



Université de Strasbourg

FACULTE DE PHARMACIE DE STRASBOURG

MÉMOIRE DE DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

-

Identification des besoins en soins pharmaceutiques des patients atteints de pathologies dysimmunitaires chroniques

Présenté par Mélinda NETALA

Soutenu le 28/09/2023 devant le jury constitué de

Madame la Professeure Geneviève UBEAUD-SEQUIER, Présidente du jury
Madame la Docteure Anne DORY, Directeur de thèse
Madame la Docteure Bénédicte GOURIEUX, Autre membre du jury
Madame la Docteure Mathilde HERBER, Autre membre du jury
Madame la Docteure Julia WALTHER, Autre membre du jury
Madame la Docteure Rachel MATZ-WESTPHAL, Autre membre du jury

Approuvé par le Doyen et
par le Président de l'Université de Strasbourg



Université de Strasbourg

FACULTE DE PHARMACIE DE STRASBOURG

MÉMOIRE DE DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

-

Identification des besoins en soins pharmaceutiques des patients atteints de pathologies dysimmunitaires chroniques

Présenté par Mélinda NETALA

Soutenu le 28/09/2023 devant le jury constitué de

Madame la Professeure Geneviève UBEAUD-SEQUIER, Présidente du jury
Madame la Docteure Anne DORY, Directeur de thèse
Madame la Docteure Bénédicte GOURIEUX, Autre membre du jury
Madame la Docteure Mathilde HERBER, Autre membre du jury
Madame la Docteure Julia WALTHER, Autre membre du jury
Madame la Docteure Rachel MATZ-WESTPHAL, Autre membre du jury

Approuvé par le Doyen et
par le Président de l'Université de Strasbourg



Doyen de la Faculté : Esther KELLENBERGER
Directeurs adjoints : Julien GODET, Béatrice HEURTAULT, Emilie SICK
Directeur adjoint étudiant : Léo FERREIRA-MOURIAUX

Année 2023-2024

Liste des enseignants à la faculté de pharmacie :

Professeurs :

Philippe	BOUCHER	Physiologie
Nathalie	BOUTANGES	Parasitologie
Emil	BOUREL	Chimie thérapeutique
Pascal	CHIFFE	Biopharmacie
Sébastien	CHENARD	Chimie analytique
Valérie	GEORGEV	Microbiologie
Philippe	SECOSE	Bactériologie, Virologie
Jean-Marc	HETZ	Pharmacologie musculaire
Béatrice	HEURTAULT	Pharmacie galénique
Esther	KELLENBERGER	Bio-informatique
Maëlle	LEMAIRE	Biologie cellulaire
Eric	MAURON	Chimie analytique
Frédéric	MEGERLIN	Droit et économie pharm.
Yves	MEYER	Physique et Biophysique
Jean-Yves	PABET	Droit économie pharm.
Françoise	POIS	Toxicologie
Valérie	SCHNEIDER	Pharmacologie
Floriane	TOTI	Pharmacologie
Thierry	VAUDAMME	Biogénétique
Catherine	VONTHOM	Pharmacognosie
Pascal	WILLER	Pharmacie galénique

Professeurs praticiens hospitaliers

Julien	GODET	Biophysique - science des données
Jean-Marc	LEZOUER	Biochimie
Bruno	MEYER	Pharm. clinique santé publique
Pauline	SOLLAC-SMAËL	Immunologie
Geneviève	UMANO-SCHER	Pharmacocinétique

Enseignants contractuels

Alexandre	CHAMPAGNE	Pharmacie d'officine
Mathieu	FAHRE	Pharmacie d'officine
Philippe	GALAS	Droit et économie pharm.
Philippe	NADE	Ingénierie pharmaceutique
Caroline	WILLER - WEHLE	Pharmacie d'officine

Maîtres de Conférences :

