « A Vivre Ouvert » (62) de Sanofi est un exemple de site uniquement pour les patients et aidants, contenant des ressources telles que des témoignages de médecins ou de patients, des informations sur le Myélome Multiple ou des aides pour que les patients puissent connaître leurs droits.

Enfin, les aidants peuvent s'engager dans des associations de patients, pour apporter leur point de vue complémentaire dans de telles structures. Ils éclairent ainsi leur auditoire sur leur vie quotidienne au contact du patient, ainsi que des qualités et des implications requises pour une telle vie. Les aidants peuvent en profiter pour se former au contact des patients experts de leur maladie membres de l'association et partager leurs problèmes entre eux, ce qui, en plus d'apporter des solutions, peut avoir un effet psychologique bénéfique.

5. Coopération entre l'industrie pharmaceutique, les soignants et les associations de patients

L'industrie pharmaceutique, les soignants et les associations de patients coopèrent entre eux. Chacun a un point de vue et des intérêts différents ainsi que des richesses spécifiques à apporter. Ces trois entités sont complémentaires et ont un but commun : **agir dans l'intérêt des patients et de leur santé.**

L'industriel apporte les moyens humains et financiers pour produire des médicaments de qualité ainsi que pour faire avancer la recherche. Il peut organiser et/ou financer des

événements pour former les soignants et leur permettre d'échanger sur les nouveautés. Grâce à leur expertise avancée sur leurs médicaments, les industriels peuvent renseigner les soignants sur des points précis des thérapies.

Les soignants ont une expérience du terrain. Ils sont confrontés à la réalité des soins et sont au contact des patients, contrairement aux industriels. Ils ont un savoir médical approfondi. En communiquant avec les industriels, ils peuvent faire part de leurs besoins pour améliorer l'offre de soin (nouveaux médicaments, nouvelles études de médicaments existants, formation ...).

Les associations de patients ont le vécu et le regard d'un malade, n'ayant le plus souvent pas suivi de formation médicale. Ils acquièrent un savoir expérimental et vivent les problématiques liées à la maladie et à la prise de traitement. C'est un savoir unique recherché par les industriels et les soignants qui permet d'identifier des besoins actuellement non couverts par l'offre de soins. Les associatifs ont aussi des savoirs non médicaux tels que des notions juridiques pour guider en cas de problème les patients.

L'industrie pharmaceutique tire beaucoup de bénéfices de ces coopérations, elle acquiert un savoir non théorique qu'elle ne peut pas avoir d'elle-même. Elle obtient :

- Le point de vue ressenti sur le terrain, qu'il soit côté du soignant ou du patient,
- La place d'un traitement dans la vie d'un patient et de ses aidants,
- Une meilleure connaissance du système de santé et du parcours de soins dans lequel s'insère le médicament produit,
- Les problématiques auxquelles soignants et patients sont confrontés,
- Le degré de cohérence de protocoles ou de recherches. Par exemple si un traitement a trop d'effets indésirables ou s'il engorge trop l'hôpital de jour car il met du temps à être administré, l'industriel le saura via les retours des soignants ou des patients.

Cela permet à l'industriel d'améliorer ses pratiques en répondant à un besoin existant non couvert, optimiser ses recherches et d'avoir un contact avec la réalité du monde médical.

Cette coopération entre les acteurs de la santé évolue années après années. Elle tend à s'amplifier, au bénéfice du patient.

Partie 3 : Evolution de l'industrie pharmaceutique au fil des années

1. De la vente massive de médicaments à l'accompagnement du patient

Les industries pharmaceutiques sont historiquement les entreprises qui cherchent de nouvelles substances actives, les produisent, en assurent leur qualité et les vendent. La production puis la vente de masse de médicaments était nécessaire pour couvrir les besoins encore non couverts. Les efforts étaient concentrés sur les ventes pour être rentable, ce qui ne suffit plus aujourd'hui. Avec le temps les molécules novatrices de l'époque se font concurrencer par d'autres principes actifs et tombent dans le domaine public, laissant la place aux génériques moins onéreux pour la société.

Tout ceci ne se limite pas au marketing, c'est tout le modèle d'affaire des industries pharmaceutiques qui devait changer pour s'adapter. Ce renouvellement est dû à certains facteurs relatifs à l'évolution de notre société et du progrès médical (63) :

- L'explosion du coût des thérapies innovantes. Les biothérapies sont très onéreuses en termes de recherche puis de production (plusieurs milliers d'euros par traitement),
- La pression croissante sur le prix des anciens médicaments,
- La tombée dans le domaine public de nombreux blockbusters et la concurrence des génériques, faisant chuter les bénéfices,
- Le durcissement des conditions d'accès au marché (règles de bon usage, évaluations médico-économiques, contrats de performance, mesure de l'efficacité en vie réelle, volonté de l'Etat de baisser les prix ...),
- La crise de confiance envers l'industrie pharmaceutique à cause des différents scandales sanitaires,
- L'augmentation du nombre de patients atteints de maladies chroniques, nécessitant un accompagnement au long cours et une prévention de plus en plus précoce,
- La volonté des autorités d'accentuer la prise en charge ambulatoire plutôt qu'hospitalière,

- L'essor du numérique :
 - L'accès à des connaissances sur sa maladie pour un patient est plus facile
 - De nouvelles perspectives d'outils pour les patients ont vu le jour (par exemple les applications, objets et dispositifs médicaux connectés).

Le modèle d'affaire des industries pharmaceutiques a évolué en trois temps pour s'adapter (63,64) (Figure 26) :

- **La vente de masse de médicaments :**
 - Modèle centré sur le produit,
 - Les ventes sont augmentées via des offres promotionnelles traditionnelles,
- **Modèle « Around the pill » :**
 - Modèle centré sur le produit,
 - Les ventes sont augmentées en proposant des services supplémentaires, tout en proposant des offres promotionnelles,
- **Modèle « Beyond the pill » :**
 - Modèle centré sur le patient,
 - Les ventes sont augmentées en diversifiant ses activités, devenant un acteur complet dans l'environnement de la santé interagissant avec tous les interlocuteurs. Les revenus ne dépendent plus du produit seul.

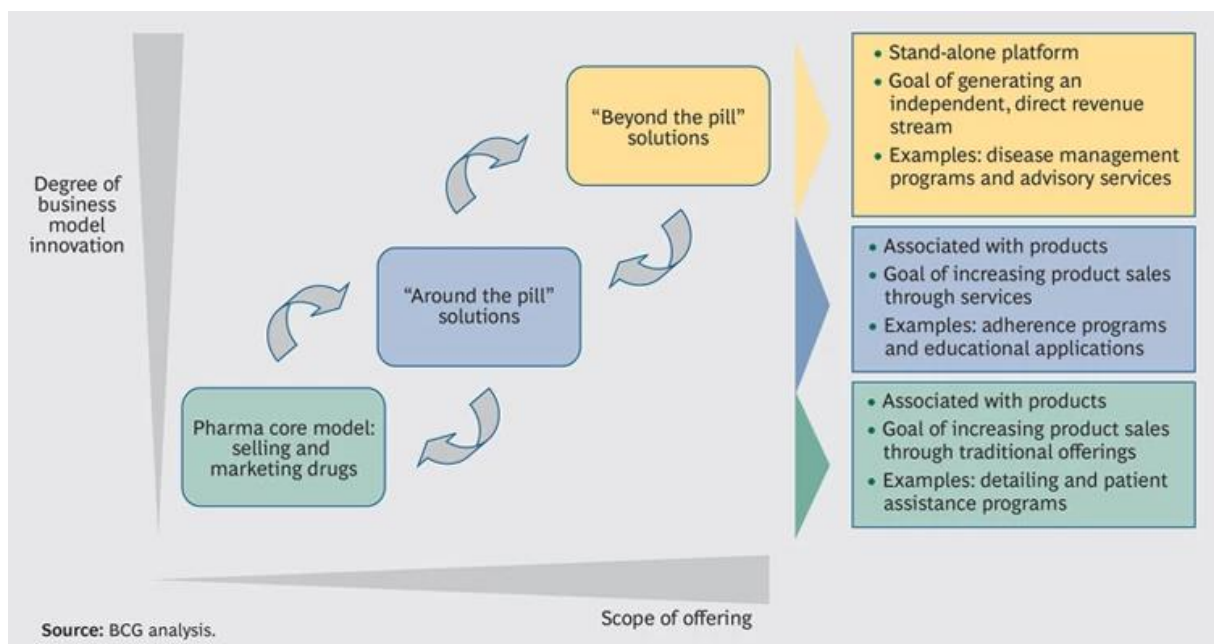


Figure 27 : Evolution du modèle d'affaires des industries pharmaceutiques (64)

Le modèle « Beyond the pill » offre de nouveaux domaines de compétences pour l'industrie pharmaceutique. En plus de la recherche et de la production de médicament (Figure 27), les entreprises peuvent développer leur activité selon 4 axes (63,64):

- Les services dirigés vers les **professionnels de santé** :
 - Veille médico-scientifique,
 - Sites sur une pathologie,
 - Formations à distance ou en présentiel (on parle de staff ou de réunion professionnelle lorsqu'exécuté par le département marketing ; de réunion scientifique lorsqu'exécuté par le département médical),
 - Outils et services d'échange entre médecins,

Les solutions proposées aux patients pour les informer sur leur traitement et leur maladie :

- Supports d'information,
 - Aide aux aidants,
 - Services pour améliorer la qualité de vie,
- Les démarches destinées à **favoriser les interactions entre les soignants et les patients** :
 - Création de supports pour expliquer une pathologie ou une intervention médicale,
 - Gestion des rappels de rendez-vous par SMS,
 - Formations dans le cadre de programmes d'ETP
 - Les **actions de santé publique** ou concernant le **parcours de soins** :
 - Financement de campagnes de prévention, de sensibilisation et de dépistage,
 - Organisation de conférences,
 - Diffusion d'enquêtes,
 - Mise à disposition d'équipes de gestion de projet en région.

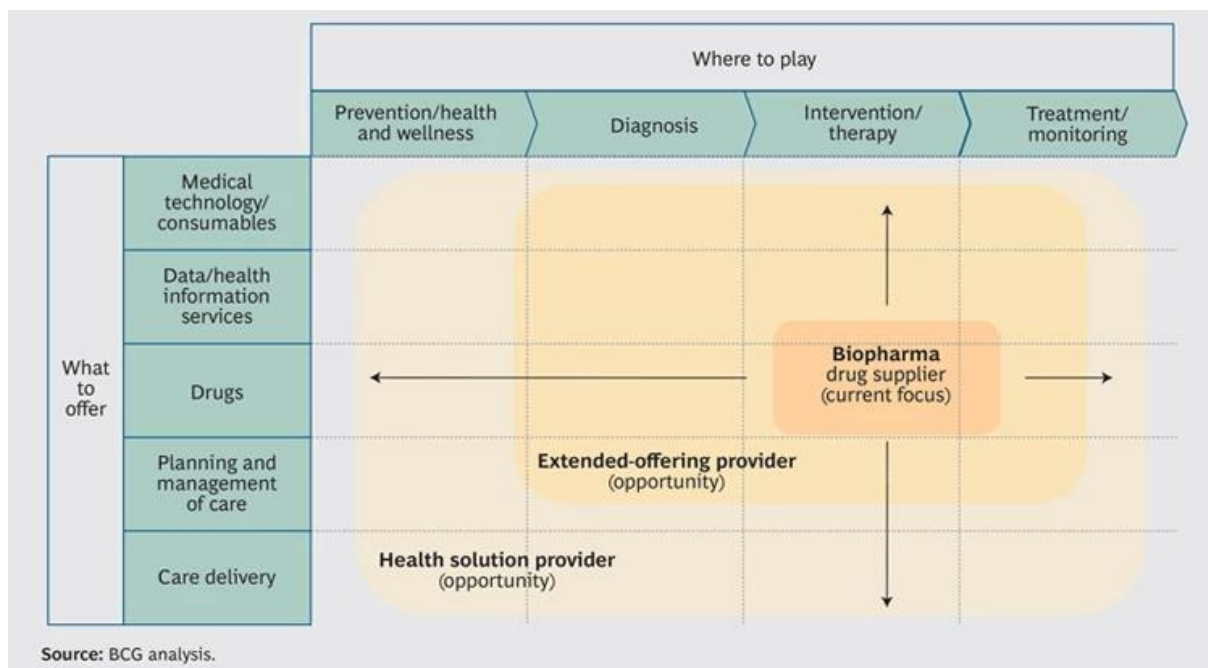


Figure 28 : Nouveaux domaines de compétences de l'industrie pharmaceutique (64)

Le patient, son bien-être et son parcours de soins sont aujourd'hui au centre de la stratégie des entreprises de la santé. Avec ces nouvelles stratégies, l'industrie pharmaceutique n'est plus qu'un simple fabricant et distributeur de médicaments. Elle est devenue bien plus qu'un prestataire de services : elle offre des solutions de soins complémentaires aux médicaments qu'elle distribue (Figure 28).

2. Identification et réponse aux besoins

Comme dit précédemment, les professionnels de santé et les patients ont des besoins qui ont évolué dans le temps. Pour continuer à être efficaces et rentables, l'industrie pharmaceutique doit s'adapter pour les identifier et y répondre, quand elle y est habilitée. En effet, l'offre proposée par l'industriel doit répondre à un besoin sous peine d'être inutile.

Nous identifions 3 types de besoins dans l'offre de soins, selon s'ils sont satisfaits ou non :

- Les besoins bien pourvus
- Les besoins non ou mal couverts
- Les besoins futurs

Les besoins bien pourvus sont des besoins actuellement satisfaits (Figure 28). Un médicament, une technologie, un support ou une offre de services permettent d'y répondre. Par exemple, un patient souffrant d'un diabète de type I aura une quantité suffisante d'insuline disponible grâce à la production suffisante et à la bonne distribution de ces médicaments en France.

Les besoins non ou mal couverts sont des besoins dont l'accès ou leur prise en charge ont démontré leur insuffisance. L'offre sensée répondre à de tels besoins peut exister et être incomplète ou ne pas exister du tout. L'insuffisance de réponse au besoin peut être dû :

- A la structure du système de soins : traitement des maladies chroniques incomplet, prévention ne permettant pas d'éviter toutes les maladies, déserts médicaux ne garantissant pas une offre de soin complète et satisfaisantes dans bon nombre de territoires ruraux,
- Aux contraintes économiques : l'accès au marché de médicaments innovants et coûteux peut être retardé à cause des délais d'évaluation ou de désaccords liés au remboursement,
- A une crise, un imprévu. Par exemple, lors de la crise de la COVID-19, l'approvisionnement en masques puis en tests était insuffisant pendant les premiers temps.

Les besoins futurs sont des besoins qui n'existent pas actuellement mais qui avec les différentes évolutions sont amenés à apparaître. Plusieurs causes sont possibles pour anticiper ces besoins :

- La prévision des futures tendances épidémiologiques ou l'augmentation de la prévalence de certaines pathologies (par exemple les maladies chroniques ou les cancers),
- Le changement environnemental et climatique, affectant par exemple les allergies ou les maladies respiratoires,
- La prévision de certains risques comme le vieillissement accru de la population ou l'apparition de nouvelles pandémies (par exemple une mutation du virus de la grippe qui échapperait au champ d'action des vaccins ou l'apparition de nouveaux agents pathogènes comme l'a été la COVID-19 en 2019).

Pour répondre à ces besoins, il faut les identifier et les quantifier ou à défaut les prévoir s'il s'agit de besoins futurs. Des outils de mesure sont nécessaires pour y parvenir. Ceux-ci peuvent être :

- Des interactions avec **les demandeurs eux-mêmes** : les soignants, les patients ou les aidants peuvent faire part directement de leurs besoins. Ceux-ci peuvent être individuels ou traduire une volonté collective. On parle alors de **besoins ressentis**,
- Des **données brutes** telles que des indices démographiques, environnementaux, épidémiologiques ou des données de ventes de médicaments (appartenant à l'entreprise ou à des concurrents). Les données peuvent être utilisées telles qu'elles ou avec des modèles qui permettront de les interpréter,
- Le sondage d'**experts** qui apportent leurs connaissances sur un sujet donné. Ces experts peuvent être des sociétés spécialisées dans la médico-économie ou dans des aspects scientifiques par exemple,
- Des **outils numériques** tels que des simulateurs ou des applications connectées renvoyant des données anonymes rendant compte de la façon de l'utiliser par exemple.

En répondant à tous ces besoins on répond aux enjeux de santé en apportant un bénéfice aux professionnels de santé et aux patients. Cela aura aussi des retombées positives pour l'entreprise, d'un point de vue financier, de la réputation et de la stratégie à appliquer dans le futur.

3. Nouveaux enjeux pour l'industrie pharmaceutique dans le monde de la santé

Les besoins futurs ainsi que les besoins non ou mal couverts soulèvent de nouveaux enjeux pour l'industrie pharmaceutique. Celle-ci doit s'adapter et continuer d'évoluer pour continuer de répondre aux besoins.

Le digital prend une place croissante dans la société, demandant une adaptation des industries ainsi que du modèle de consommation. Du côté de la santé, le digital a permis de diversifier les canaux de communication : on peut maintenant créer des sites internet, diffuser des

publicités via des bannières web, etc ... L'information est bien plus accessible qu'avant. Pour produire ces contenus, les industriels ont dû s'adapter, acquérir de nouvelles connaissances.

Le digital a permis l'avènement de la e-santé. Selon la HAS, la e-santé désigne une pratique de soins à distance utilisant les technologies digitales (65). Elle permet au professionnel de santé de communiquer avec ses patients à distance et d'élargir l'offre de soins. La e-santé prend plusieurs formes (65) :

- Le télésoin,
- La téléconsultation,
- La téléexpertise,
- La télémagerie,
- La télésurveillance médicale.

La e-santé présente plusieurs bénéfices pour les patients (65) :

- Faciliter l'accès aux soins,
- Améliorer la qualité de vie,
- Favoriser la coordination entre les professionnels de santé,
- Prévenir les hospitalisations ou réhospitalisations,
- Diminuer le recours aux urgences,
- Réduire le coût des transports.

L'industrie pharmaceutique a son rôle à jouer dans l'évolution de la e-santé et du digital, en apportant ses compétences ainsi que son soutien logistique et financier. Cela permet de créer de la **valeur en santé** qui profite à **tous** (patients, comme professionnels de santé ou industriels). La valeur en santé croît selon deux leviers :

- L'amélioration des résultats qui importent aux patients,
- Une baisse du coût pour l'obtention des mêmes résultats.

Avec l'évolution de la société, l'encadrement du patient et son bien-être prennent une place de plus en plus importante. L'industrie pharmaceutique développe de nouveaux services. On peut par exemple citer :

- Le développement de dispositifs médicaux pour le suivi de la glycémie des patients diabétiques
- L'association de ces dispositifs à des applications prodiguant des conseils sur l'hygiène de vie et donnant des alertes si les valeurs se dégradent
- Une éducation des patients de plus en plus présente, avec une coopération des professionnels de santé, des industriels et des associations de patients

Pour l'industrie pharmaceutique, les compétences demandées pour continuer de répondre à la demande se diversifient. Parfois les compétences déjà présentes (marketing, process qualité, compétences scientifiques, ...) ne suffisent plus. Il faut rajouter des compétences qui n'étaient pas demandées jusqu'à lors. On peut citer des compétences digitales ou bien plus spécifiques sur le parcours de soin, sur le suivi du patient par exemple.

Les nouvelles compétences peuvent s'acquérir de façon interne ou externe. En interne, de nouveaux pôles se créent dans les départements marketing. Des pôles digital ou omnicanal ainsi que des pôles centrés sur le parcours patient ont alors vu le jour. Un renfort des personnels ayant une connaissance ou étant des soignants (médecins, pharmaciens ...) a été observé dans les pôles patients tandis que des personnes spécialisées dans le digital ont été recrutées dans les départements du même nom, personnes absentes de l'industrie pharmaceutique précédemment.

D'un point de vue externe, les industriels peuvent faire appel à des prestataires pour acquérir les compétences qu'ils n'ont pas. On observe aussi une entrée dans le marché d'acteurs qui à la base n'ont rien à voir dans l'industrie pharmaceutique, mais dont les compétences coïncident avec l'évolution des besoins. On peut par exemple citer aux Etats-Unis les GAFAM qui via leurs moyens de diffusion de l'information ou leurs réseaux logistiques (Amazon par exemple) pénètrent le marché de la santé. Leur savoir-faire est pour l'instant unique dans le secteur, les industries pharmaceutiques classiques doivent poursuivre leur évolution si elles ne veulent pas perdre des parts de marché à l'avenir.

4. Evolution législative sur l'encadrement de la promotion en France

Au fil du temps, la loi a également évolué pour réguler tous les aspects de l'industrie pharmaceutique : de la conception à la promotion et à la vente du médicament, en passant par sa fabrication. La loi française fait partie des plus strictes dans le monde, notamment autour de la promotion et de la commercialisation des médicaments. Ce paragraphe exposera l'évolution de la loi française uniquement.

Moins encadrée par le passé, la promotion des médicaments a été progressivement régulée pour éviter les dérives et poser les bases d'un marché sain. Le médicament est un produit très particulier, il faut alors s'assurer de sa bonne prescription par les médecins, ainsi que de bon usage et de son observance par les patients. La **charte de la visite médicale** (Annexe I) a été rédigée en ce sens, pour la première fois le 22 décembre 2004, conformément à la loi sur la réforme de l'Assurance Maladie du 13 août 2004 (66). Celle-ci a été signée par le LEEM (Les Entreprises du Médicament), organisme professionnel regroupant les entreprises du médicament, et l'Etat via le Comité Economique des Produits de Santé. Ce document a été mis à jour plusieurs fois depuis, la dernière version date du 4 mars 2022. Des règles sont alors éditées et concernent tous les acteurs de la promotion du médicament, qu'ils soient sur le terrain ou non (66). Voici les grands principes :

- **Le visiteur médical :**
 - Ses missions sont clairement établies,
 - Des règles déontologiques sont appliquées, que cela soit vis-à-vis du patient (en respectant le secret professionnel par exemple) ou vis-à-vis du médecin (le visiteur ne peut inciter à la vente du médicament en rémunérant le soignant ou en lui offrant des cadeaux en nature ou en espèces, le visiteur ne peut pas non plus remettre proactivement d'échantillons au médecin par exemple),
 - Il est responsable de la qualité des informations délivrées. Il doit avoir une formation initiale suffisante, sanctionnée par un diplôme, et doit avoir une formation continue adaptée.
- **Le Pharmacien Responsable :**
 - Ses missions sont accrues dans le cadre de l'élaboration et du contrôle des documents utilisés en visite médicale,

- Il est garant de l'élaboration et de l'application des procédures relatives à la visite médicale,
- Son nom et sa signature figurent sur les documents soumis à dépôt à l'ANSM.
- **Le département marketing, situé au siège :**
 - Les informations délivrées doivent être justes, claires, explicites, actualisés et strictement conformes à l'AMM, figurant dans une revue référencée,
 - Les documents conçus doivent informer le médecin sur le bon usage du médicament,
 - La stratégie de promotion doit favoriser le contenu de la visite plutôt que sa fréquence,
 - Certains avantages tels que l'invitation à des congrès scientifiques, des participations à des activités de recherche ou à des événements de formation doivent être déclarés à l'Ordre national des Médecins.

La charte de la visite médicale permet aux visiteurs médicaux (accompagnés ou non de collègues du département marketing du siège) de discuter avec les soignants de maladie et des patients, sans parler de promotion de médicament. Les documents environnement sont alors présentés et peuvent servir de support à l'ETP une fois le soignant en consultation avec le patient. C'est une partie non négligeable de la stratégie des industriels pour établir des liens avec les professionnels de santé. Cela permet aussi, comme évoqué dans les différents points du troisième chapitre de cet écrit, de répondre aux nouveaux enjeux de santé publique ainsi qu'aux besoins des médecins et des patients, grâce à leur savoir-faire et leurs moyens. C'est une contribution pour augmenter la valeur en santé, en coopération avec les autres corps de métier. Contribution essentielle de l'industrie pharmaceutique pour permettre aux soignants d'éduquer les patients à leur maladie dans les meilleures conditions.

Partie 4 : Education Thérapeutique du Patient : une collaboration entre tous les acteurs de la santé

1. Définition et principes généraux de l'Education Thérapeutique du Patient

L'OMS évoque pour la première fois la notion d'**Education Thérapeutique du Patient (ETP)** dans un rapport publié en 1998. Dans son guide de l'ETP mis à jour en 2024, l'OMS la définit comme suit (67) : « L'Education Thérapeutique du Patient consiste en des **interventions éducatives** visant à **améliorer les résultats cliniques**, qui sont conduites par des professionnels de santé formés pour soutenir les patients dans **l'auto-prise en charge de leur maladie** chronique, avec l'appui de leurs soignants et de leur famille. [...] Le but de l'ETP est d'apprendre aux patients l'auto-prise en charge de leur maladie chronique **tout au long de leur vie ; elle s'adapte** aux changements de situation, de même qu'aux évolutions de la maladie et du traitement. »

Avec cette définition, l'OMS établit les bases de l'ETP ainsi que ses grands principes. L'ETP est un accompagnement par l'équipe soignante des patients atteints de maladies chroniques. On peut citer par exemple le diabète, l'hypertension artérielle ou le myélome multiple. Cet accompagnement est complémentaire avec la prise en charge médicamenteuse et fait partie intégrante du plan de soins. Cela permet l'auto-prise en charge de la maladie par le patient : il gagne alors en autonomie et en qualité de vie en comprenant sa maladie et ses traitements. Il obtient un sentiment d'efficacité personnelle et permet *in fine* de s'auto évaluer (Figure 28). Le malade devient alors capable de s'adapter à l'évolution de la pathologie et de ses médicaments : il sait, par exemple et dans le cas du myélome multiple, reconnaître une phase de rémission et une phase de rechute, et pourquoi ses traitements deviennent de moins en moins efficaces avec le temps jusqu'à ce qu'ils soient remplacés.

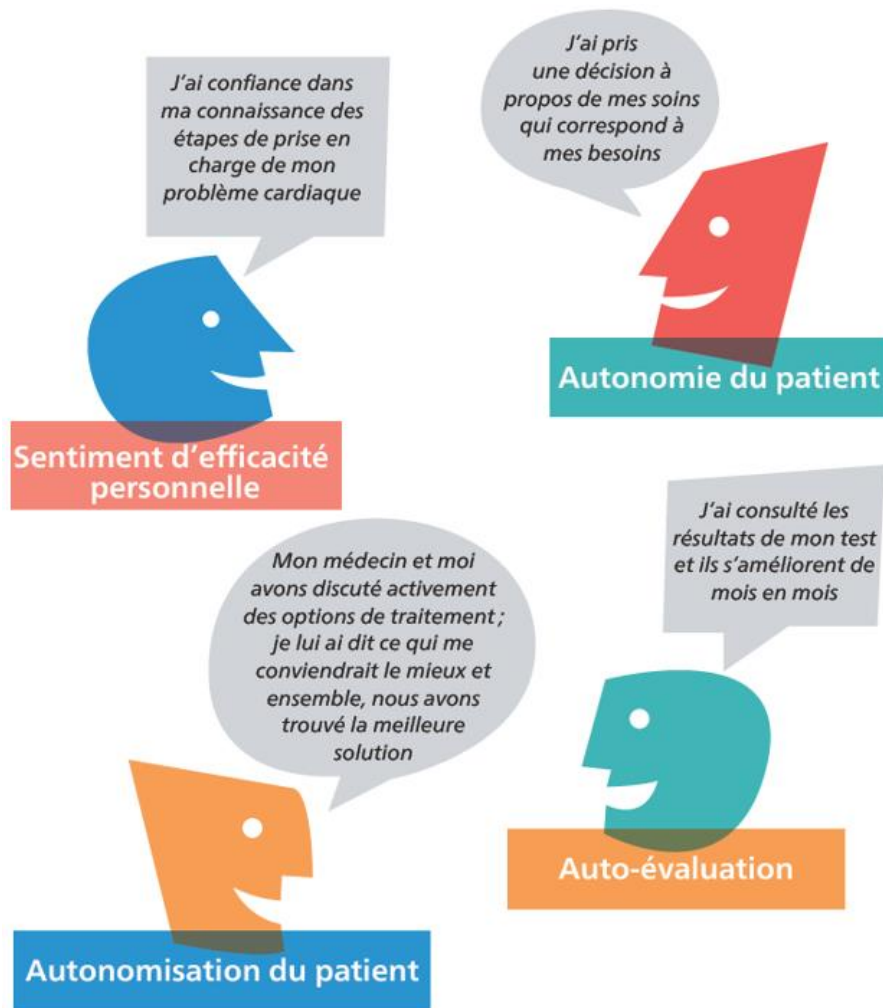


Figure 29 : Illustration de certains concepts clés de l'auto-prise en charge du patient (67)

L'ETP prend la forme d'un **programme complet déterminé en collaboration avec et centrée sur le patient**. Ce programme peut se composer de plusieurs **ateliers** pour aborder chaque thème important de la maladie, un questionnaire d'évaluation puis un résumé avec les connaissances clés. Le patient devient alors un acteur de sa prise en charge : en comprenant, il présentera un meilleur profil psychologique, anticipant les difficultés émotionnelles au quotidien, et devenant également plus observant avec son traitement. L'entourage peut également être impliqué à ce programme, pour lui aussi comprendre la maladie et exercer au mieux leur rôle d'aidant, soutien indispensable au malade.

Cette procédure est pleinement intégrée dans le parcours de soins. Elle peut être débutée **dès le diagnostic de la maladie** pour éduquer le patient au plus vite. Elle peut aussi être commencée après le diagnostic, en voyant que le malade n'a pas compris les points clés

décrits par le programme d'ETP. Il faut noter qu'il est possible de refaire faire dans le futur un (ou des) atelier(s) si le patient en éprouve le besoin.

Les professionnels de la santé sont impliqués dans les programmes d'ETP. Ils travaillent en **équipe pluridisciplinaire autour du patient**. Ils sont préalablement formés, soit en formation initiale pendant leurs études, soit en formation continue après leurs études. Les professions pouvant dispenser l'ETP en France sont listés par la HAS (68) :

- « **Les professions médicales** : médecins, chirurgiens-dentistes, sage-femmes,
- **Les pharmaciens**,
- **Les professions para-médicales** : infirmiers, masseurs-kinésithérapeutes, pédicures-podologues, ergothérapeutes, psychomotriciens, orthophonistes, orthoptistes, manipulateurs en électroradiologie médicale, techniciens de laboratoire médical, audioprothésistes, opticiens-lunettiers, prothésistes, orthésistes pour l'appareillage de personnes handicapées, diététiciens. »

Le pharmacien est donc reconnu comme acteur d'ETP par la HAS. A l'officine, son statut d'acteur de proximité dans le système de santé lui permet de connaître son patient, être proche géographiquement, avoir une relation de confiance, être accessible et réactif.

En France, en 2014, il était dénombré 3950 programmes d'ETP autorisés par les ARS (69). La majorité d'entre eux se déroule à l'hôpital. Parmi les pathologies les plus représentées, on a le diabète de type 1 ou de type 2 (31% des programmes d'ETP), les maladies cardio-vasculaires (14%) et les maladies respiratoires (10%) (69). Les établissements de santé de court séjour portent 69,5% des programmes d'ETP en 2014. Les autres programmes sont mis en place dans des services de soins de suite et de réadaptation (12 %), et par des réseaux de santé (3,3 %). Seulement 3,9 % des programmes d'ETP sont assurés en ville par des maisons de santé pluridisciplinaires, des pôles de santé pluridisciplinaires, des cabinets ou des centres de santé (69).

Enfin, comme l'ETP est défini par l'OMS, c'est un concept sujet à des critères de qualités reconnus internationalement, faisant consensus. Les principaux critères sont (70) :

- « Être centré sur le patient, élaborée avec le patient, et impliquant autant que possible les proches et intégrée à sa vie quotidienne,
- Être issu d'une évaluation des besoins et de l'environnement du patient (diagnostic éducatif),
- Être réalisé par des professionnels de santé formés à la démarche, dans un contexte habituellement multiprofessionnel, interdisciplinaire,
- Faire partie intégrante de la prise en charge de la maladie,
- Être scientifiquement fondé (sur des recommandations professionnelles, de la littérature scientifique, des consensus), et enrichi par les retours d'expérience des patients et des proches,
- Être défini en termes d'activités et de contenu, être organisée dans le temps, réalisée par divers moyens éducatifs,
- Être accessible à différents publics et s'adapter au profil éducatif et culturel de chaque patient,
- Faire l'objet d'une évaluation individuelle et du déroulement du programme. »

2. Différences et complémentarité avec l'éducation pour la santé

La HAS définit l'éducation pour la santé comme « l'ensemble des moyens pédagogiques susceptibles de faciliter l'accès des individus, groupes, collectivités aux connaissances utiles pour leur santé et de permettre l'acquisition de savoir-faire permettant de la conserver et de la développer. » (71). C'est ainsi une **notion proche mais différente de l'ETP**. Ici on ne parle pas d'ateliers avec des soignants, mais d'une transmission d'informations d'un professionnel de santé à un patient, ou bien d'un patient voire d'un aidant se renseignant de lui-même sur une pathologie.

L'éducation à la santé est une des missions de santé publique confiée aux soignants, on peut par exemple citer :

- La promotion de l'activité physique,
- La promotion de la vaccination,
- Prévenir les risques liés au tabagisme, à la consommation d'alcool, de drogues,
- Prévenir les risques liés à l'exposition solaire.

On parle donc ici de promotion à grande échelle ou à une personne en particulier, sur des maladies pouvant être chroniques ou non, ainsi que de la promotion ou prévention pour que les individus puissent être acteurs de leur santé. C'est une information délivrée en une fois, pas un programme de plusieurs séances co-construites avec le patient comme pour l'ETP.

L'éducation à la santé est cependant une pratique complémentaire de l'ETP pour permettre au patient de mieux comprendre sa maladie. Dans le cas du myélome multiple, pathologie complexe et avec de nombreux protocoles de traitements, alors qu'un programme d'ETP doit être construit avec le patient et prend donc du temps à se mettre en place, le médecin peut dès le diagnostic commencer à expliquer les points clés de la pathologie au patient. Pour se faire, il peut bénéficier de nombreux supports, réalisés par l'hôpital, les instances, ou l'industrie pharmaceutique, comme par exemple :

- Des brochures sur le parcours de soins,
- Des vidéos expliquant les différents stades de la maladie (de MGUS à MMRR),
- Des newsletters sur les nouveaux traitements,
- Des sites internet :
 - Expliquant le fonctionnement d'un produit, comme le CAR-T cell ABECMA® commercialisé par BMS (72),
 - Rassemblant des témoignages de patients ou de soignants ainsi que des informations sur les droits, comme le site A Vivre Ouvert de Sanofi (62),
- Des podcasts sur les prochaines avancées thérapeutiques et par conséquence l'augmentation de l'espérance de vie.

Lorsqu'ils sont réalisés par l'industrie pharmaceutique, ils font en majorité partie de la communication environnement (une communication produit étant par exemple le site sur un produit, comme celui d'ABECMA® cité ci-dessus). C'est une des contributions des industriels pour aider les professionnels de santé à renseigner les patients en leur donnant un support pendant et/ou après la consultation. Dans ce cas, ces documents peuvent être faits ou pas en coopération avec des soignants.

Lors d'une consultation, beaucoup d'informations sont données. Avec leur complexité et les émotions, notamment lors de l'annonce de la maladie, les informations transmises à l'oral sont très peu retenues. Les supports papier ou digital énoncés ci-dessus sont très utiles pour

permettre de conserver l'information, d'avoir une trace. Mais le fait d'être acteur, impliqué et avoir pris le temps de venir dans des séances dédiées, encadrées et espacées lors de l'ETP permet d'avoir une meilleure compréhension et rétention de l'information. Les séances d'ETP peuvent être, pour certains patients, un rendez-vous permettant un lien social supplémentaire, bénéfique si elles sont isolées.

La complémentarité entre programme d'ETP (sur le long terme) et éducation pour la santé (utile à court terme) permettent au patient de mieux comprendre le myélome multiple ainsi que ses traitements. Cette pathologie est complexe et méconnue (bien qu'il y ait de plus en plus de nouveaux cas chaque année) du grand public, ces deux pratiques sont indispensables pour un meilleur déroulement des soins et une meilleure qualité de vie des patients.

3. Encadrement législatif de l'ETP

L'ETP, notion définie par l'OMS et la HAS, est encadrée par la loi en France. L'évolution du cadre législatif a permis de poser les bases de l'ETP puis de l'affiner pour devenir ce que nous connaissons aujourd'hui.