Nicolas	ASTON	Pharmacie biologique
Caroline	BATTEL	Biochimie
Martine	BERGENTZLE	Chimie analytique
Elisa	BOGARD	Biophysique
Aurélien	BOUDIER	Pharmacochimie
Emmanuel	BOUTANT	Virologie et Microbiologie
Véronique	BRISAN	Physiologie et physiopath.
Anne	CAUDET	Toxicologie
Thierry	CHATELAIN	Pharmacologie
Marcelle	CHIFFE	Pharmacie biologique
Guillaume	CONZATTI	Pharmacie galénique
Marcelle	DE SIORIS	Pharmacochimie
Jérôme	DURONT	Biologie cellulaire
Emilie	HALL - ARCHAMON	Mantes médicales
Lauren	JACQUENARD	Comptabilité
Julie	KOENIG	Pharmacochimie
Sonia	LODELL	Chimie analytique
Caroline	MACHON	Chimie physique
Michel	MATZ - WESTPHAL	Pharmacologie
Christophe	MERCIER	Chimie
Nathalie	MEISSNER	Pharmacologie
Sergio	OTTO ALBERT	Pharmacocinétique
Yveline	PERDREV	Microbiologie
Sylvain	REUTSCH	Chimie en flux
Fabrice	ROSELLA	Biochimie
Patrice	SALAN	Microbiologie
Elisabeth	WAL	Biochimie
Andreas	REISCH	Biophysique
Ludovic	REFAIT - VALDES	Analyse du médicament
Carole	ROZAN	Toxicologie
Emilie	SICK	Pharmacologie
Yveline	SOLARIS	Pharmacocinétique
Maria-Victoria	SPANIO	Chimie thérapeutique
Arlette	TESSIER	Physiopathologie
Nathalie	TOUNG	Chimie physique
Aurélien	UBIAN	Pharmacocinétique
Stéphane	VAN DERLINDEN	Physiologie
Maria	ZEROU	Chimie organique

Maîtres de conférences - praticiens hospitaliers

Julie	BRUNET	Parasitologie
Nelly	STRINE-SELLIER	Pharmacologie - pharm. clinique

Assistant hospitalier universitaire

Gaelle	DETA	Biochimie
--------	------	-----------

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 dévoiler à personne les secrets
qui m'auront été confiés et dont j'aurai eu
connaissance dans la pratique de mon art.

Si j'observe scrupuleusement ce serment,
que je sois moi-même honoré
et estimé de mes confrères
et de mes patients.

REMERCIEMENTS

Au docteur Anne Dory, pour avoir soutenu mon projet et pour avoir accepté de diriger ce travail, pour votre aide, votre disponibilité et vos précieux conseils. J'ai beaucoup appris à vos côtés, que ce soit dans le cadre de la rédaction de la thèse ou dans le cadre de mon stage en pharmacotechnie. Je vous remercie pour votre bienveillance, votre compréhension et votre implication et je suis ravie de continuer à travailler sur ce projet pour l'année qui suit.

Au professeur Geneviève Ubeaud-Séquier, je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury. Merci pour votre engagement auprès des internes en pharmacie hospitalière et pour votre soutien pour nos divers projets ! J'ai passé un agréable semestre et ai beaucoup appris auprès de vous au sein du laboratoire de contrôle.

Au docteur Mathilde Herber, pour avoir accepté de juger mon travail. Merci pour votre enthousiasme et votre gentillesse. Je suis heureuse de pouvoir bientôt travailler à nouveau avec vous et votre équipe.

Au docteur Julia Walther, pour avoir accepté de faire partie de mon jury et pour l'aide que tu m'as apportée au cours de ce travail. Je me réjouis de pouvoir travailler avec toi pendant mon année de docteur junior !

Au docteur Bénédicte Gourieux, pour avoir accepté de faire partie de mon jury et pour l'intérêt que vous portez à mon travail et de manière générale pour votre soutien concernant les projets développés au sein de la pharmacie.

Au docteur Rachel Matz-Westphal, merci de me faire l'honneur de faire partie de mon jury et pour la qualité de vos cours dispensés tout au long de nos études. Soyez assurée de mon respect et de ma plus profonde reconnaissance.

A Hélène Merlin, pour votre précieuse aide sans laquelle ce travail n'aurait pas été possible. Je vous remercie pour votre patience, votre disponibilité, votre gentillesse et votre réactivité.

Aux autres médecins du service d'immunologie clinique, pour votre aide et votre disponibilité qui m'ont aidée à mener ce travail.

A ma famille,

A ma maman, pour avoir toujours cru et eu confiance en moi, pour ton soutien et ton amour inconditionnels qui m'accompagnent chaque jour et qui ont le pouvoir de me rassurer. Ta résilience et ton courage sont pour moi une source infinie de motivation. Merci pour tout ce que tu fais pour nous...

A mes frères Bryan et Julian et à ma sœur, Marylinda, merci pour votre soutien, pour tout ce que l'on partage ensemble, pour cette relation si précieuse que j'ai avec vous et que je chéris profondément. Sachez que je suis fière de vous !

A mes tantes, mes grands-mères, mon grand-père, mes oncles pour votre soutien et votre confiance en moi au fil des années d'étude. A ma belle-sœur Manon, à mon beau-frère Richard, merci pour votre gentillesse et votre soutien !

A mon papa, toi qui nous a quitté beaucoup trop tôt... Je te dédie cette thèse, dont tu m'as inspiré le sujet, et je suis sûre que tu es très fier de moi de là où tu es. Merci pour les valeurs que tu m'as transmises dont celle du travail qui m'a permis de poursuivre ces études.

A mes collègues et amis,

A Emma, Perrine, Julie et Camille, les « pitchounes », pour votre amitié qui est tellement importante à mes yeux, depuis le lycée, pour votre soutien, votre gentillesse et tous ces moments passés ensemble. Vous me manquez !

Aux deux Alexandres et à Guillaume, mon petit clan de geeks que je n'oublierai jamais ! Merci pour votre amitié et pour votre soutien, vous êtes formidables !

A Pauline, ma Popo, mon binôme, toi qui m'a accompagnée tout au long de ces années d'études de pharmacie et qui, surtout, est devenue une amie indispensable et irremplaçable. Merci pour ton authenticité et ton amitié tout au long de ces années.

A Nicolas, pour ton soutien et ton amitié à toute épreuve ! Merci de m'avoir consolée dans les moments difficiles et merci à toi et à Coline pour votre gentillesse.

A Caroline, pour ton soutien sans faille, ton amitié et ton honnêteté, tu fais partie de mes plus belles rencontres faites grâce à l'internat et je suis heureuse de te compter parmi mes amis les plus proches.

A Camélia, ma sœur de drama, certes, mais qui a toujours les mots pour me rassurer. Merci d'être toujours là pour moi, pour ta douceur et ton honnêteté et surtout pour tes précieux conseils (et aussi de m'avoir bien divertie pendant mon premier semestre d'internat...). Et à David, mon futur chef ! Pour tes conseils, ton soutien et ta gentillesse. Merci de m'avoir fait rire dans des moments difficiles.

A Alice et Corentin, mes compagnons de concerts mais bien plus encore ! Je suis si heureuse pour le *come back* en Alsace, qui rime avec pouvoir passer à nouveau plus de temps en votre agréable compagnie. Merci pour votre amitié précieuse, votre bonne humeur et votre soutien !

A Caroline (pas la blonde, l'autre Caro), toi qui partage ma passion pour la danse et la musique et mon sens de l'humour ! Merci pour ta douceur, ta compréhension, ton soutien qui m'ont remonté le moral à de nombreuses reprises. Grâce à ma passion, j'ai rencontré une véritable amie sur laquelle je peux toujours compter. Merci pour tout !

A Mélissa, une autre très belle rencontre grâce à l'internat. Je ne me lasserai jamais de nos soirées à tester tous les restaurants de Strasbourg et à rigoler comme des dindes ! J'ai hâte de te voir percer dans le monde de la danse latine, je serai bien évidemment ta *fan number one*. Merci pour ton amitié, ton soutien et ton enthousiasme à toute épreuve !

A mes autres amis et collègues rencontrés durant mon internat,

A Aurore, Manon, Romain, Alice B., Quentin, Pierre, Marilyne, Elisa mon binôme et les autres de m'avoir soutenue et supportée pendant cette année un peu particulière. Merci à Aurélie et Johanna pour ce que vous m'avez apporté pendant ces années d'internat.

Merci aux pharmaciens qui m'ont encadrée et formée ces dernières années et grâce auxquels j'ai beaucoup appris : Marion, Fanny, Julie, Flora, Raphaël, Thierry, Charlotte, Sarah... Et à tous les autres.

Et à ceux que je n'ai pas cités mais qui m'ont apporté soutien, aide et bienveillance au cours de toutes ces années d'étude... Un grand merci !