La **loi Kouchner** du 4 mars 2002 (73) est un des textes dans le sens du patient voté au début de ce siècle. Cette loi a donné de nombreux droits au patient. Elle comporte 4 titres :

- I. Solidarité envers les personnes handicapées
- II. Démocratie sanitaire
- III. Qualité du système de santé
- IV. Réparation des conséquences des risques sanitaires

Ce texte a été une grande avancée en donnant de nombreux droits au patient, notamment :

- Un meilleur accès à l'information et une plus grande transparence concernant leur traitement médical
- Un accès libre au dossier médical
- L'obligation du consentement libre et éclairé avant tout acte
- L'indemnisation en cas de faute médicale

- La facilitation des recours et l'accélération du processus d'indemnisation

Ce premier point est l'avancée clé de cette loi : désormais les patients ont droit à avoir plus d'informations de la part des soignants sur leur maladie, les traitements, les effets indésirables, le parcours de soin ... Une opportunité pour les équipes de prendre le temps pour expliquer au patient tous ces éléments et ainsi améliorer leur qualité de vie en faisant s'élever leurs doutes. Un changement de mentalités et de pratiques progressif dans le monde de la santé.

Quelques années plus tard a été promulguée la **loi Hôpital, Patients, Santé, Territoires (HPST)**, le 21 juillet 2009 (74). Elle définit une nouvelle organisation sanitaire et médico-sociale qui vise à mettre en place une offre de soins de qualité, accessible à tous et satisfaisant à l'ensemble des besoins de la santé. Cette loi comporte également 4 titres :

- I. Modernisation des établissements de santé
- II. Accès de tous à des soins de qualité
- III. Prévention et santé publique
- IV. Organisation territoriale du système de santé

C'est la première loi à évoquer l'ETP dans son texte, notamment dans ses titres II et III. Ses principaux objectifs sont :

- Prioriser la prévention et la promotion de la santé
- Améliorer l'accès aux soins ainsi que leur qualité
- Améliorer la fluidité du parcours de soin
- Contribuer à la maîtrise des dépenses

Les programmes d'ETP à l'hôpital et en ville sont alors définis et réglementés. Ils doivent se faire avec des professionnels de la santé, dont au moins un médecin.

La loi HPST a permis la création des ARS, rassemblement des structures de l'Etat et de l'Assurance Maladie, pour avoir un maillage régional plus réactif. Ces structures ont pour objectif de permettre la régulation de l'offre de soins (mieux répartir l'offre de soins, favoriser la coopération entre l'hôpital et la ville) ainsi que de piloter la santé publique directement en

région (via des actions de prévention, de promotion de la santé, de veille sanitaire ou d'anticipation et de gestion de crises sanitaires).

Jusqu'au 1^{er} janvier 2021, lorsqu'il y avait un projet de programme d'ETP en cours de conception, l'ARS correspondante devait l'approuver avant sa mise en œuvre. Depuis, le programme doit quand même être déclaré aux ARS mais ne sont pas sujets à approbation. La grille permettant l'évaluation des programmes est disponible publiquement (75). Elle contient donc les recommandations de conception et identifie 5 grands axes :

- L'équipe,
- Le programme d'ETP,
- La coordination,
- La confidentialité et la déontologie,
- La prévision de l'évaluation du programme d'ETP.

Avec la loi HPST, des missions sont accordées au pharmacien d'officine, ce qui renforce son rôle dans la santé publique. Parmi elles la participation à l'ETP et aux actions d'accompagnement de patients dans leur parcours de soins. Le pharmacien s'inscrit donc comme un acteur de proximité, pouvant accompagner le malade chronique dans le temps avec son expertise.

4. Conception d'un programme d'Education Thérapeutique du Patient

4.1. D'une idée pour accompagner le patient à sa réalisation

Un programme d'ETP doit **répondre initialement à un besoin non couvert**. Les professionnels de santé à l'initiative constatent que, pour une pathologie chronique donnée, les patients ont, par exemple, un manque d'informations, ne sont pas ou peu impliqués dans leur maladie, ou sont mal accompagnés et que cela exerce une influence négative sur leur prise en charge.

Un **groupe de travail** est ainsi formé pour coordonner la mise en place du projet. Il doit être dirigé et coordonné par quelqu'un qui en est capable, a le temps et qui a les connaissances

nécessaires dans la pathologie concernée. Le groupe de travail est **pluridisciplinaire** : il peut comporter par exemple des médecins, des infirmières, des pharmaciens, des patients experts de leur maladie, faisant partie ou non d'une association de patients, des aidants. La participation de patients est un facteur facilitant pour élaborer un tel programme, reconnu par l'OMS (67). En résumé, chaque futur participant ou bénéficiaire du projet peut être impliqué dans son élaboration. Des représentants de chaque catégorie citée précédemment peuvent participer.

Le groupe formé doit ensuite **identifier sa cible** : qui sera concerné par le futur programme d'ETP ? Par exemple, quelle catégorie d'âge ou socio-culturelle parmi les patients ? Est-ce que beaucoup de malades sont ciblés ? Comment identifier les patients au cas par cas puis quels sont les critères pour les inclure dans le programme ? Quels seront les professionnels de santé mis à contribution ? Est-ce que ces soignants sont formés ou faut-il les former ?

La prochaine étape sera d'**établir les ateliers et interventions**. Il faut définir leur nombre, leur fréquence, leur programme scientifique et comment rendre l'information compréhensible et ludique pour les patients. Est-ce que ces ateliers se font avec un seul malade ou peuvent se faire avec plusieurs ? Pour aider au déroulement des séances, quels supports ? Ces supports peuvent être par exemple des tableaux ou des post-it pour écrire des idées, ou alors des livrets contenant les informations résumées de la séance à ramener chez soi. Enfin, est-ce que le budget alloué peut être pris en charge par l'équipe ou le service ?

Une fois l'élaboration des ateliers terminée, il faut **soumettre le programme à autorisation**. Depuis le 1^{er} janvier 2021, il faut simplement le déclarer à l'ARS dont l'émetteur dépend. Mais il faut, par exemple pour le cas d'un hôpital, que la direction de l'hôpital et la direction du service autorisent la mise en place de ce programme. A chaque mise à jour, ce circuit de validation peut se remettre en place.

Le projet, lorsqu'il est autorisé, peut se mettre en place. Les premiers patients vont bénéficier de ce nouveau programme d'ETP et chaque partie prenante (patient ou soignant) peut identifier des aspects à améliorer ou de nouvelles choses à mettre en place. Il convient alors de mettre en place des **normes de qualité** et de pouvoir les mesurer. Des **indicateurs** peuvent être par exemple la satisfaction du patient, leur capacité à améliorer leur compréhension de la maladie, la faisabilité dans le temps de l'atelier du côté de l'équipe soignante ou une

formation régulière des soignants impliqués. Après mesure des performances par rapport à ces normes, si les performances dépassent les normes, alors il convient de les relever pour continuer à s'améliorer. S'il y a des dysfonctionnement (67), l'expérience et les témoignages acquis permettent une remise en question puis une amélioration (Figure 30).

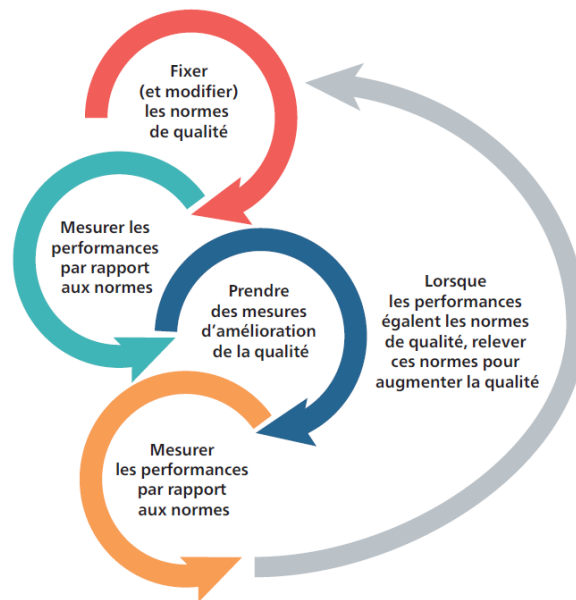


Figure 30 : Principes d'amélioration d'un programme d'ETP (67)

En résumé, nous pouvons synthétiser les différentes étapes du processus d'élaboration d'un programme d'ETP par la Figure 31, ci-dessous :

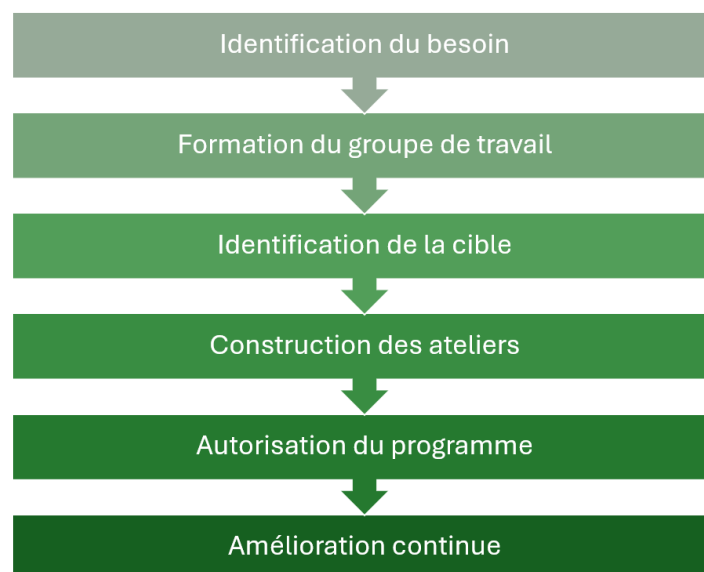


Figure 31 : Processus de conception et de mise en place d'un programme d'ETP

4.2. L'inclusion du programme d'Education Thérapeutique du Patient dans la stratégie thérapeutique

Le patient peut être inclus dans un programme d'ETP **dès son diagnostic, ou à tout moment après la prise des premiers traitements** s'il en a le besoin, comme décrit précédemment. Identifier ses besoins et ses attentes est la première étape clé pour l'aider au mieux ensuite. Il convient de prendre le temps d'échanger avec lui, connaître son environnement, son vécu, son rapport à la maladie. Le programme d'ETP lui est alors expliqué et proposé.

Une fois l'accord du patient recueilli pour participer, le soignant va s'appuyer sur 4 éléments pour ensuite personnaliser au mieux l'ETP, comme décrit par la HAS dans l'Annexe II (76):

- **Elaborer un diagnostic éducatif :**
 - Connaître le patient, identifier ses besoins,
 - Appréhender la manière de réagir du patient à sa situation personnelle,
- **Définir un programme personnalisé d'ETP avec des priorités d'apprentissage :**
 - Etablir avec le patient les compétences à acquérir,
 - Etablir le programme puis le communiquer au patient ainsi qu'aux autres professionnels de santé impliqués dans le suivi du patient,
- **Planifier et mettre en œuvre les séances :**
- **Réaliser une évaluation des compétences acquises :**
 - Faire le point avec le patient sur ce qu'il sait après chaque séance ou à la fin du programme ;
 - Proposer si besoin au patient une nouvelle offre d'ETP.

Toutes ces étapes, lorsque réalisées, font partie du parcours de soins du patient et aideront au suivi au long terme. L'ETP permet alors de structurer le suivi et renforce les interactions. Le parcours de soins incluant un programme d'ETP peut être résumé sous forme d'organigramme, comme fait par la HAS dans la Figure 31 ci-dessous (76) (Annexe II) :

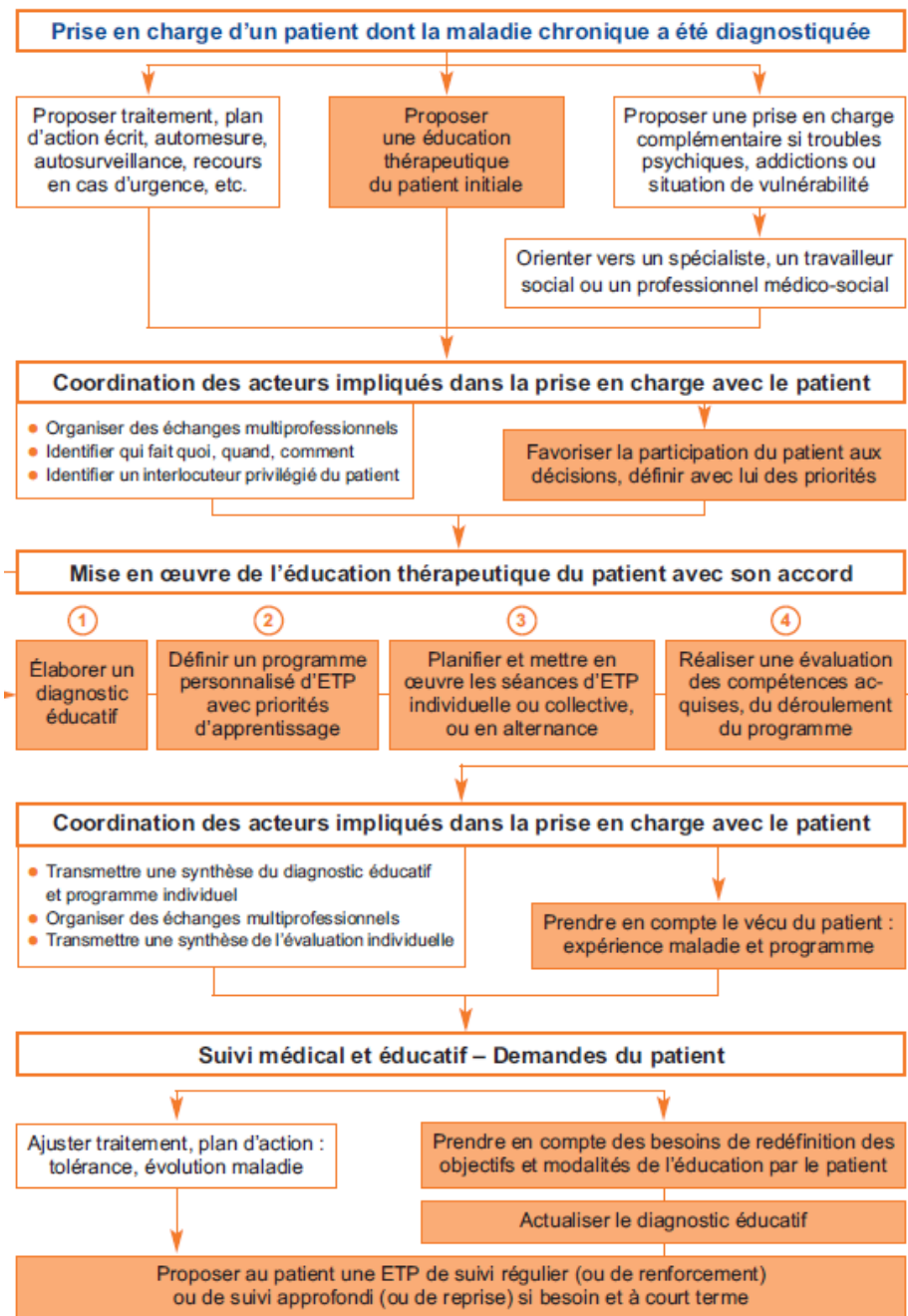


Figure 32 : L'intégration de l'ETP dans la stratégie thérapeutique (76)

4.3. Proposition d'un exemple de programme d'Education Thérapeutique du Patient autour du Myélome Multiple

Pour illustrer les chapitres précédents, nous pouvons imaginer un programme d'ETP fictif à proposer à des patients atteints du Myélome Multiple, dans le service d'hématologie d'un hôpital.

Les médecins et infirmières du service se rendent compte que leurs patients n'acquièrent pas suffisamment les connaissances transmises lors des consultations. Les patients ne sont pas proactifs dans leur maladie et la majorité ne communique pas ce qu'ils ressentent aux soignants. En réunion avec les membres du service, les soignants constatent un besoin : celui d'accompagner différemment les patients pour mieux leur transmettre les notions clés, améliorer le suivi et améliorer leur relation pour tendre une relation de proximité.

Un groupe de travail pluridisciplinaire composé de médecins, infirmières, cadres du service, psychologues, de pharmaciens hospitaliers et de représentants d'une association de patients se met en place. Ils ciblent les patients de tout profil, de tout âge (bien que la majorité de leurs patients aient plus de 70 ans) et de tous les milieux sociaux-culturels. Les familles et proches de ces malades sont également ciblés, vu qu'ils constituent les aidants, indispensables au quotidien.

Les ateliers sont alors imaginés. Pensés comme un parcours, ils forment une suite de séances que le patient fera pour acquérir toutes les connaissances. Les ateliers pourront être individuels ou collectifs, même si l'option collective est privilégiée pour favoriser la création de liens entre les patients et les échanges. Sept ateliers sont imaginés :

1. 1^{er} atelier :
 - a. Physiopathologie de la maladie
 - b. Différents stades de la maladie
2. 2^{ème} atelier :
 - a. Revue des différents types d'examens possibles
3. 3^{ème} atelier :
 - a. Connaissances de base des traitements et de leurs effets indésirables
 - b. Caractère réfractaire des traitements avec le temps qui impliquent un changement
4. 4^{ème} atelier :
 - a. Intérêts du sport quand on a un Myélome Multiple
 - b. Quels sports pratiquer ?
5. 5^{ème} atelier : Connaître les signes d'une rechute
6. 6^{ème} atelier :
 - a. Quels droits mes droits et quelles sont mes aides ?

- b. Introduction des associations de patients
7. 7^{ème} atelier :
- a. Vivre la maladie avec ses proches
 - b. Comment les aidants peuvent aider les malades ?

Des évaluations portant sur le contenu de chaque atelier sont écrites et portent sur les connaissances acquises. Des livrets, qui seront distribués à chaque séance, sont créés et seront remplis au fur et à mesure du déroulé de l'atelier. Une fiche récapitulative recto/verso contenant tous les points clés complètera le livret. Ces outils seront illustrés pour être ludiques et compréhensibles par tous.

Enfin, des indicateurs de qualité sont mis en place pour permettre une amélioration continue par la suite : taux de participation aux ateliers, proportion de commentaires positifs, notions retenues lors de l'évaluation de fin de séance, formation continue des encadrants tous les trois ans, réévaluation du contenu régulier pour être au plus proche des actualités médicales.

Le contenu étant validé par le groupe de travail, il est soumis à validation à la direction du service puis de l'hôpital et est déclaré à l'ARS. Le programme est accepté par tout le monde et va pouvoir accueillir ses premiers bénéficiaires.

Au bout d'un an, les participants sont satisfaits du programme et on fait quelques suggestions qui seront implémentées. L'équipe implémentera en même temps le dernier médicament sorti et faisant maintenant partie d'un des protocoles de traitement à l'hôpital.