TABLE DES MATIERES

Remerciements.....	6
Abréviations.....	11
Liste des tableaux.....	13
Liste des figures.....	13
Introduction.....	14
PARTIE I : Soins pharmaceutiques développés pour des patients atteints de pathologies dysimmunitaires chroniques.....	15
1. Pharmacie clinique et soins pharmaceutiques.....	15
2. Problèmes liés à la thérapeutique et soins pharmaceutiques chez les patients souffrant de pathologies dysimmunitaires chroniques.....	19
a) Description de pathologies dysimmunitaires.....	19
b) Traitements des pathologies auto-immunes chroniques.....	21
c) Problématiques liées à la thérapeutique des patients atteints de pathologies dysimmunitaires chroniques.....	25
d) Soins pharmaceutiques mis en place pour les patients atteints de pathologies dysimmunitaires chroniques.....	34
e) Soins pharmaceutiques réalisés aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg pour des patients atteints de pathologies dysimmunitaires.....	40
PARTIE II : Identification des besoins en soins pharmaceutiques des patients atteints de pathologies dysimmunitaires chroniques.....	44
1) Introduction.....	44
2) Contexte.....	46
3) Objectifs.....	47
4) Matériels et méthode.....	47
1. Description de l'étude.....	47
2. Choix de l'échantillon.....	47
3. Identification des besoins en soins pharmaceutiques par des médecins.....	48
4. Identification des pathologies et des cohortes de patients.....	48
a. Inclusion des patients.....	48
b. Extraction des données.....	48
c. Méthode de recueil de données.....	49
5. Modélisation des parcours patients et estimations des ressources nécessaires	49
5) Résultats.....	52
1. Identification des besoins des médecins.....	52
a. Objectifs des soins pharmaceutiques.....	52
b. Périmètres des soins pharmaceutiques identifiés.....	53
2. Caractéristiques des cohortes.....	54
a. Identification des pathologies.....	54
b. Identification des cohortes de patients par pathologie, caractéristiques des cohortes et incidences.....	56
c. Répartition selon le type de séjour par pathologie.....	60
3. Modélisation des parcours patients.....	61
a. Identification de parcours patients.....	61
b. Modélisations des soins pharmaceutiques.....	63
b.1) Modélisation du suivi pharmaceutique pour la totalité de la cohorte	63
b.2) Modélisation du suivi pharmaceutique de la cohorte sélectionnée.....	63

	b.3) Modélisation pour un suivi pharmaceutique en ETP.....	65
	c. Cotation des soins pharmaceutiques.....	66
6)	Discussion.....	67
7)	Conclusion.....	73
8)	Bibliographie.....	74
9)	Annexes.....	81
Résumé.....		85

ABREVIATIONS

ADN : acide désoxyribonucléique

AINS : anti-inflammatoires non-stéroïdiens

AJA : adolescents-jeunes adultes

ANCA : anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles

AP : analyse pharmaceutique

AP-HP : Assistance Publique des Hôpitaux de Paris

APA : activité physique adaptée

BaMaRa : banque de données nationale des maladies rares

BM : bilan de médication

CHU : centre hospitalo-universitaire

CRMR : centre national de référence des maladies auto-immunes et systémiques rares

CYP : cytochrome P

DES : diplôme d'études spécialisées

DMARD(s) : disease-modifying antirheumatic drug(s)

DRP : drug related problems

EGPA : granulomatose éosinophilique avec polyangéite

EI : effet(s) indésirable(s)

ESCP : european society of clinical pharmacy : société européenne de pharmacie clinique

ETP : éducation thérapeutique du patient

FAI²R : filière de santé des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares

FMF : fièvre méditerranéenne familiale

G6PD : glucose-6-phosphate déshydrogénase

GHS : groupe homogène de séjour

GPA : granulomatose avec polyangéite

HAS : haute autorité de santé

HDJ : hôpital/hôpitaux de jour / hospitalisation de jour

HUS : Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

HTAP : hypertension artérielle pulmonaire

IAC : intervention ambulatoire coordonnée

IDE : infirmier.e diplômé.e d'état

IM : intervention(s) médicamenteuse(s)