5. Contribution de l'industrie pharmaceutique

L'industrie pharmaceutique peut être impliquée dans le processus d'ETP. Elle ne peut pas être présente à toutes les étapes. Par exemple, il est stipulé dans la grille d'évaluation de l'ARS que le **programme d'ETP doit être rédigé de manière indépendante**, c'est-à-dire sans influence des opinions ou des intérêts de l'industrie pharmaceutique (75). Celle-ci **ne peut donc pas non plus intégrer le groupe projet** chargé de coordonner le programme d'ETP. Toutes les étapes initiales se font donc sans elle. Elle ne peut pas non plus être au contact des patients et donc participer aux ateliers directement, soit en les animant, soit en tant que spectateur.

En revanche, l'industrie pharmaceutique peut avoir une **contribution dans l'amélioration continue des ateliers**. Cela reste une contribution, car le groupe projet peut ne pas tenir compte des ressources apportées par les industriels.

Un des axes est la **création ou l'amélioration des supports de séances**. L'industrie pharmaceutique, déjà habituée à créer des documents pour promouvoir ses produits, peut aider l'équipe soignante, à leur demande, à éditer des livrets, affiches, cartes de jeu ou tout autre instrument permettant à l'atelier de se dérouler dans les meilleures conditions pour les patients. Bien sûr, dans l'élaboration de ces documents, l'industriel aura pour référence un programme déjà existant, validé et avec des ateliers en cours, gratuitement et sans rien demander en retour. Le contenu précis du support peut être soit déterminé par les professionnels de santé lors de leur demande à l'industriel, soit déterminé ensemble entre soignants et industriels.

Dans l'exemple du programme d'ETP présenté dans la partie 4.4.3, au cours d'une visite d'un visiteur médical (VM), un soignant pourrait faire la demande à l'industriel d'une **création de nouveaux livrets et une refonte des fiches d'évaluation** pour les 7 séances qui composent le programme. Au cours d'un autre rendez-vous, programmé, un médecin et une infirmière pourraient rencontrer le VM et un membre de l'équipe marketing siège, chargé de coordonner le projet côté industriel. Le contenu des 7 séances du programme est exposé par les soignants, la demande est formulée et un échange a lieu sur les volontés des professionnels de santé : graphisme, disposition des éléments dans le document, nombre d'exemplaires ... Le coordinateur du projet, avec ce brief, établit une maquette qui sera validé par le professionnel de santé en contact avec lui. Puis une validation interne côté industriel s'imposera, d'un point de vue médico-scientifique et réglementaire. Une fois la maquette approuvée par tous les valideurs côté hospitalier et côté industriel, le travail de mise en page pourra débuter avec un prestataire : graphiste ou agence de création. Après une ultime vérification et approbation de chaque valideur, le livret pourra être imprimé puis livré aux soignants. Nous pouvons résumer ce process par la Figure 33, ci-dessous.

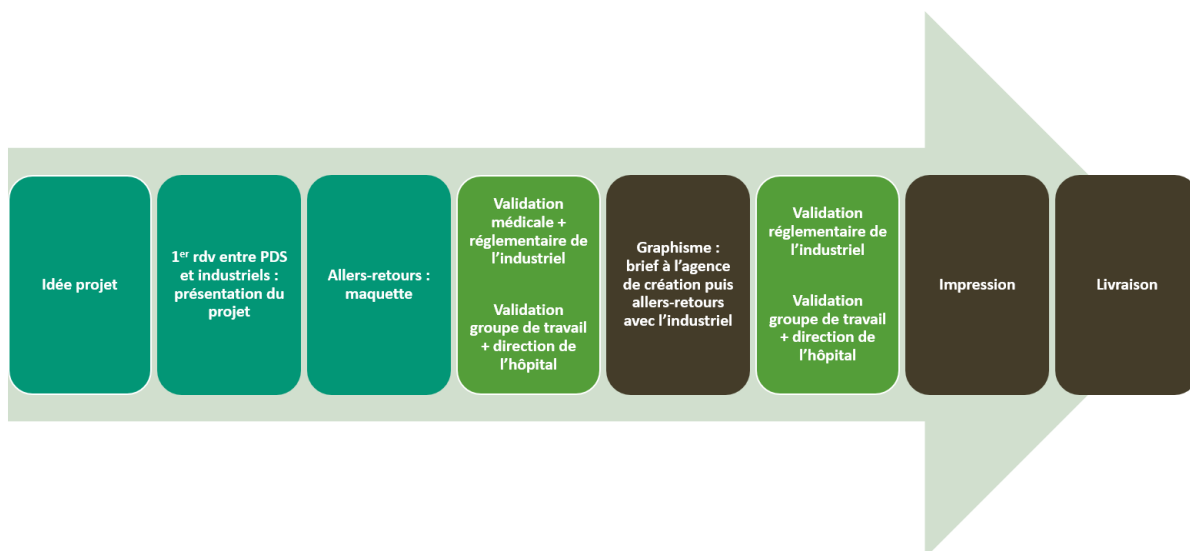


Figure 33 : Exemple de déroulé de la coopération entre PDS et industriels pour créer un livret support d'une séance d'ETP

Cet exemple peut faire partie du process de développement continu d'un programme d'ETP, en améliorant ses supports et en les rendant plus ludiques. Le message sera mieux retenu par les patients. De même, un projet de refonte de support (plutôt qu'une création) pourrait avoir lieu et pourrait être pris en charge de la même façon par l'industriel. Ces documents peuvent être un complément des documents environnement déjà existants et distribués par l'industriel aux professionnels de santé à destination des patients, bien que ces documents ne doivent pas être distribués pendant un programme d'ETP.

Des **contraintes** existent autour de ce déroulé. Les soignants sont en général très occupés et ne sont pas forcément réactifs pour relire chaque version modifiée. La multiplicité des approbateurs rallonge le temps de création du document, il peut se passer environ une année entre l'idée du projet chez le soignant et la livraison finale. La contrainte en main d'œuvre et financière côté hospitalier pour réaliser ce projet est souvent compensée par l'industriel, qui lui ne doit rien demander en retour. Enfin, les réglementations en vigueur encadrent ce genre de pratiques (l'industriel étant seulement réactif à une demande et réfléchit avec les soignants à une amélioration d'un programme existant) mais leur évolution pourrait modifier voire mettre un terme à ce genre de coopération dans le futur.

Une autre façon pour un industriel d'apporter à un programme d'ETP est, lors de rendez-vous traditionnels avec des VH et/ou des MSL, d'apporter des **misés à jour scientifiques**. On peut penser à :

- De nouveaux traitements,
- De recherches en cours,
- D'innovations présentées en congrès
- De pratiques venant d'autres hôpitaux, ailleurs en France,
- Ou une mise à jour scientifique sur un thème donné

Les médecins n'ont pas forcément le temps de se tenir au courant des dernières nouveautés. L'industrie pharmaceutique peut apporter un support scientifique pouvant améliorer la pratique du service, mais également un programme d'ETP.

Enfin, lors de ces rendez-vous, l'industriel peut simplement **apporter un autre point de vue et proposer des idées sur le déroulé des ateliers**, sans apporter d'aide supplémentaire. Comme il n'a pas participé à la création du programme, l'industriel apporte un regard différent et le plus souvent complémentaire des soignants.

En résumé, l'industriel peut **apporter des moyens humains matériels et financiers supplémentaires**. Que cela soit une fabrication ou mise à jour de supports pour les séances, ou un appui scientifique, l'industriel peut proposer son aide sans avoir de pouvoir décisionnel sur le déroulé des séances d'ETP, ni même y participer. Les soignants manquent en général de temps et de financements, l'industrie pharmaceutique peut leur apporter l'aide nécessaire.

6. Contribution des associations de patients

Contrairement à l'industrie pharmaceutique, les **associations de patients**, via leurs représentants, **peuvent être incluses dans le groupe de travail** qui rédigera le programme d'ETP et qui le réévaluera au fil du temps.

Ces **patients experts** de leur maladie ont le bagage scientifique et émotionnel nécessaire pour apporter leur contribution et être cohérent au milieu des soignants, dont c'est le métier. Leur

point de vue est complémentaire des médecins, apportant leur vécu tant à l'hôpital que dans leur vie quotidienne. Leur retour d'information permet aux moments clés du parcours de soin (annonce du diagnostic, premiers traitements, ...) ainsi qu'aux ateliers d'ETP de s'améliorer, d'autant plus s'ils les ont vécus en tant que patients. Un regard critique permet alors de faire le bilan sur ce qui va et ne va pas, dans une démarche constructive.

Les associations de patients sont le point de contact de nombreux patients : ils recueillent les témoignages et permettent d'avoir une tendance sur le ressenti des malades au niveau local, mais aussi au niveau national. Ce lien à l'échelle du pays permet de faire remonter les bonnes idées venues d'autres centres de soins. Des demandes des patients, qu'ils n'oseraient pas faire remonter aux soignants, peuvent également être collectées et prise en compte de cette façon.

Menant des actions de leur côté toute l'année, les associatifs peuvent proposer des idées dérivées de leurs actions. Par exemple, de nouveaux supports pour les séances, une autre façon plus ludique et moins scientifique d'expliquer la maladie puis les traitements, la création et l'animation d'un atelier dédié aux droits des malades, l'accompagnement des aidants, ...

7. Contribution des aidants

Les aidants peuvent apporter leur contribution à un programme d'ETP en leur nom propre ou en étant membre d'une association de patients : ils peuvent faire partie du groupe de travail pilote du projet. Leur point de vue différent et leur vécu au quotidien avec le patient apportent une vision complémentaire par rapport aux autres personnes. Ils peuvent imaginer, voire animer, un atelier autour de la vie avec un malade et les conséquences sur le quotidien.

Leur participation aux ateliers d'ETP peut leur apporter les connaissances nécessaires pour appréhender la maladie, optimiser au mieux ses journées pour garder du temps pour soi, diminuer l'impact psychologique et avoir un lieu d'échange où on peut trouver des personnes similaires ainsi que des soignants, prêts à accompagner.

8. Réflexion sur la contribution actuelle et future de l'industrie pharmaceutique dans les programmes d'Education Thérapeutique du Patient

Actuellement, l'industrie pharmaceutique investit beaucoup de moyens dans l'ETP. Ces programmes font partie intégrante de la stratégie de communication et marketing ; de nombreux supports de plus en plus innovants sont développés. Beaucoup de documents en format papier sont développés, mais il y a de plus en plus de nouveaux documents, pour la plupart digitaux et innovants, qui sont créés au fur et à mesure. Ces documents digitaux ne se résument pas au simple site internet, ils peuvent prendre la forme par exemple de cas cliniques simplifiés et illustrés sur tablette que le professionnel de santé peut parcourir avec le patient pour expliquer la pathologie. Ceci fait partie intégrante de la stratégie multicanale, comme cela peut être pour la promotion autour des produits.

La tendance actuelle pour l'industrie pharmaceutique de produire de plus en plus de contenus digitaux répond aussi à un impératif écologique, témoin de leur démarche environnementale. Les industriels impriment beaucoup de papier dans le cadre promotionnel. C'est un des axes d'améliorations pour une promotion plus verte : tous les supports papiers peuvent être transcrits sous format digital pour être montrés lors de visites ou, dans le cas de l'ETP, lors d'ateliers. Les VM, les professionnels de santé et même les patients sont de plus en plus dotés de solutions informatiques, cette façon de faire est maintenant viable et de plus en plus répandue.

De nombreux postes (voire équipes entières) se forment autour des projets ciblant le patient. En complémentarité avec les autres membres de l'équipe marketing, ces chefs de projets se spécialisent autour des supports patients et proposent des initiatives de plus en plus spécifiques. Concentrés sur les documents environnement, ils proposent des documents ciblant l'éducation à la santé, mais aussi les programmes d'ETP. Cette tendance est à la hausse, et tend à encore se développer.

L'industrie pharmaceutique voit actuellement sa contribution dans l'ETP limitée et réglementée par la Loi et par les restrictions posées par les autorités de santé. C'est une bonne chose car la direction de ces programmes doit rester hors de l'influence des industriels. Ceux-

ci ne doivent pas non plus intégrer les groupes projets ou être à l'initiative des futurs programmes d'ETP mis en place.

Les professionnels de santé sont moteurs pour initier des programmes d'ETP. Ce sont eux qui rassemblent les autres parties pour réaliser le projet. Ils peuvent avoir un avis partagé sur la contribution de l'industrie pharmaceutique à ce jour. Certains acceptent l'aide procurée et voient les bénéfices mais d'autres, pour rester indépendants et par mémoire des dérives passées (influence trop forte de l'industrie pharmaceutique auprès des soignants par exemple), restent frileux à coopérer avec les industriels. Avec le cadre juridique actuel autour de l'ETP, les dérives sont rares. De plus, presque toutes les entreprises s'investissent dans ce thème, ce qui réduit les risques de favoritisme : les médecins prescrivent des produits car ils sont efficaces et/ou rapides à administrer, pas car certains les ont accompagnés lors de programmes d'ETP. Il faut, à l'avenir, que les soignants continuent de coopérer avec les industriels en sachant ce que ces derniers peuvent leur apporter leur soutien dans leur activité professionnelle.

Les associations de patients sont soutenues par les industriels pour de nombreux projets. Dans le cadre de l'ETP, elles sont généralement incluses et actives dans les groupes projet, voire dans l'animation des ateliers. Elles n'interagissent pas directement avec l'industrie pharmaceutique dans ce cas : seulement indirectement via le groupe projet. Cela doit se poursuivre et les patients experts doivent garder un œil sur les propositions des industriels : cela fait un regard en plus, très important car il représente celui de l'utilisateur final.

Globalement, la collaboration des acteurs de l'ETP avec l'industrie pharmaceutique doit subsister, car elle est bénéfique pour le patient. L'apport de nouvelles compétences, de nouvelles idées et des moyens humains et financiers supplémentaires grâce aux industriels est une grande aide pour des professionnels de santé concentrés sur le soin, mais qui parfois n'ont pas assez de moyens (humains et financiers également) pour se concentrer aussi sur l'accompagnement du patient. La complémentarité des acteurs de la santé est une richesse qui fait avancer les pratiques quotidiennes, dans le sens du patient.

Avec le temps, de nouvelles réglementations apparaissent. Ceci pourrait complexifier l'implication de l'industrie pharmaceutique dans les programmes d'ETP, rendant au bout d'un moment cette coopération bénéfique pour tous impossible. Les autorités de santé et l'Etat

ont un rôle à jouer pour maintenir cette coopération : ils ne doivent pas trop limiter les rôles de chacun à l'avenir et continuer à comprendre la réalité du terrain, en rencontrant les différents acteurs. L'industrie du médicament est actuellement une des industries les plus contrôlées en France, il ne faut pas arriver à l'extrême où l'implication de l'industrie pharmaceutique soit impossible, sous prétexte de préserver la neutralité du corps soignant. Il faut donc préserver au mieux cet équilibre, qui permet à l'industrie pharmaceutique à contribuer aux projets d'ETP, sans influencer les soignants.

Conclusion

Le Myélome Multiple est une pathologie complexe et hétérogène dans sa prise en charge. La compréhension de la maladie et la connaissance des traitements, qui évoluent régulièrement, est difficile pour un patient. L'impact d'une telle maladie, incurable, est important sur le patient, son entourage et leur vie quotidienne. Les symptômes ont un retentissement sur les patients, ceux-ci doivent venir à l'hôpital régulièrement pour se voir administrer leurs traitements, le plus souvent en voie intraveineuse ou sous cutanée.

De nombreux acteurs composent le monde de la santé aujourd'hui : professionnels de santé, industrie pharmaceutique, associations de patients, aidants. Les industriels agissent comme un support pour les professionnels de santé. Ils développent de nouveaux médicaments innovants et en font la promotion. Avec leurs documents environnement, ils informent le patient sur la pathologie ainsi que les soignants sur les avancées de la recherche hors traitement.

Aider les patients via ces documents est une marque de l'évolution de l'industrie pharmaceutique et de ses stratégies au fil des années : elles font plus que développer et vendre des médicaments, leurs supports accompagnent les soignants et les patients au quotidien.

L'industrie pharmaceutique souhaite s'investir de plus en plus dans les programmes d'ETP. Via ces ateliers de plus en plus nombreux, les participants retiennent mieux les points clés autour de leur maladie, des traitements, de l'adaptation de leur vie quotidienne. Cette avancée pédagogique significative est une façon sur le long terme de créer des échanges entre patients, du lien avec l'équipe soignante et répéter les informations clés, complémentaires avec des informations données une seule fois lors d'une consultation ou d'une recherche du malade et qui ne seront pas forcément bien retenue.

Très contrôlée par la Loi, l'industrie pharmaceutique peut s'investir dans l'amélioration continue des ateliers lorsque des soignants demandent leur aide. Via de nouveaux supports de séance ou des fiches récapitulatives, dont le contenu est réfléchi et approuvé par les professionnels de santé, l'industriel peut apporter sa compétence pour créer une réelle plus-

value à un programme d'ETP. Il apporte aussi son savoir en termes de recherches et de nouveautés scientifiques. Il peut aussi exposer son point de vue lors des échanges, qui est différent car externe au quotidien d'un hôpital. Les soignants gagnent à coopérer avec l'industrie pharmaceutique en ce sens, leur permettant de bénéficier de moyens humains et financiers supplémentaires. C'est grâce aux retours des patients ainsi qu'à la coopération de chaque acteur du monde de la santé que les programmes d'ETP s'amélioreront progressivement.

Cependant, l'industrie pharmaceutique est très encadrée par rapport à l'ETP. Elle ne peut pas intégrer de groupe projet chargé de construire et rédiger le programme. Elle est seulement réactive à une demande, un soignant doit lui-même proposer une implication pour améliorer les séances. Elle est aussi soumise au cadre réglementaire habituel des documents environnement. La multiplicité du nombre d'acteurs et d'approbateurs pour un tel projet peut le ralentir. Les nouvelles réglementations restreindront peut-être un jour encore plus cette coopération entre tous les acteurs de la santé qui, bien réalisée, représente un réel bénéfice pour le patient.