IP : intervention(s) pharmaceutique(s)
IPP : inhibiteur de la pompe à protons
LB : lymphocytes B
LEMP : leucoencéphalopathie multifocale progressive
MICI : maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
MIRNED : médecine interne-rhumatologie-nutrition-endocrino-diabétologie
OATP : organic anion transporter polypeptide
PLT : problématique/problème lié.e à la thérapeutique
PPP : plan pharmaceutique personnalisé
PUI : pharmacie à usage intérieur
PTI : purpura thrombopénique idiopathique
RGPD : règlement général sur la protection des données
RIC : rhumatismes inflammatoires chroniques
SAPL : syndrome des antiphospholipides
SFPC : société française de pharmacie clinique
SNFMI : société nationale française de médecine interne
TNF : facteur de nécrose tumorale
UO pharmacie : unité d'œuvre pharmacie

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : description des médicaments fréquemment utilisés dans les pathologies dysimmunitaires chroniques.....	20
Tableau II : classification des vascularites systémiques.....	22
Tableau III : synthèse des interventions pharmaceutiques ou problèmes liés à la thérapeutique retrouvés dans la littérature chez les patients atteints de pathologies dysimmunitaires chroniques.....	26
Tableau IV : synthèse des soins pharmaceutiques pour les patients atteints de pathologies dysimmunitaires chroniques.....	34
Tableau V : pondération UO en fonction des différents soins pharmaceutiques.....	46
Tableau VI : résultats de l'enquête auprès des médecins immunologistes concernant les soins pharmaceutiques.....	52
Tableau VII : résultats de l'enquête auprès des médecins immunologistes concernant le périmètre des soins pharmaceutiques à mettre en place.....	53
Tableau VIII : caractéristiques des cohortes de patients suivis en immunologie.....	58
Tableau IX : incidence, en nombre de patients, par pathologie, sur les quatre premiers mois de l'année 2023.....	59
Tableau X : résultats de l'estimation du temps-pharmacien nécessaire pour la mise en place d'un entretien pharmaceutique par an chez les patients atteints d'une pathologie dysimmunitaire chronique, grâce à l'outil de modélisation.....	63
Tableau XI : résultats de l'estimation du temps-pharmacien nécessaire pour la mise en place d'un entretien pharmaceutique par an chez les patients sélectionnés.....	64
Tableau XII : résultats de l'estimation du temps-pharmacien nécessaire pour la mise en place de deux entretiens pharmaceutiques par an chez les patients sélectionnés.....	64
Tableau XIII : résultats de l'estimation du temps-pharmacien nécessaire pour la mise en place de deux entretiens pharmaceutiques par an chez les patients incidents.....	65

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : nombre de patients suivis depuis au moins 2021, par pathologie.....	55
Figure 2 : files actives de patients suivis en immunologie par pathologie dysimmunitaire chronique.....	57
Figure 3 : incidence sur l'année 2022 en nombre de patients et par pathologie.....	59
Figure 4 : nombre moyen d'admission par an, par patient selon le type (HDJ, hospitalisation conventionnelle et consultations) et par pathologie.....	61
Figure 5 : parcours de soin des patients atteints d'une pathologie dysimmunitaire chronique.....	62
Figure 6 : estimation du temps-pharmacien nécessaire pour l'ETP lupus (en rouge).....	66
Figure 7 : estimation du temps-pharmacien nécessaire pour l'ETP lupus et AJA (en bleu) chez les patients incidents.....	66

INTRODUCTION

Le rôle du pharmacien hospitalier a évolué de manière importante au cours des dernières années, en plaçant, de plus en plus, le patient au cœur de la pratique, les objectifs étant de sécuriser et d'optimiser leur prise en charge globale, grâce au développement, notamment de l'éducation thérapeutique et autres soins pharmaceutiques, en particulier pour les pathologies chroniques.

Les maladies rares sont devenues une des priorités de la politique de santé publique du fait de leur impact économique important et de la complexité de la prise en charge des patients, qui doit être pluri-professionnelle. Certaines pathologies dysimmunitaires chroniques font partie de ces maladies systémiques rares auxquelles les professionnels de santé exerçant en milieu hospitalier peuvent être confrontés, notamment dans les services de médecine interne et d'immunologie. Les patients atteints de ce type de pathologies peuvent avoir une prise en charge complexe, du fait de la chronicité de leur maladie, de la polymédication engendrée, des potentiels effets indésirables et autres problèmes liés aux traitements immunosuppresseurs et à la sévérité de la maladie, ce qui est susceptible d'altérer leur qualité de vie à terme. Il est donc nécessaire de s'intéresser, en tant que pharmacien hospitalier, à la prise en charge de ces patients et à la manière dont leur prise en soins pourrait être optimisée.

Afin de proposer des activités de pharmacie clinique, ou soins pharmaceutiques, permettant l'optimisation de la prise en charge des patients atteints de pathologies dysimmunitaires chroniques rares, il est d'abord nécessaire, dans un premier temps, d'effectuer une revue de la littérature afin de connaître les problèmes liés à la thérapeutique auxquels ces patients sont confrontés et de connaître les différentes activités de pharmacie clinique déjà mises en place dans les services d'immunologie clinique/médecine interne d'autres centres hospitaliers.

Il est également nécessaire de connaître les pathologies à cibler, les cohortes de patients, d'évaluer les besoins des patients ainsi que la faisabilité de la mise en œuvre de ces soins pharmaceutiques en estimant le temps pharmacien nécessaire ainsi que les recettes générées, ce qui est l'objet de cette étude, en excluant les patients atteints de pathologies rhumatologiques, neurologiques, dermatologiques et digestives pures.

PARTIE I : Soins pharmaceutiques développés pour des patients atteints de pathologies dysimmunitaires chroniques

1. Pharmacie clinique et soins pharmaceutiques

La **pharmacie clinique** est une discipline pharmaceutique apparue dans un premier temps en Amérique du Nord, plus précisément aux Etats-Unis et au Canada, notamment grâce aux travaux effectués par David Burkholder, Paul Parker et Charles Walton à l'Université de Kentucky dans les années 1960.¹ La définition découlant de ces premières approches correspond à l'« utilisation optimale du jugement et des connaissances pharmaceutiques et biomédicales du pharmacien dans le but d'améliorer l'efficacité, la sécurité, l'économie et la précision selon lesquelles les médicaments doivent être utilisés dans le traitement des patients ».²

La création de la société européenne de pharmacie clinique (ESCP) en 1979 lors du huitième symposium européen de pharmacie à Lyon décrit la pharmacie clinique comme étant la promotion de l'efficacité, de la sécurité et de la médico-économie de l'utilisation des produits de santé.³ Elle contribue à faire évoluer le métier de pharmacien hospitalier d'une activité centrée sur la délivrance et la préparation des produits de santé à une activité plus centrée sur le patient et impliquant davantage de proximité avec les prescripteurs et les soignants. Il s'agit d'une discipline comprenant également la gestion du risque sanitaire, la maîtrise des dépenses engendrées par les produits de santé, l'éducation thérapeutique des patients et la participation du pharmacien à l'élaboration de consensus thérapeutiques. La création de la société française de pharmacie clinique (SFPC) en 1984² marque la volonté des pharmaciens hospitaliers français de développer cette discipline. Néanmoins, la pharmacie clinique ne fut pas d'emblée reconnue institutionnellement ; il a fallu attendre 1988 afin d'obtenir une reconnaissance officielle de la discipline par le ministère des Universités, qui regroupait la pharmacie clinique et la pharmacocinétique thérapeutique et biotechnique.³ Plus récemment, l'ordonnance n° 2016-1729 du 15 décembre 2016 relative aux pharmacies à usage intérieur (PUI) a précisé les missions des PUI, qui incluent le fait de « mener toute action de pharmacie clinique, à savoir de contribuer à la sécurisation, à la pertinence et à l'efficience du recours aux produits de santé [...] et de concourir à la qualité des soins, en collaboration étroite avec les autres membres de

l'équipe de soins et le patient », reconnaissant ainsi les activités de pharmacie clinique au sein des PUI.⁴

Depuis, cette discipline pharmaceutique n'a cessé d'évoluer et elle est définie aujourd'hui par la SFPC comme étant une « discipline de santé centrée sur le patient dont l'exercice a pour objectif d'optimiser la thérapeutique à chaque étape du parcours de soin. Pour cela, les actes de pharmacie clinique contribuent à la sécurisation, la pertinence et l'efficience du recours aux produits de santé. Le pharmacien (ou un membre habilité de son équipe pharmaceutique) exerce en collaboration avec les autres professionnels impliqués, le patient et ses aidants. La pharmacie clinique contribue à la production des **soins pharmaceutiques** ». ⁵