Le Doyen-Directeur de l'UFR de Pharmacie,

Mme Christiane FORESTIER

La Présidente du Jury,

Mme Marie-Ange CIVIALE

Références bibliographiques

1. HAS. Guide - Affection de longue durée. Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique. Myélome multiple [Internet]. 2010 [cité 26 mars 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-02/ald_30_gm_myelome_vf.pdf
2. InfoCancer - ARCAGY - GINECO - Les localisations - Hémopathies malignes (cancers du sang) - Myélome multiple - MALADIE - L'épidémiologie [Internet]. [cité 26 mars 2022]. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/hemopathies-malignes-cancers-du-sang/myelome-multiple/maladie/avant-propos.html/>
3. Delhommeau F. EM-Consulte. [cité 26 mars 2022]. Hématopoïèse normale et sa régulation. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1027161/hematopoiese-normale-et-sa-regulation>
4. Fernandes A. Hématopoïèse - Knoow [Internet]. [cité 26 mars 2022]. Disponible sur: <https://knoow.net/fr/sciences-terre-vie/biologie/hematopoiese/>
5. la-voie-des-os-lmhotep.pdf [Internet]. [cité 26 mars 2022]. Disponible sur: https://www.centre-imhotep.com/images/documents/memoires_essais/la-voie-des-os-lmhotep.pdf
6. Setliff I, Shiakolas AR, Pilewski KA, Murji AA, Mapengo RE, Janowska K, et al. High-Throughput Mapping of B Cell Receptor Sequences to Antigen Specificity. *Cell*. 12 déc 2019;179(7):1636-1646.e15.
7. Leblanc R. Une amélioration sensible du traitement du myélome multiple. *OptionBio*. 2010;445(12-14):60.
8. Dhodapkar MV. MGUS to myeloma: a mysterious gammopathy of underexplored significance. *Blood*. 8 déc 2016;128(23):2599-606.
9. Decaux O. Épidémiologie des gammopathies monoclonales [Internet]. 2018 [cité 26 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.larevuedupraticien.fr/article/epidemiologie-des-gammopathies-monoclonales>
10. AF3M. AF3M. [cité 26 mars 2022]. DIAGNOSTIC -AF3M. Disponible sur: <https://www.af3m.org/connaitre-et-combattre-le-myelome/questions-sur-la-maladie/diagnostic.html>
11. Rajkumar SV, Landgren O, Mateos MV. Smoldering multiple myeloma. 2015;125(20):7.
12. Podar K, Leleu X. Relapsed/Refractory Multiple Myeloma in 2020/2021 and Beyond. *Cancers (Basel)*. 14 oct 2021;13(20):5154.

13. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos MV, Zweegman S, Cook G, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology*. mars 2021;32(3):309-22.
14. Tobeiha M, Moghadasian MH, Amin N, Jafarnejad S. RANKL/RANK/OPG Pathway: A Mechanism Involved in Exercise-Induced Bone Remodeling. *Biomed Res Int*. 19 févr 2020;2020:6910312.
15. Rajkumar SV. Updated Diagnostic Criteria and Staging System for Multiple Myeloma. 2016;Book 36:e418-23.
16. Diagnostic – Université de Montréal Myeloma Canada Chair on multiple myeloma at Hôpital Maisonneuve-Rosemont [Internet]. [cité 23 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.chaire-myelome-canada.org/le-myelome-multiple/diagnostic/>
17. Harrouseau JL, Greil R, Kloke O. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of multiple myeloma. *Annals of Oncology*. mai 2005;16:i45-7.
18. Corre J, Munshi NC, Avet-Loiseau H. Risk factors in multiple myeloma: is it time for a revision? *Blood*. 7 janv 2021;137(1):16-9.
19. MarkerDB [Internet]. [cité 20 janv 2023]. Disponible sur: <https://markerdb.ca/karyotypes/176>
20. 1Q Gain vs. 1Q amplification in Myeloma - HealthTree for Myeloma [Internet]. [cité 20 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.myelomacrowd.org/myeloma/community/articles/1qgain-1qamp-myeloma>
21. Fouquet G. Myélome Multiple. EMC. 2017;13-4.
22. Baranova IV, Postovitenko KP, Iliuk IA, Kolisnyk SP, Gumeniuk AF, Katiukha VL, et al. Multiple myeloma: challenges of differential diagnosis (clinical case). *Wiad Lek*. 2020;73(1):203-7.
23. Elba S, Castellino A, Soriasio R, Castellino C, Bonferroni M, Mattei D, et al. Immunoglobulin M (IgM) multiple myeloma versus Waldenström macroglobulinemia: diagnostic challenges and therapeutic options: two case reports. *J Med Case Rep*. 22 juin 2020;14:75.
24. Palumbo A, Bringhen S, Mateos MV, Larocca A, Facon T, Kumar SK, et al. Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: an International Myeloma Working Group report. *Blood*. 26 mars 2015;125(13):2068-74.
25. Laubach J, Garderet L, Mahindra A, Gahrton G, Caers J, Sezer O, et al. Management of relapsed multiple myeloma: recommendations of the International Myeloma Working Group. *Leukemia*. mai 2016;30(5):1005-17.
26. Bazarbachi AH, Al Hamed R, Malard F, Bazarbachi A, Harousseau JL, Mohty M. Induction therapy prior to autologous stem cell transplantation (ASCT) in newly diagnosed multiple myeloma: an update. *Blood Cancer J*. 28 mars 2022;12(3):47.

27. Gonsalves WI, Buadi FK, Ailawadhi S, Bergsagel PL, Chanan Khan AA, Dingli D, et al. Utilization of hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of multiple myeloma: a Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) consensus statement. *Bone Marrow Transplant.* mars 2019;54(3):353-67.
28. Legastelois R, Jeanblanc J, Vilpoux C, Bourguet E, Naassila M. Mécanismes épigénétiques et troubles de l'usage d'alcool: une cible thérapeutique intéressante? *Biologie Aujourd'hui.* 1 janv 2017;211:83-91.
29. Lee JH, Berger JM. Cell Cycle-Dependent Control and Roles of DNA Topoisomerase II. *Genes.* nov 2019;10(11):859.
30. Quach H, Ritchie D, Stewart AK, Neeson P, Harrison S, Smyth MJ, et al. Mechanism of action of immunomodulatory drugs (IMiDS) in multiple myeloma. *Leukemia.* janv 2010;24(1):22-32.
31. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, Bahlis NJ, Usmani SZ, et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 6 oct 2016;375(14):1319-31.
32. Facon T, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, Catalano JV, Belch A, Cavo M, et al. Final analysis of survival outcomes in the phase 3 FIRST trial of up-front treatment for multiple myeloma. *Blood.* 18 janv 2018;131(3):301-10.
33. Attal M, Richardson PG, Rajkumar SV, San-Miguel J, Beksac M, Spicka I, et al. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 7 déc 2019;394(10214):2096-107.
34. Miguel JS, Weisel K, Moreau P, Lacy M, Song K, Delforge M, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* oct 2013;14(11):1055-66.
35. Kisselev AF. Site-Specific Proteasome Inhibitors. *Biomolecules.* 31 déc 2021;12(1):54.
36. Planet-Vie [Internet]. [cité 23 janv 2023]. La voie de dégradation ubiquitine dépendante. Disponible sur: <https://planet-vie.ens.fr/thematiques/cellules-et-molecules/physiologie-cellulaire/la-voie-de-degradation-ubiquitine>
37. Moreau P, Attal M, Hulin C, Arnulf B, Belhadj K, Benboubker L, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 6 juill 2019;394(10192):29-38.

38. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 25 août 2016;375(8):754-66.
39. Moreau P, Dimopoulos MA, Mikhael J, Yong K, Capra M, Facon T, et al. Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet.* 19 juin 2021;397(10292):2361-71.
40. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Špička I, Oriol A, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med.* 8 janv 2015;372(2):142-52.
41. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, Bahlis NJ, Hansson M, Pour L, et al. Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 28 avr 2016;374(17):1621-34.
42. Moreaux J. Anticorps anti-CD38 dans le myélome multiple. CD38 antibodies in multiple myeloma [Internet]. 2019 [cité 23 janv 2023]; Disponible sur: <https://www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/10508>
43. Facon T, Kumar S, Plesner T, Orłowski RZ, Moreau P, Bahlis N, et al. Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med.* 30 mai 2019;380(22):2104-15.
44. San-Miguel JF, Hungria VTM, Yoon SS, Beksac M, Dimopoulos MA, Elghandour A, et al. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial. *Lancet Oncol.* oct 2014;15(11):1195-206.
45. Chari A, Vogl DT, Gavriatopoulou M, Nooka AK, Yee AJ, Huff CA, et al. Oral Selinexor-Dexamethasone for Triple-Class Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 22 août 2019;381(8):727-38.
46. XPOVIO® Mechanism of Action for MM | XPOVIO® (selinexor) HCP [Internet]. [cité 24 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.xpoviopro.com/multiple-myeloma/clinical-trial/storm>
47. Grosicki S, Simonova M, Špička I, Pour L, Kriachok I, Gavriatopoulou M, et al. Once-per-week selinexor, bortezomib, and dexamethasone versus twice-per-week bortezomib and dexamethasone in patients with multiple myeloma (BOSTON): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 14 nov 2020;396(10262):1563-73.
48. Dimopoulos M, Quach H, Mateos MV, Landgren O, Leleu X, Siegel D, et al. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 18 juill 2020;396(10245):186-97.

49. Mateos MV, Nahi H, Legiec W, Grosicki S, Vorobyev V, Spicka I, et al. Subcutaneous versus intravenous daratumumab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (COLUMBA): a multicentre, open-label, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* mai 2020;7(5):e370-80.
50. Tecvayli Produces Promising Results in Multiple Myeloma - NCI [Internet]. 2022 [cité 24 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2022/tecvayli-multiple-myeloma>
51. Moreau P, Garfall AL, van de Donk NWCJ, Nahi H, San-Miguel JF, Oriol A, et al. Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 11 août 2022;387(6):495-505.
52. Tanenbaum B, Mielt T, Patel SA. The emerging therapeutic landscape of relapsed/refractory multiple myeloma. *Ann Hematol.* janv 2023;102(1):1-11.
53. Yakoub-Agha I, Moreau AS, Ahmad I, Borel C, Hadhoum N, Masouridi-Levrat S, et al. Prise en charge pratique du syndrome de relargage des cytokines (CRS) post-CAR-T cells chez l'adulte et l'enfant : recommandation de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC). *Bulletin du Cancer.* janv 2019;106(1):S102-9.
54. Gustave Roussy [Internet]. [cité 24 janv 2023]. Les cellules CAR-T. Disponible sur: <https://www.gustaveroussy.fr/fr/les-cellules-car-t>
55. Munshi NC, Anderson LD, Shah N, Madduri D, Berdeja J, Lonial S, et al. Idecabtagene Vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 25 févr 2021;384(8):705-16.
56. Berdeja JG, Madduri D, Usmani SZ, Jakubowiak A, Agha M, Cohen AD, et al. Ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study. *Lancet.* 24 juill 2021;398(10297):314-24.
57. valeriellois. My Site. 2023 [cité 20 août 2024]. Les associations de patients et d'usagers du système de santé. Disponible sur: <https://www.myhospital.fr/post/les-associations-de-patients-et-d-usagers-du-systeme-de-santé>
58. AF3M [Internet]. [cité 20 août 2024]. Disponible sur: <https://www.af3m.org/>
59. AF3M - Qui sommes-nous ? [Internet]. [cité 20 août 2024]. Disponible sur: <https://www.af3m.org/l-association/laf3m/qui-sommes-nous.html>
60. Agir pour les aidants | solidarites.gouv.fr | Ministère du Travail, de la Santé et des Solidarités [Internet]. 2022 [cité 20 août 2024]. Disponible sur: <https://solidarites.gouv.fr/agir-pour-les-aidants>
61. MSD Connect [Internet]. [cité 20 août 2024]. Les initiatives MSD dans le cancer du poumon | MSD-Connect. Disponible sur: <https://www.msconnect.fr/therapeutic-areas/oncologie/actualites/les-initiatives-msd-dans-le-cancer-du-poumon/>

62. A-Vivre-Ouvert.fr [Internet]. [cité 17 août 2024]. La vie après cancer. Disponible sur: <https://www.avivreouvert.fr/>
63. Charrondièrè H, Sportissè C. Stratégies «beyond-the-pill» des laboratoires pharmaceutiques : marketing de service ou nouveau business model ? Les Echos [Internet]. 3 nov 2017 [cité 28 févr 2023]; Disponible sur: <https://www.lesechos.fr/idees-debats/cercle/strategies-beyond-the-pill-des-laboratoires-pharmaceutiques-marketing-de-service-ou-nouveau-business-model-1009790>
64. Chandran P, Keen K, Kurth T, Andre T, Dabbs E. BCG Global. 2021 [cité 28 févr 2023]. Innovative Solutions for Biopharma. Disponible sur: <https://www.bcg.com/publications/2014/biopharmaceuticals-innovation-innovative-solutions-biopharma>
65. e_sante_essentiel_en_4_pages.pdf [Internet]. [cité 21 mai 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-10/e_sante_essentiel_en_4_pages.pdf
66. LEEM. Quelles règles déontologiques s'appliquent à la Visite Médicale ? 2004;
67. 9789289060875-fre.pdf [Internet]. [cité 17 août 2024]. Disponible sur: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/376404/9789289060875-fre.pdf?sequence=1>
68. DGS_Céline.M, DGS_Céline.M. Ministère du travail, de la santé et des solidarités. [cité 17 août 2024]. Education thérapeutique du patient. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/systeme-de-sante/parcours-des-patients-et-des-usagers/education-therapeutique-du-patient/article/education-therapeutique-du-patient>
69. mc_238_actualisation_litterature_etp_vf.pdf [Internet]. [cité 17 août 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-11/mc_238_actualisation_litterature_etp_vf.pdf
70. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 17 août 2024]. Éducation thérapeutique du patient (ETP). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/r_1496895/fr/education-therapeutique-du-patient-etp
71. presentation_generale_rbpp_sante_mineurs_jeunes_majeurs.pdf [Internet]. [cité 17 août 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-03/presentation_generale_rbpp_sante_mineurs_jeunes_majeurs.pdf
72. ABECMA® (idecabtagene vicleucel) Patient Site [Internet]. [cité 17 août 2024]. CAR T Cell Therapy for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma - ABECMA® (idecabtagene vicleucel). Disponible sur: <https://www.abecma.com/>
73. LOI n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé (1). 2002-303 mars 4, 2002.

74. LOI n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires (1). 2009-879 juill 21, 2009.
75. etp_grille_aide_evaluation_autorisation_programme_ars_web.pdf [Internet]. [cité 17 août 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-10/etp_grille_aide_evaluation_autorisation_programme_ars_web.pdf
76. Éducation thérapeutique du patient Définition, finalités et organisation: Juin 2007. Obes. mars 2009;4(1):39-43.

Annexes

Annexe I : Charte de la visite médicale

8 mars 2022

JOURNAL OFFICIEL DE LA RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Texte 33 sur 133

Décrets, arrêtés, circulaires

TEXTES GÉNÉRAUX

MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ

Arrêté du 4 mars 2022 fixant la charte de qualité des pratiques professionnelles des personnes chargées de la présentation, de l'information ou de la promotion des dispositifs médicaux à usage individuel, des produits de santé autres que les médicaments et des prestations de service éventuellement associées

NOR : SSAS2207461A

Le ministre de l'économie, des finances et de la relance et le ministre des solidarités et de la santé,

Vu le code de la sécurité sociale, notamment ses articles L. 161-37, L. 162-17-9, L. 165-1, R. 161-76-28 à R. 161-76-30 et R. 165-78 à R. 165-80 ;

Vu la loi n° 2017-1836 du 30 décembre 2017 de financement de la sécurité sociale pour 2018, notamment son article 58 ;

Considérant qu'en application du II de l'article 58 de la loi susvisée du 30 décembre 2017, « A défaut de conclusion entre le Comité économique des produits de santé et les syndicats ou organisations de la charte prévue à l'article L. 162-17-9 du code de la sécurité sociale avant le 30 septembre 2018, cette charte est arrêtée par les ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale » ;

Considérant en l'espèce qu'aucune charte n'a été conclue, à ce jour, entre le comité et les syndicats ou organisations – regroupant les exploitants ou les distributeurs au détail des produits et prestations mentionnés à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale - dans les conditions fixées par l'article L. 162-17-9 du même code et qu'il convient dès lors de fixer ladite charte par arrêté en vertu de l'article 58 précité de la loi susvisée du 30 décembre 2017,

Arrêtent :

Art. 1^{er}. – La charte de qualité des pratiques professionnelles des personnes chargées de la présentation, de l'information ou de la promotion des dispositifs médicaux à usage individuel, des produits de santé autres que les médicaments et des prestations de service éventuellement associées, prévue à l'article L. 162-17-9 du code de la sécurité sociale, est fixée conformément à l'annexe au présent arrêté.

Art. 2. – Le directeur général de la santé et le directeur de la sécurité sociale sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié ainsi que son annexe au *Journal officiel* de la République française.

Fait le 4 mars 2022.

*Le ministre des solidarités
et de la santé,*
Pour le ministre et par délégation :

*Le sous-directeur
du financement
du système de soins,*
N. LABRUNE

*Le ministre de l'économie,
des finances et de la relance,*
Pour le ministre et par délégation :

*Le sous-directeur
du financement
du système de soins,*
N. LABRUNE

*La sous-directrice de la politique
des produits de santé et de la qualité
des pratiques et des soins,*
H. MONASSE

ANNEXE

CHARTRE DE QUALITÉ DES PRATIQUES PROFESSIONNELLES DES PERSONNES CHARGÉES DE LA PRÉSENTATION, DE L'INFORMATION OU DE LA PROMOTION DES PRODUITS OU PRESTATIONS MENTIONNÉS À L'ARTICLE L. 165-1 DU CODE DE LA SÉCURITÉ SOCIALE

Février 2022

I. – CONTEXTE**II. – CHAMP D'APPLICATION DE LA CHARTE****A. – Produits et prestations visés par la charte****B. – Acteurs visés par la présente charte****C. – Activités visées par la charte****III. – LA QUALITÉ DE LA PRÉSENTATION, INFORMATION, PROMOTION DÉLIVRÉE : CONTENUS ET MISES A JOUR****A. – Qualité de l'information délivrée**

1. Dispositions s'appliquant à toutes les activités entrant dans le champ de la charte

i. Considérations générales

ii. Contenu de l'information transmise

iii. Informations à transmettre au bénéficiaire

2. La qualité de l'information délivrée prévaut sur la fréquence des visites médicales

B. Organisation des visites

1. Déclaration par les acteurs

2. Règles générales, quel que soit le lieu d'exercice du bénéficiaire

3. Règles additionnelles spécifiques aux visites en établissement de santé et en établissement médico-social

C. – Fréquence des visites**IV. – DÉONTOLOGIE****A. – Vis-à-vis des patients****B. – Vis-à-vis des bénéficiaires****C. – Vis-à-vis des entreprises concurrentes****D. – Remise d'échantillons****V. – CONTRÔLE DE LA QUALITÉ****A. – Responsabilité de l'entreprise**

1. Sur les contenus

2. Sur la formation initiale et continue

B. – Procédures

1. Traçabilité des documents

2. Remontée d'informations

3. Suivi des contacts entre les bénéficiaires et les acteurs

C. – Certification et audits**VI. – SUIVI DE LA CHARTE****VII. – DURÉE ET RENONCIATION****I. – CONTEXTE**

Conformément à la loi de financement de la sécurité sociale pour 2018, la présente charte vise à encadrer les pratiques commerciales, promotionnelles, de présentation ou d'information relatives aux produits, d'une part, et aux prestations associées à ces produits d'autre part, tels que mentionnés à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale (CSS), afin de garantir que ces pratiques ne pourront pas nuire à la qualité des soins ou conduire à des dépenses injustifiées pour l'assurance maladie obligatoire (AMO).

Elle est destinée à renforcer la qualité des pratiques professionnelles des personnes chargées de la promotion, de la présentation ou de l'information sur les produits, d'une part, et les prestations, d'autre part, pour assurer une information de qualité, le bon usage et la prescription à bon escient auprès des professionnels, de santé ou non, habilités à prescrire, à acheter ou à utiliser les produits ou prestations associées.

Cette charte prend en compte les caractéristiques des différents acteurs visés, ainsi que le cadre réglementaire relatif aux produits concernés et notamment le cadre normatif. A ce titre, elle ne reprend pas les différentes obligations légales ou conventionnelles qui s'imposent aux différentes parties prenantes de la charte, et notamment

les réglementations et obligations communautaires ; les réglementations françaises spécifiques à chaque profession ou produit concerné par la présente charte, les obligations déontologiques et de transparence telles qu'elles figurent dans les textes en vigueur, ainsi que la réglementation concernant la publicité et le recueil et la conservation des données.

Pour les professionnels qui y sont soumis, la présente charte s'inscrit en complément des dispositions résultant des conventions nationales signées avec l'assurance maladie.

II. – CHAMP D'APPLICATION DE LA CHARTE

A. – Produits et prestations visées par la charte

La présente charte s'applique à l'ensemble des produits et prestations mentionnés sur la **liste des produits et prestations (LPP) prévue à l'article L. 165-1 du CSS, utilisés en ville et en établissement de santé ou établissement médico-social**. Ci-après dénommés « produits et prestations » dans la présente charte.

Les exigences de la présente charte s'appliquent à ces produits ou prestations qu'ils relèvent ou non de la réglementation liée au marquage CE.

B. – Opérateurs visés par la présente charte

Toutes les exigences de la charte s'appliquent, pour les activités qui les concernent :

- **A l'ensemble des personnes en charge de l'activité de promotion, de présentation ou d'information des exploitants et distributeurs au détail** de produits et prestations visés à l'article L. 165-1 du CSS dans le cadre de leurs pratiques commerciales (ou lors des cessions à titre gratuit ou onéreux), promotionnelles, et activités de présentation et d'information concernant les produits et prestations.

Ces personnes seront dénommées « acteurs » dans la présente charte. Leur hiérarchie sera dénommée « l'encadrement ».

- **A l'ensemble des « entreprises » employant ces « acteurs »**, qu'il s'agisse des exploitants de produits, de distributeurs, ou de prestataires.
- La charte identifie comme bénéficiaire des activités visées par la charte, **tous les professionnels, de santé ou non, habilités à prescrire, utiliser (à titre gratuit ou titre onéreux) ou acheter les produits et prestations**, quelle que soit la structure d'exercice (établissements, structures de soins de ville, pharmacies d'officine...).

Ils sont ci-après dénommés « bénéficiaires » dans la présente charte.

Les relations entre acteurs visés à l'article L. 162-17-9 du CSS (exploitants et distributeurs au détail) ne sont pas concernées par la présente charte et obéissent à la réglementation en vigueur.

Les exigences de la charte s'appliquent à l'ensemble des acteurs, pour ce qui relève de leurs activités propres et de leurs responsabilités.

C. – Activités visées par la charte

Le champ de la charte inclut toutes formes de promotion, de présentation ou d'information, à l'initiative de l'acteur et auprès des bénéficiaires, quel qu'en soit le support et correspondant à des visites. Le terme « visite » recouvre autant les rencontres physiques sur le lieu d'exercice du bénéficiaire que les contacts à distance (visioconférence ou téléconférence mais hors contacts ponctuels).

Les activités visées par la charte recouvrent trois grandes catégories :

- **Présentation** des produits et prestations ;
- **Informations** techniques, réglementaires ou thérapeutiques sur les produits et prestations,
- Actions de **promotion** des produits et prestations.

La **présentation et l'information** ont pour objectif de permettre la connaissance d'un produit ou d'une prestation concerné par la présente charte, ainsi que d'en permettre une utilisation conforme au bon usage et aux conditions de prise en charge.

La **promotion** vise à favoriser l'achat, la prescription, la distribution ou l'utilisation d'un produit ou d'une prestation.

La publicité sur les dispositifs médicaux et les dispositifs de diagnostic in vitro est encadrée par les articles L. 5213-1, L.5223-1 et suivants du code de la santé publique (CSP). Elle comprend « toute forme d'information, y compris le démarchage, de prospection ou d'incitation qui visent à promouvoir la prescription, la délivrance, la vente ou l'utilisation de ces dispositifs, à l'exception de l'information dispensée dans le cadre de leurs fonctions par les pharmaciens exerçant au sein d'une pharmacie à usage intérieur. » L'information promotionnelle par démarchage, prospection ou incitation sera dénommée « **promotion** » dans la présente charte.

III. – LA QUALITÉ DE LA PRÉSENTATION, INFORMATION, PROMOTION DÉLIVRÉE : CONTENUS ET MISES À JOUR

A. – Qualité de l'information délivrée

1. Dispositions s'appliquant à toutes les activités entrant dans le champ de la charte

i. Considérations générales

Les revendications de résultats ou propriétés doivent être étayées par des **données établies et validées** qui permettent de justifier ces revendications. Les informations concernant l'usage des produits et prestations, notamment les **effets indésirables, précautions d'emploi et contre-indications** sont mentionnées clairement. Elles doivent favoriser la qualité de prise en charge.

Il est interdit d'utiliser du texte, des noms, des marques, des images et des signes figuratifs ou autres susceptibles d'induire un mésusage ou d'induire l'utilisateur ou le patient en erreur en ce qui concerne la destination, la sécurité et les performances du produit ou de la prestation :

- en attribuant au produit ou à la prestation des fonctions et des propriétés qu'il (elle) n'a pas ;
- en donnant une impression trompeuse sur le traitement ou le diagnostic, ou sur des fonctions ou des propriétés qui ne sont pas celles du produit ou de la prestation en question ;
- en omettant d'informer l'utilisateur ou le patient d'un risque probable lié à l'utilisation du produit ou de la prestation conformément à sa destination ;
- en suggérant d'autres utilisations du produit que celles déclarées relever de la destination pour laquelle l'évaluation de la conformité a été réalisée.

L'entreprise exerçant une activité entrant dans le champ de la charte doit élaborer la documentation conformément à la réglementation et à la présente charte afin de mettre à sa disposition des documents permettant une information de qualité.

L'entreprise veille à l'actualisation des documents de promotion, de présentation ou d'information, notamment en cas d'évolution de la connaissance scientifique, médicale, médicotechnique ou de l'environnement réglementaire. Lorsqu'un document a été actualisé par l'entreprise, **seul le plus récent doit être utilisé** par les personnes exerçant une activité de présentation, d'information ou de promotion. L'acteur doit informer les bénéficiaires des modifications substantielles ou visant à la sécurité des patients.

ii. Contenu de l'information transmise

La promotion doit être en conformité avec les articles relatifs aux dispositions générales de la publicité prévues par la réglementation européenne IVDR et MDR, par le CSP et par le code de la consommation.

Par ailleurs, les informations contenues dans chaque publicité sont exactes, actualisées (ce qui requiert pour pouvoir être contrôlées que les supports soient datés), vérifiables et suffisamment complètes pour permettre, selon le cas, au grand public de comprendre l'utilisation à laquelle le produit de santé autre que les médicaments et les prestations éventuellement associées est destiné et aux professionnels de santé d'apprécier les caractéristiques et les performances du produit de santé autre que les médicaments et les prestations éventuellement associées.

Dans le respect des dispositions du **code de la consommation** relatives à la **publicité comparative**, l'**information** délivrée sur les dispositifs médicaux à usage individuel, les produits de santé autres que les médicaments et les prestations éventuellement associées et sur les concurrents, aux mêmes fins médicales, **doit répondre aux critères suivants** :

- elle n'est **pas trompeuse** ou de nature à induire en erreur ;
- elle porte sur des dispositifs médicaux à usage individuel, des produits de santé autres que les médicaments et des prestations éventuellement associées **répondant aux mêmes besoins ou ayant la même indication** ;
- elle **compare objectivement** une ou plusieurs caractéristiques essentielles, pertinentes, vérifiables et représentatives de ces dispositifs médicaux à usage individuel, des produits de santé autres que les médicaments et des prestations de service éventuellement associées, dont le prix d'achat peut faire partie ;
- la comparaison doit être effectuée de façon neutre, fondée sur des **éléments mesurables ou quantifiables** ;
- Le niveau d'ASA ou d'ASR obtenu par les produits est présenté loyalement.

Par ailleurs, la **promotion, la présentation ou l'information** correcte d'un produit ou d'une prestation auprès d'un bénéficiaire nécessite *a minima* une communication claire et précise sur tous les **aspects réglementaires et scientifiques** associés, notamment :

- les indications du marquage « CE », le cas échéant ;
- les indications prises en charge dans le cadre d'un remboursement ;
- les modalités de prescription et d'utilisation, ainsi que les informations indispensables au bon usage ;
- les effets indésirables et éléments de surveillance du traitement ;
- les alertes et actions correctives de matériovigilance, de réactovigilance ou de nutrivigilance ;
- les informations relatives aux éléments de surveillance ;
- le résumé des caractéristiques du produit et les conditions de réalisation de la prestation, le cas échéant les spécifications techniques, les indications thérapeutiques ou diagnostiques et les contre-indications ;
- la place dans la stratégie préventive, diagnostique ou thérapeutique ;

- les campagnes de bon usage ;
- la garantie de la liberté de choix du patient pour son distributeur (pharmacien d'officine, PSDM) – lui permettant notamment de signaler, à l'établissement ou au professionnel qui le prend en charge, l'ensemble des professionnels auxquels il souhaite que les informations utiles à sa prise en charge ultérieure soient transmises ;
- lorsqu'il en dispose, les études postérieures au marquage CE (ou pour les produits ou prestations ne relevant pas de ce marquage les études disponibles) réalisées dans les conditions d'utilisation du dispositif médical définies par le marquage CE ou des autres produits ou prestations ;
- les référentiels existants : avis de la CNEDIMTS, recommandations de bonnes pratiques de la HAS, conditions de prise en charge par l'assurance maladie.

L'obligation d'une présentation complète et impartiale des études disponibles s'étend à l'ensemble des acteurs, y compris ceux dont les activités concernent des produits ne nécessitant pas de marquage CE ou une prestation.

iii. Informations à transmettre au bénéficiaire

Quel que soit le support utilisé, les informations suivantes doivent être remises (ou rendues disponibles de manière dématérialisée) au bénéficiaire lorsqu'elles existent :

- la dénomination ou la référence commerciale du produit faisant l'objet de la promotion ;
- la destination ainsi que les caractéristiques et les performances revendiquées au titre de cette destination ;
- la classe de risque du DM/DMDIV, le cas échéant ;
- le cas échéant, le nom de l'organisme habilité qui a établi l'évaluation de conformité (au format « CE XXXX ») ;
- le nom du fabricant ou de son mandataire ;
- les informations indispensables pour un bon usage ;
- une invitation expresse à lire attentivement les instructions figurant dans la notice ou sur l'étiquetage remis au bénéficiaire ;
- la situation au regard du remboursement par les organismes d'assurance maladie et, le cas échéant, les conditions liées à son inscription sur la liste mentionnée à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, pour la destination faisant l'objet de la promotion, présentation ou information ;
- la place dans la stratégie préventive, diagnostique ou thérapeutique ;
- l'avis de la CNEDiMts (pour chaque indication si le produit a plusieurs indications et les fiches BUT ou les fiches d'information thérapeutique pour les dispositifs médicaux d'exception le cas échéant) ;
- les recommandations de bonnes pratiques ;
- les alertes de matériovigilance, de réactovigilance et de nutrivigilance et les cas ayant donné lieu à une action corrective. Il doit être rappelé que ces informations sont disponibles, selon les cas, sur les sites internet de l'ANSM, de l'ANSES ou Eudamed.

Ces informations comportent la date à laquelle elles ont été produites ou mises à jour, et l'entreprise doit pouvoir attester de leur remise au bénéficiaire (ou de l'accès dématérialisé permanent) et des modalités de celle-ci.

2. La qualité de l'information délivrée prévaut sur la fréquence des visites médicales

L'acteur privilégie le contenu de la visite médicale par rapport à la fréquence des visites de sorte que (i) l'information délivrée sur le bon usage des produits et prestations soit la plus complète et objective possible et (ii) qu'en particulier le temps nécessaire à la bonne information du bénéficiaire y soit accordé.

L'acteur veille à ce que l'**activité de visite**, relative à un même dispositif médical à usage individuel, produit de santé autre qu'un médicament et à une prestation éventuellement associée, **soit maîtrisée** et ne revête pas un **caractère abusif notamment en termes de durée et de fréquence**.

Les objectifs, notamment en termes de durée de la visite, assignés par l'entreprise à l'acteur, doivent tenir compte de cette exigence.

B. – Organisation des visites

1. Déclaration par les acteurs

L'ensemble des visites visant à la promotion, la présentation ou l'information, à l'initiative de l'acteur, **est comptabilisé et documenté de manière annuelle sur une plateforme dématérialisée et sécurisée mise à disposition par le CEPS.**

Seront notamment déclarés sur cette plateforme :

- la nature de chaque visite ;
- le nom de la/des personnes rencontrées et, le cas échéant, le nom de la structure d'exercice ;
- la date de visite ;
- la modalité de visite (visite sur place ou visioconférence, téléconférence) ;
- l'aire préventive, diagnostique ou thérapeutique concernée ;
- la liste des documents et échantillons mis à disposition.

Les visites décrites en Annexe 1 sont exclues des modalités d'organisation et de fréquences des visites (cf. III.B et III.C) autorisées, sous réserve qu'elles soient :

- clairement identifiées et justifiables dans le cadre de la certification liée à cette charte ;
- réalisées dans le respect du cadre interne mis en place par la structure d'exercice ou le bénéficiaire et par un acteur recensé dans une liste préalablement transmise à la structure d'exercice ou au bénéficiaire concerné.

De manière générale, toute présence liée à une obligation réglementaire ou demandée de manière expresse par le bénéficiaire ou la structure d'exercice du bénéficiaire doit pouvoir être justifiée lors du processus de certification (date, contenu de la visite, personne de l'entreprise en charge de la visite, professionnels rencontrés).

Ces visites doivent être clairement dissociées de l'activité de promotion, de présentation ou d'information.

2. Règles générales, quel que soit le lieu d'exercice du bénéficiaire

L'acteur s'attache à **ne pas perturber le bon fonctionnement du lieu d'exercice** dans lequel exerce le bénéficiaire, y compris si celui-ci a un exercice individuel.

Il doit pour cela respecter les modalités d'organisation suivantes pour l'ensemble des visites :

- la visite fait l'objet d'une **organisation préalable**. Elle doit s'effectuer dans le cadre d'une **prise de rendez-vous** dont le lieu et la durée sont préalablement établis. La prise de rendez-vous doit pouvoir être identifiée. Elle s'effectue pour une durée strictement limitée aux besoins de la présentation, de l'information ou de la promotion et dans le respect de l'organisation du service. Si l'acteur est accompagné, il doit obtenir l'accord préalable des bénéficiaires visités et l'accompagnant doit décliner son identité ; il est soumis aux mêmes obligations concernant l'information, la présentation, ou la promotion que s'il exerçait lui-même une telle activité.
- l'acteur doit s'assurer que son interlocuteur a une parfaite connaissance, notamment, de son identité, de sa fonction, du nom de l'entreprise et le cas échéant du nom du fabricant légal du produit et de l'entité assurant la prestation de services éventuellement associée présentés. Le **port visible d'un badge professionnel** tout au long de la visite (ex : carte de visite portée sous forme de badge...) mentionnant son nom, sa fonction et le nom de l'entreprise qu'elle représente est **obligatoire**.
- l'acteur doit respecter les **horaires, conditions d'accès** et de **circulation au sein des différents lieux d'exercice** où se déroule la visite ainsi que toute préconisation édictée par le bénéficiaire visité ou sa structure lors de la prise de rendez-vous.

Il est interdit de rencontrer les étudiants sans l'accord préalable du responsable qui les encadre, ni sans la présence d'au moins un professionnel encadrant durant toute la durée de la visite, et sous réserve du respect du dispositif « anti-cadeaux » renforcé qui interdit l'octroi de toute hospitalité aux étudiants. En effet, conformément aux dispositions de l'ordonnance n° 2017-49 du 19 janvier 2017 relative aux avantages offerts par les personnes fabriquant ou commercialisant des produits ou des prestations de santé ainsi que du décret n° 2020-730 du 15 juin 2020 relatif aux avantages offerts par les personnes fabriquant ou commercialisant des produits ou des prestations de santé et des arrêtés pris pour son application, est interdit le fait, pour les personnes mentionnées à l'article L. 1453-4 du code de la santé publique, de recevoir des avantages en espèces ou en nature, sous quelque forme que ce soit, d'une façon directe ou indirecte, proposés ou procurés par toute personne assurant des prestations de santé, produisant ou commercialisant des produits faisant l'objet d'une prise en charge par les régimes obligatoires de sécurité sociale au titre de l'article L. 1453-5 dudit code

3. Règles additionnelles spécifiques aux visites en établissement de santé et en établissement médico-social

Dans les établissements de santé ou médico-sociaux, l'acteur respecte le règlement intérieur et les **règles d'organisation pratique propres à l'établissement** ainsi que les règles suivantes. En particulier, l'acteur doit :

- disposer d'un document/une trace informatique formalisant la prise de rendez-vous ;
- avoir pris connaissance et respecter les dispositions prévues par le règlement intérieur ;
- respecter les règles de circulation dans les lieux fréquentés par les patients, ce qui exclut *a priori* les chambres des patients sauf autorisation explicite du bénéficiaire, du patient ou de son représentant légal ;
- disposer systématiquement de l'**accord préalable des responsables** des structures internes à l'établissement à **accès restreint** (blocs opératoires, secteurs stériles, réanimation ; PUI, locaux de stockage des dépôts...) concernées pour y accéder.

De manière générale, l'acteur doit favoriser autant que possible l'**organisation de visite collective**, permettant de réunir tout ou partie des bénéficiaires dans une seule visite.

Par ailleurs, l'acteur doit respecter les règles suivantes :

- **interdiction d'organiser une enquête, à l'initiative de l'entreprise, pour collecter des données spécifiques concernant la structure médicale ou médico-sociale** où elle intervient (de consommation, de coûts, de santé, etc.) à l'occasion des visites de promotion ;
- **interdiction de réaliser des visites au cours de la période d'appel d'offres (entre la soumission de l'offre et l'attribution du marché) des produits et prestations visés par la présente charte**, à l'exclusion des phases d'essais, de tests ou d'évaluation clinique nécessitant un accompagnement et une formation des utilisateurs pour garantir la sécurité d'utilisation et le bon usage du produit proposés pour ces procédures

d'achat. Ces périodes d'évaluation devront être spécifiées dans les dossiers de consultation des entreprises. Dans les autres situations, le pharmacien responsable des achats et les responsables des services de soins seront attentifs à ne recevoir les acteurs qu'en dehors des périodes d'appels d'offres concernés, sauf demande expresse du bénéficiaire.

C. – Fréquence des visites

Il est nécessaire de limiter la fréquence des visites commerciales auprès des professionnels. Pour ce faire, un observatoire des visites est mis en place afin d'objectiver la situation et mieux connaître les pratiques existantes. Dans l'attente, le nombre de 4 visites annuelles par entreprise (hors visites liées à la formation, à la matériovigilance, aux procédures d'appel d'offre, cf. annexe I) constitue un seuil-repère pour les entreprises. Ce seuil s'entend de la manière suivante :

- **par professionnel** pour ceux exerçant au sein d'une structure de soins **de ville** ou,
- **par service** ou, à défaut, toute autre structure interne consacrée à la dispense de soins ou à la réalisation d'actes cliniques ou chirurgicaux homogènes, **pour toutes les autres structures d'exercice visées dans la présente charte.**

Une entreprise qui serait à la fois exploitant et distributeur au détail, ou qui emploierait une entreprise tierce pour réaliser ces démarches d'information, de présentation ou de promotion, ne peut pas cumuler (ni l'entreprise tierce employée) les visites séparément pour les exploitants d'une part, pour les distributeurs au détail d'autre part. Dans ce cas, l'entreprise (et le cas échéant l'entreprise tierce) doit choisir l'une des deux catégories (exploitant ou distributeur au détail).

IV. – DÉONTOLOGIE

A. – Vis-à-vis des patients

Les acteurs sont soumis, conformément aux exigences légales, au **secret professionnel**. Ce dernier couvre, d'une part, ce qui a été confié et, d'autre part, ce qui a été vu, lu, entendu ou compris pendant l'exercice de ses fonctions.

Ils doivent observer un **comportement discret dans les lieux d'attente et ne pas entraver la dispensation des soins** (limitation des conversations, utilisation du téléphone mobile, tenue vestimentaire adéquate).

Dans le respect de l'article R. 1112-47 du CSP, ils ne doivent pas troubler le repos des patients hospitalisés.

Notamment, ces personnes n'ont pas le droit de prendre contact avec les patients en l'absence d'un professionnel de santé de la structure d'exercice. Un accord préalable du bénéficiaire et du patient ou de son représentant légal sont nécessaires.

B. – Vis-à-vis des bénéficiaires

L'encadrement des acteurs s'assure de l'optimisation de l'organisation, de la planification et de la fréquence des visites, en conformité avec la déclaration annuelle des visites réalisée par l'acteur.

En matière de déontologie, l'acteur **ne doit pas utiliser d'incitations** pour obtenir, en amont de la visite, un droit de visite, d'incitation à la prescription, ni offrir à cette fin aucune rémunération ou dédommagement. En particulier, l'acteur ne peut fournir aucune aide à la prescription qui émanerait de son activité de distribution (ordonnance pré remplie, ordonnance type, ou aide au remplissage d'ordonnance notamment).

La mise à disposition de personnel de l'acteur au bénéfice du bénéficiaire est proscrite.

C. – Vis-à-vis des entreprises concurrentes

Dans le respect des articles L. 5213-1, L. 5223-1et suivants ainsi que des articles R. 5213-1, R. 5223-1et suivants du CSP, l'information délivrée par l'acteur doit porter (pour ce qui concerne son activité propre) :

- sur le **produit ou la prestation qu'elle présente** ou dont elle assure la promotion ;
- sur les prestations éventuellement associées ;
- **sur la place de ce produit** ou de ces prestations éventuellement associées dans la stratégie thérapeutique définie par la CNEDiMTS.

L'information délivrée doit répondre aux obligations énoncées dans la partie III de la présente charte.

D. – Remise d'échantillons

La remise d'échantillons de produits de santé à usage individuel par les acteurs ne peut s'envisager que dans le strict respect de la réglementation en vigueur. Dans les établissements, services ou organismes pouvant disposer d'une pharmacie à usage intérieur, les échantillons de dispositifs médicaux stériles sont détenus et délivrés par cette dernière ou, le cas échéant, par le pharmacien mentionné au I de l'article L. 5126-10 du CSP.

V. – CONTRÔLE DE LA QUALITÉ

A. – Responsabilité de l'entreprise

1. Sur les contenus

L'entreprise met en place un système de contrôle de la qualité qui garantit la conformité à la charte du contenu de la présentation, l'information ou la promotion, quel qu'en soit le support.

Elle tient à jour la liste des supports qui doivent être remis (ou rendus disponibles de manière dématérialisée) par l'acteur.

Elle est **responsable du contenu des messages et des modalités de délivrance** par l'acteur, y compris en cas de sous-traitance à une entreprise tierce.

De même, il appartient à l'entreprise de s'assurer que l'information diffusée, dès lors qu'elle entre dans le champ réglementaire de la publicité (article L. 5213-1 du CSP) concernant les dispositifs médicaux présentant un risque important pour la santé humaine et dont la liste est fixée par arrêté du ministre chargé de la santé, a bien fait l'objet d'une autorisation préalable délivrée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé conformément à l'article L. 5213-4 du CSP.

2. Sur la formation initiale et continue

L'entreprise s'assure que l'acteur possède les **connaissances nécessaires** à l'exercice de son métier et qu'il reçoit une **formation continue** régulière visant à l'actualisation de ses connaissances et à la préparation des campagnes d'information, de présentation ou de promotion.

L'entreprise dispense systématiquement une formation nécessaire à l'actualisation des connaissances réglementaires et scientifiques et au maintien des compétences professionnelles de l'acteur.

La formation porte notamment :

- le dispositif ou la prestation : type de produits ou prestations, spécifications techniques, règles de prescription et de délivrance/réalisation, bon usage, avis de la HAS le cas échéant ;
- les modalités de prise en charge par l'assurance maladie ;
- la matériovigilance, la réactovigilance ou la nutrivigilance le cas échéant ;
- la gestion des déchets issus de l'utilisation de chaque produit, dans le respect de la réglementation en vigueur ;
- la déontologie : transparence des liens, réglementation en vigueur sur les relations financières entre les entreprises et les bénéficiaires, sur la remise d'échantillons ;
- la réglementation concernant la publicité ;
- la présente charte et la certification.

L'entreprise met en place une évaluation périodique permettant d'attester que l'acteur dispose des connaissances complètes et actualisées garantissant la qualité de l'information qu'il délivre. Dans ce cadre, **elle doit notamment s'assurer de la bonne connaissance et du respect de la présente charte.**

B. – Procédures

1. Traçabilité des documents

L'entreprise veille à ce que les **documents** utilisés pour les activités de présentation, d'information ou de promotion soient **conformes aux règles fixées ci-dessus, conservés et accessibles** sur demande des autorités compétentes, de contrôle et des organismes de certification. La durée de conservation est de 5 ans.

2. Remontée d'informations

Les bénéficiaires visités sont régulièrement mis en mesure de faire connaître, sans frais, à l'entreprise leur appréciation sur la qualité scientifique de l'information, son objectivité et sa conformité aux lois et règlements ainsi qu'à la présente charte.

Les appréciations transmises à l'acteur ou l'entreprise par les bénéficiaires sont enregistrées et analysées par l'entreprise pour vérifier le respect de la présente charte.

L'entreprise se donne également les moyens de mesurer et de contrôler ses actions contribuant au bon usage, à la détection des prescriptions non conformes à celui-ci et les mesures visant à les corriger.

3. Suivi des contacts entre les bénéficiaires et les acteurs

L'acteur se donne les moyens de mesurer régulièrement son activité de présentation, d'information ou de promotion.

C. – Certification et audits

Il est établi, dans des conditions à déterminer par la Haute Autorité de santé, **un référentiel de certification** garantissant le respect, par les entreprises (exploitant ou distributeur au détail) certifiées, des dispositions de la présente charte.

Les organismes de certification seront destinataires des dysfonctionnements constatés et sanctionnés par le CEPS, ainsi que des sanctions financières en découlant.

VI. – SUIVI DE LA CHARTE

Les parties conviennent de créer un **comité de suivi relatif à l'application de la présente charte** et à la réalisation des objectifs qu'elle poursuit. Le comité de suivi est composé des parties prenantes de la charte.

Ce comité se réunit à l'initiative des parties et au moins une fois par an afin d'analyser les éventuels signalements reçus de la part des agences régionales de santé et des organismes locaux et régionaux d'assurance maladie. Les données agrégées de la plateforme de déclaration sont présentées lors des séances du comité de suivi après processus d'anonymisation des acteurs par le CEPS. Le comité de suivi examine les points proposés par chacune des parties pour les éléments qui les concernent et, le cas échéant, décide des outils à mettre en place pour garantir le respect de la charte. La HAS transmet au Comité de suivi les dysfonctionnements majeurs constatés et les éventuels retraits de certification.

Ce comité de suivi consulte, en tant que de besoin, les Ordres professionnels concernés sur les règles déontologiques, ainsi que l'autorité compétente (l'ANSM ou la DGCCRF dans le cas de la nutrition clinique), la HAS, des représentants des ARS.

Le comité de suivi assure un bilan annuel de fonctionnement de la charte et peut en conséquence ajuster, sur la base des données analysées notamment la première année de mise en application de la charte, les fréquences des visites autorisées, par voie d'avenant à la présente charte.

Le CEPS, adopte et rend publique une grille des pénalités financières éventuellement dues par les acteurs du fait du non-respect de la présente charte, en fonction de la nature et de la fréquence des écarts. Le CEPS en informe les organismes certificateurs.

VII. – DURÉE ET RENONCIATION

Le présent accord entre en vigueur dès sa publication au *Journal officiel* de la République française.

Les parties prenantes de la présente charte peuvent convenir de déclarer, à titre informatif et expérimental, l'ensemble des visites d'information, de présentation et de promotion, à l'initiative de l'acteur, auprès des bénéficiaires sur la plateforme décrite au III.B.1 pendant la phase transitoire précédant la certification de l'ensemble des acteurs.

Le développement de la plateforme de déclaration décrite au III.B.1 sera fait en concertation avec les parties prenantes.

Le présent accord peut être dénoncé selon les dispositions réglementaires en vigueur.

ANNEXE 1

ACTIVITÉS EXCLUES DES MODALITÉS D'ORGANISATION ET DE FRÉQUENCES DES VISITES MAIS DEVANT BÉNÉFICIER D'UN SYSTÈME DE TRAÇABILITÉ PERMETTANT UN AUDIT

- La **formation à l'utilisation** contribue à la maîtrise de l'utilisation d'un produit. Il s'agit de :
 - la formation technique initiale : montage, préparation, maniement du produit, utilisation d'un logiciel ou d'un applicatif, maintenance, et, le cas échéant, la formation aux accessoires de pose associés. Cette formation précise les indications, contre-indications et les conditions de bon usage ;
 - la formation technique continue, adaptée au profil des utilisateurs, de leur expérience dans l'utilisation du produit et fondée sur le retour d'expérience issu du suivi en vie réelle.

Cette formation peut comprendre des modules théoriques et des modules pratiques sur site ou à distance, visant à valider ou consolider l'acquisition des compétences nécessaires à la bonne utilisation du produit.

La formation technique initiale et continue des bénéficiaires concernés par l'utilisation du DM/DMDIV est définie par l'acteur en fonction du dispositif, de sa technique d'utilisation, du profil ou du besoin du bénéficiaire. Elle participe à la gestion des risques prévue dans le cadre du marquage CE.

- **L'assistance technique à l'utilisation d'un DM/DMDIV** dont l'utilisation ou la prescription a déjà été décidée par la structure d'exercice ou le professionnel de santé, couvre le support technique conféré à l'utilisateur du DM/DMDIV, dans la préparation (assemblage, calibration, mises à jour de logiciel ou d'applicatif), l'utilisation (maniement, programmation, tests) et le respect des conditions d'utilisation (indications et contre-indications, précautions d'emploi, avertissements) définies par le fabricant dans le cadre du marquage CE. Elle inclut la mise en service technique. Cette assistance technique ne peut se substituer aux prérogatives de l'utilisateur. Elle ne peut notamment pas consister en un acte diagnostique ou de soins ou à la mise à disposition de personnel au profit de la structure d'exercice ou du professionnel de santé.
- Les **activités liées à la matériovigilance, la réactovigilance ou la nutrivigilance** regroupent le recueil d'informations lié à un signalement d'évènements indésirables ou nécessaires à l'investigation d'un incident, le suivi et le retour des investigations auprès des professionnels de santé ou les activités réalisées dans le cadre d'une action correctrice de sécurité.
- Le **support apporté aux laboratoires de biologie médicale** en établissement pour l'accréditation.

- La **maintenance préventive ou curative** vise toutes les activités de maintenance préventive définies dans le cadre du marquage CE et curative nécessaire à la réparation, le remplacement, la mise à jour.
- La **gestion des stocks de certains DM/DMDIV alloués en dépôt temporaire ou permanent au sein des établissements de santé**, et pris en charge au titre des prestations d'hospitalisations ou en sus des prestations d'hospitalisation (inscription sur la liste dite « en sus »). Ces dépôts sont considérés comme des stocks déportés. La mise à jour et l'inventaire de ces derniers sont donc sous la responsabilité directe des exploitants et nécessitent la venue de représentants de ces exploitants au sein des établissements de santé. Les personnes désignées par l'acteur pour réaliser cette gestion des stocks sont mentionnées pour chacun des produits concernés et sont limitées aux commerciaux.
- Les **relations ou activités purement commerciales** lorsqu'elles consistent en la présentation des conditions et modalités tarifaires (négociation tarifaire, prise de commande, réclamations commerciales).
- Toute **activité clinique ou préclinique** liée au développement d'un produit et à la mise en œuvre et au suivi d'une **investigation clinique ou d'une étude médico-économique** en conformité avec la réglementation applicable. Les activités liées à des études médico-économiques et/ou cliniques induites de la mise en place d'une nouvelle thérapeutique ou dans le cadre d'une analyse des pratiques en lien avec un traitement existant.
- Les **activités liées aux prestations de prise en charge d'un patient** pour un traitement dont la prescription a déjà été décidée telles que, notamment, l'organisation de la sortie avec l'équipe le cas échéant, les essais préalables, l'accompagnement thérapeutique, la mise à disposition et l'adaptation des prothèses capillaires et les informations spécifiques liées à des protocoles de prises en charge le cas échéant, l'adaptation du dispositif, l'élaboration du dossier administratif et financier, la récupération des médicaments associés au traitement auprès des pharmacies intérieures ou d'officine, et le suivi de la prise en charge incluant les échanges sur les données patients...
- Les **activités liées aux études de satisfaction** des bénéficiaires ou toutes activités sollicitées par les tutelles ou la HAS.
- Toute visite sollicitée sur la demande expresse et motivée par le bénéficiaire et dont l'objet n'est pas en lien avec les activités encadrées par la Charte.



Éducation thérapeutique du patient Définition, finalités et organisation

Juin 2007

OBJECTIF

Ces recommandations visent à présenter à l'ensemble des professionnels de santé, aux patients et aux associations ce que recouvre l'éducation thérapeutique du patient (ETP), qui elle concerne, par qui elle peut être réalisée, ses étapes de planification et sa coordination.

Elles sont complétées par deux autres recommandations :

- ▶ "Comment proposer et réaliser l'éducation thérapeutique ?"
- ▶ "Comment élaborer un programme spécifique d'une maladie chronique ?"

QU'EST-CE QUE L'ÉDUCATION THÉRAPEUTIQUE DU PATIENT ?

Selon l'OMS¹, l'éducation thérapeutique du patient vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique.

- Elle fait partie intégrante et de façon permanente de la prise en charge du patient.
- Elle comprend des activités organisées, y compris un soutien psychosocial, conçues pour rendre les patients conscients et informés de leur maladie, des soins, de l'organisation et des procédures hospitalières, et des comportements liés à la santé et à la maladie. Ceci a pour but de les aider (ainsi que leurs familles) à comprendre leur maladie et leur traitement, collaborer ensemble et assumer leurs responsabilités dans leur propre prise en charge dans le but de les aider à maintenir et améliorer leur qualité de vie.

Une information orale ou écrite, un conseil de prévention peuvent être délivrés par un professionnel de santé à diverses occasions, mais ils n'équivalent pas à une éducation thérapeutique du patient.

1. Rapport de l'OMS-Europe, publié en 1996, *Therapeutic Patient Education – Continuing Education Programmes for Health Care Providers in the field of Chronic Disease*, traduit en français en 1998

QUELLES SONT LES FINALITÉS DE L'ETP ?

L'éducation thérapeutique du patient participe à l'amélioration de la santé du patient (biologique, clinique) et à l'amélioration de sa qualité de vie et à celle de ses proches. Les finalités spécifiques de l'éducation thérapeutique sont :

- l'acquisition et le maintien par le patient de compétences d'autosoins². Parmi elles, l'acquisition de compétences dites de sécurité vise à sauvegarder la vie du patient. Leur caractère prioritaire et leurs modalités d'acquisition doivent être considérés avec souplesse, et tenir compte des besoins spécifiques de chaque patient ;
- la mobilisation ou l'acquisition de compétences d'adaptation³. Elles s'appuient sur le vécu et l'expérience antérieure du patient et font partie d'un ensemble plus large de compétences psychosociales.

Tout programme d'éducation thérapeutique personnalisé doit prendre en compte ces deux dimensions tant dans l'analyse des besoins, de la motivation du patient et de sa réceptivité à la proposition d'une ETP, que dans la négociation des compétences à acquérir et à soutenir dans le temps, le choix des contenus, des méthodes pédagogiques et d'évaluation des effets.

Les compétences d'autosoins

- ▶ Soulager les symptômes.
- ▶ Prendre en compte les résultats d'une autosurveillance, d'une automesure.
- ▶ Adapter des doses de médicaments, initier un autotraitement.
- ▶ Réaliser des gestes techniques et des soins.
- ▶ Mettre en œuvre des modifications à son mode de vie (équilibre diététique, activité physique, etc.).
- ▶ Prévenir des complications évitables.
- ▶ Faire face aux problèmes occasionnés par la maladie.
- ▶ Impliquer son entourage dans la gestion de la maladie, des traitements et des répercussions qui en découlent.

Les compétences d'adaptation

- ▶ Se connaître soi-même, avoir confiance en soi.
- ▶ Savoir gérer ses émotions et maîtriser son stress.
- ▶ Développer un raisonnement créatif et une réflexion critique.
- ▶ Développer des compétences en matière de communication et de relations interpersonnelles.
- ▶ Prendre des décisions et résoudre un problème.
- ▶ Se fixer des buts à atteindre et faire des choix.
- ▶ S'observer, s'évaluer et se renforcer.

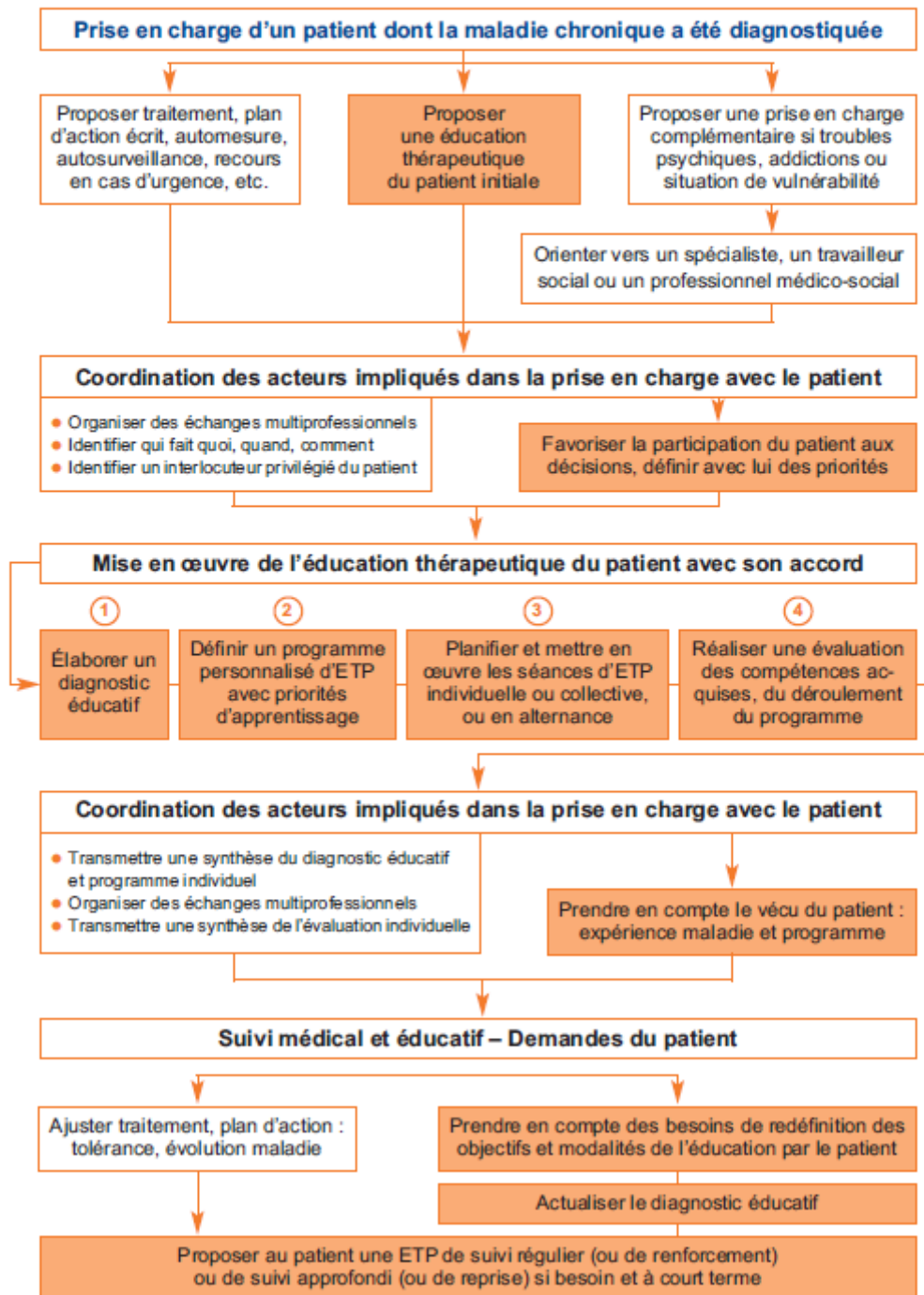
2. Décisions que le patient prend avec l'intention de modifier l'effet de la maladie sur sa santé. *World Health Organization, Centre for Health Development. A glossary of terms for community health care and services for older persons. Kobe: WHO; 2004*

3. Compétences personnelles et interpersonnelles, cognitives et physiques qui permettent aux personnes de maîtriser et de diriger leur existence, et d'acquérir la capacité à vivre dans leur environnement et à modifier celui-ci. *World Health Organization. Skills for health. Geneva : WHO ; 2003*

COMMENT S'INTÈGRE L'ETP A LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

L'ETP est considérée comme intégrée à la prise en charge thérapeutique :

- si elle est réellement complémentaire et indissociable des traitements et des soins, du soulagement des symptômes en particulier de la douleur, et de la prévention des complications ;
- si elle tient compte des besoins spécifiques, des comorbidités, des vulnérabilités psychologiques et sociales et des priorités définies avec le patient.



À QUI PROPOSER UNE ÉDUCATION THÉRAPEUTIQUE ?

Proposer une éducation thérapeutique initiale au patient à un moment proche de l'annonce du diagnostic de sa maladie chronique ou à tout autre moment de l'évolution de sa maladie, si la proposition ne lui a pas été faite antérieurement ou s'il l'a refusée :

- à toute personne (enfant et parents, adolescent, adulte) ayant une maladie chronique, quel que soit son âge, le type, le stade et l'évolution de sa maladie ;
- aux proches du patient (s'ils le souhaitent), et si celui-ci souhaite les impliquer dans l'aide à la gestion de sa maladie.

Proposer une éducation thérapeutique de suivi régulier (ou de renforcement) et si besoin de suivi approfondi (ou de reprise) tout au long de la maladie chronique :

- à partir d'une évaluation individuelle et d'une actualisation du diagnostic éducatif.

Les difficultés d'apprentissage (lecture, compréhension de la langue, handicap sensoriel, mental, troubles cognitifs, dyslexie, etc.), le statut socio-économique, le niveau culturel et d'éducation et le lieu de vie ne doivent pas priver a priori les patients d'une ETP. Ces particularités doivent être prises en compte pour adapter le programme d'ETP en termes d'accessibilité géographique, culturelle, de souplesse dans les réponses aux besoins et aux attentes, de choix des techniques et outils pédagogiques les plus adaptées aux publics concernés.

QUI PROPOSE ET RÉALISE UNE ETP ?

Différents niveaux d'intervention dans la démarche sont possibles pour les professionnels de santé et nécessitent une coordination et une transmission d'informations.

Informé le patient de la possibilité de bénéficier d'une éducation thérapeutique et la lui proposer en tenant compte des ressources locales :

- tout professionnel de santé (selon la liste du Code de la santé publique) impliqué dans la prise en charge d'un patient ayant une maladie chronique ;
- si le patient accepte une ETP, il peut en négocier les buts et les modalités de mise en œuvre, et les redéfinir après avoir fait l'expérience de l'ETP.

Réaliser l'éducation thérapeutique avec l'accord du patient :

- soit par le professionnel de santé lui-même s'il est formé à l'ETP, lorsque l'apprentissage des compétences par le patient ne nécessite pas l'intervention d'emblée d'autres professionnels de santé ;
- soit par une équipe formée à l'ETP, comprenant ce professionnel lorsque l'apprentissage des compétences par le patient nécessite l'intervention d'emblée d'autres professionnels de santé ;
- soit par une équipe multiprofessionnelle formée à l'ETP, à laquelle le patient sera adressé par le professionnel qui lui a proposé une ETP pour qu'elle soit mise en œuvre en lien avec ce dernier ;
- l'intervention de patients dans les séances collectives d'éducation thérapeutique peut être complémentaire de l'intervention des professionnels de santé.

Aborder avec le patient le vécu de sa maladie et de sa gestion, l'aider à maintenir ses compétences et soutenir sa motivation et celle de ses proches tout au long de la prise en charge de la maladie chronique :

- ▶ tout professionnel de santé impliqué dans la prise en charge usuelle d'un patient ayant une maladie chronique ;
- ▶ à l'occasion de toute rencontre du patient avec un professionnel de santé, notamment avec celui qui a initié l'ETP, et avec celui qui assure le suivi médical.

D'autres professionnels peuvent intervenir soit en contribuant directement à la démarche éducative, soit en proposant une réponse adaptée aux difficultés du patient ou de son entourage ou des professionnels de santé qui mettent en œuvre l'ETP : psychologue, travailleur social, éducateur en activité physique adaptée, pédagogue de la santé, etc.

À QUELLES SITUATIONS FAUT-IL ÊTRE ATTENTIF ?

La maladie chronique peut être le révélateur ou la cause de souffrances ou de maladies psychiques et de difficultés sociales chez les patients et leur entourage.

- Des situations de vulnérabilité psychologique et sociale peuvent être évidentes d'emblée ou survenir au fil du temps.
- Des comorbidités peuvent être également présentes ainsi que des troubles psychiques (stress, anxiété, troubles du sommeil, dépression), des addictions qui peuvent nécessiter une prise en charge spécifique. Celle-ci peut s'avérer être une priorité ou être menée conjointement au déroulement d'une démarche d'ETP.
- Des prises en charge spécifiques (orientation vers un spécialiste, un travailleur social ou un professionnel du champ médico-social) peuvent être nécessaires dans la recherche de solutions.

Ces prises en charge, qui doivent être précoces, peuvent influencer sur la définition des priorités avec le patient. Une nouvelle priorisation des besoins peut intervenir à tout moment de la prise en charge sans perdre de vue l'objectif de mettre en œuvre une ETP adaptée si le patient le souhaite ou de la mener conjointement à ces prises en charge spécifiques.

- Les professionnels de santé doivent être attentifs à ces situations à tout moment de la prise en charge du patient : lors de la proposition d'une ETP, lors des consultations de suivi de la maladie chronique, au moment de l'élaboration du diagnostic éducatif ou au cours des séances d'éducation thérapeutique.

SUR QUELS ÉLÉMENTS S'APPUYER POUR RÉALISER L'ETP ?

- Un programme d'éducation thérapeutique définit, pour une maladie chronique donnée et dans un contexte donné, Qui fait Quoi, pour Qui, Où, Quand, Comment et Pourquoi réaliser et évaluer une éducation thérapeutique ? Il est un cadre de référence pour la mise en œuvre d'une éducation thérapeutique personnalisée.
- Une planification en 4 étapes propose un cadre logique et cohérent pour l'action des professionnels de santé.
- Une coordination des interventions et des professionnels de santé ainsi qu'une transmission des informations.

1

Élaborer un diagnostic éducatif

- Connaître le patient, identifier ses besoins, ses attentes et sa réceptivité à la proposition de l'ETP.
- Appréhender les différents aspects de la vie et de la personnalité du patient, évaluer ses potentialités, prendre en compte ses demandes et son projet.
- Appréhender la manière de réagir du patient à sa situation et ses ressources personnelles, sociales, environnementales.

2

Définir un programme personnalisé d'ETP avec des priorités d'apprentissage

- Formuler avec le patient les compétences à acquérir au regard de son projet et de la stratégie thérapeutique.
- Négocier avec lui les compétences, afin de planifier un programme individuel.
- Les communiquer sans équivoque au patient et aux professionnels de santé impliqués dans la mise en œuvre et le suivi du patient.

3

Planifier et mettre en œuvre les séances d'ETP individuelle ou collective ou en alternance

- Sélectionner les contenus à proposer lors des séances d'ETP, les méthodes et techniques participatives d'apprentissage.
- Réaliser les séances.

4

Réaliser une évaluation des compétences acquises, du déroulement du programme

- Faire le point avec le patient sur ce qu'il sait, ce qu'il a compris, ce qu'il sait faire et appliquer, ce qu'il lui reste éventuellement à acquérir, la manière dont il s'adapte à ce qui lui arrive.
- Proposer au patient une nouvelle offre d'ETP qui tient compte des données de cette évaluation et des données du suivi de la maladie chronique.

QUELLES SONT LES MODALITÉS DE COORDINATION ?

- La coordination des différents acteurs impliqués dans la prise en charge autour du patient et avec lui est nécessaire dès l'acceptation par le patient d'une offre d'ETP. Elle vise à :
 - définir en commun les différents aspects de la prise en charge pour répondre de manière adaptée aux besoins, aux attentes, aux difficultés et aux problèmes identifiés, en tenant compte des ressources du patient ;
 - faciliter la participation du patient et de ses proches à la définition, à la mise en œuvre de l'ETP et à l'évaluation de son déroulement et de ses effets ;
 - programmer, organiser l'offre d'ETP en fonction des priorités établies avec le patient ;
 - envisager avec le patient, la place qu'il souhaite et peut prendre dans la coordination ;
 - partager des informations pour assurer la cohérence de l'ETP et sa continuité ;
 - permettre à d'autres professionnels d'intervenir soit en contribuant directement à la démarche éducative, soit en proposant une réponse adaptée aux difficultés du patient ou de ses proches ou des professionnels de santé.
- La coordination est nécessaire à la poursuite de l'ETP, et est réalisée à partir :
 - de l'évaluation des compétences acquises par le patient, de ses besoins et de son expérience de la gestion de la maladie ;
 - de l'évaluation du déroulement des séances ;
 - du souhait du patient de redéfinir les objectifs et les modalités de l'éducation ;
 - de la tolérance aux traitements et aux soins ;
 - de l'utilisation effective du plan d'action en cas de crise ou de symptômes ;
 - de l'évolution de la maladie, des traitements ;
 - d'une nouvelle phase de développement de la personne, de changements survenus dans la vie professionnelle, familiale, affective et dans l'état de santé du patient.

QU'EST-CE QU'UNE ÉDUCATION THÉRAPEUTIQUE DE QUALITÉ ?

L'éducation thérapeutique du patient doit :

- ▶ être centrée sur le patient : intérêt porté à la personne dans son ensemble, prise de décision partagée, respect des préférences ;
- ▶ être scientifiquement fondée (recommandations professionnelles, littérature scientifique pertinente, consensus professionnel) et enrichie par les retours d'expérience des patients et de leurs proches pour ce qui est du contenu et des ressources éducatives ;
- ▶ faire partie intégrante du traitement et de la prise en charge ;
- ▶ concerner la vie quotidienne du patient, les facteurs sociaux, psychologiques et environnementaux ;
- ▶ être un processus permanent, qui est adapté à l'évolution de la maladie et au mode de vie du patient ; elle fait partie de la prise en charge à long terme ;
- ▶ être réalisée par des professionnels de santé formés à la démarche d'éducation thérapeutique du patient et aux techniques pédagogiques, engagés dans un travail en équipe dans la coordination des actions ;
- ▶ s'appuyer sur une évaluation des besoins et de l'environnement du patient (diagnostic éducatif), et être construite sur des priorités d'apprentissage perçues par le patient et le professionnel de santé ;
- ▶ se construire avec le patient, et impliquer autant que possible les proches du patient ;
- ▶ s'adapter au profil éducatif et culturel du patient, et respecter ses préférences, son style et rythme d'apprentissage ;
- ▶ être définie en termes d'activités et de contenu, être organisée dans le temps, réalisée par divers moyens éducatifs :
 - utilisation de techniques de communication centrées sur le patient,
 - séances collectives ou individuelles, ou en alternance, fondées sur les principes de l'apprentissage chez l'adulte (ou l'enfant),
 - accessibilité à une variété de publics, en tenant compte de leur culture, origine, situation de handicap, éloignement géographique, ressources locales et du stade d'évolution de la maladie,
 - utilisation de techniques pédagogiques variées, qui engagent les patients dans un processus actif d'apprentissage et de mise en lien du contenu des programmes avec l'expérience personnelle de chaque patient,
- ▶ être multiprofessionnelle, interdisciplinaire et intersectorielle, intégrer le travail en réseau ;
- ▶ inclure une évaluation individuelle de l'ETP et du déroulement du programme.

Pour approfondir, consulter les recommandations :

- ▶ "Comment proposer et réaliser l'éducation thérapeutique ?"
- ▶ "Comment élaborer un programme spécifique d'une maladie chronique ?"

HAS

Ce document présente les points essentiels d'une des parties du guide méthodologique :
« Structuration d'un programme d'éducation thérapeutique du patient dans le champ des maladies chroniques »
- Guide méthodologique – juin 2007.

Ce guide méthodologique est consultable dans son intégralité sur www.has-sante.fr

Serment de Galien

« Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- D'exercer dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ;
- En aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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

Résumé :

Le Myélome Multiple est une hémopathie maligne due à la prolifération tumorale de plasmocytes anormaux la moelle osseuse. Cette pathologie, chronique et incurable à l'heure actuelle, bénéficie de nombreux traitements permettant de réduire son avancée et son évolution. L'annonce du diagnostic est une étape lourde dans la vie d'un patient, il est nécessaire qu'il soit bien informé des points clés de sa maladie et de ses traitements, pour mieux vivre ces temps difficiles. Les différents acteurs du monde de la santé, contribuent à informer, aider et accompagner le patient. Des programmes d'Education Thérapeutique du Patient sont alors créés pour transmettre les points clés de cette pathologie au malade, entretenir un lien avec l'équipe soignante et entre les patients. Ces programmes, composés d'ateliers, sont le fruit d'une coopération entre chaque acteur du monde de la santé : soignants, associations de patients, industrie pharmaceutique. La contribution de l'industrie pharmaceutique réside dans une démarche d'amélioration continue du programme, initiée par l'équipe qui coordonne le projet. En apportant son savoir scientifique, des moyens humains et financiers supplémentaires et son point de vue extérieur, l'industriel peut alors créer de nombreux supports en coopération avec les autres acteurs. Cette coopération, très réglementée, restreint l'industriel à être réactif seulement à une demande et à ne pas être dans le groupe coordinateur du projet. Cependant, ce travail en commun doit perdurer : il permet un résultat meilleur, représentant un réel bénéfice pour le patient.

Mots clés :

- Myélome Multiple
- Industrie Pharmaceutique
- Education Thérapeutique du Patient
- Contribution
- Patient