Ces derniers sont définis, d'après la dernière version des bonnes pratiques de pharmacie clinique rédigées par la SFPC, comme étant « l'ensemble des attentions reçues par le patient, résultant de sa relation avec le pharmacien et son équipe. Ces attentions peuvent être préventives, curatives, palliatives et peuvent concerner les produits de santé et/ou les autres déterminants de santé du patient (contexte biomédical, psychologique et social). Ils sont prodigués en lien avec les autres professionnels de santé et, le cas échéant, avec les aidants du patient. L'objectif est d'améliorer la qualité de vie du patient. » ⁵

Les soins pharmaceutiques sont déclinés selon les activités citées ci-dessous :

- **L'analyse pharmaceutique**

D'après la SFPC, « l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance ou de la prescription [...] fait partie intégrante de l'acte de dispensation et permet la vérification des posologies, des doses, des durées de traitement, du mode et des rythmes d'administration, de l'absence de contre-indication, d'interactions et de redondances médicamenteuses. Elle peut s'inscrire dans la démarche d'**expertise pharmaceutique clinique** (définie ci-dessous), dans un objectif commun de détection d'éventuels problèmes liés à la thérapeutique, autorisant la délivrance de produits de santé. » ⁵ Il existe trois niveaux d'analyse pharmaceutique des prescriptions selon la SFPC ; le premier niveau correspond à la vérification des posologies et de l'absence de contre-indications et d'interactions médicamenteuses (revue de prescription).

Le deuxième niveau prend en compte les résultats de biologie médicale des patients, la mise en parallèle de ces caractéristiques biologiques permettant de proposer éventuellement des adaptations posologiques.

Le troisième niveau contient en plus des vérifications citées précédemment, une prise en compte des objectifs thérapeutique grâce à une validation des indications à la lumière des dernières recommandations des sociétés savantes et à une vérification que tous les symptômes

des patients soient pris en charge. Il prend également en compte la conciliation médicamenteuse, dont le principe est explicité ci-dessous, le monitoring thérapeutique, le contrôle de l'adhésion médicamenteuse, le conseil et l'éducation thérapeutique.³

- **L'expertise pharmaceutique clinique**

Il s'agit d'une « démarche d'évaluation structurée par le pharmacien, de la situation médico-pharmaceutique du patient et de ses besoins en termes de produits de santé, au regard des paramètres cliniques, biologiques et du contexte du patient. Elle contribue à sécuriser et optimiser la prise en soins du patient. Elle est le fil conducteur d'un ensemble d'étapes et de productions de l'équipe pharmaceutique. Elle peut se conclure par un **avis pharmaceutique**. » Ce dernier étant défini par la SFPC comme étant « la synthèse de l'expertise pharmaceutique clinique, permettant de répondre à une problématique liée à la thérapeutique ». ⁵ Elle peut également être sollicitée lors d'une question provenant d'un soignant, médecin ou IDE par exemple, quant à la prise en charge thérapeutique d'un patient.

Suite à l'analyse pharmaceutique et grâce à son expertise, le pharmacien peut proposer des **interventions pharmaceutiques** s'il détecte des **problèmes liés à la thérapeutique** ou des possibilités d'optimiser le traitement et la prise en charge du patient.

- **Problèmes liés à la thérapeutique (PLT)**

« Tout problème avéré ou potentiel en lien avec la thérapeutique pour un patient donné relevé lors de l'expertise pharmaceutique clinique et qui sera suivi par une intervention pharmaceutique. » ⁵

- **Intervention pharmaceutique (IP)**

« Toute proposition de modification de la thérapeutique initiée par le pharmacien en lien avec un/des produit(s) de santé. Elle comporte l'identification, la prévention et la résolution des PLT chez un patient donné. Chaque IP doit être tracée dans le dossier du patient et/ou sur la prescription. » ⁵

- **La conciliation des traitements médicamenteux**

« La conciliation des traitements médicamenteux est un processus formalisé qui prend en compte, lors d'une nouvelle prescription, tous les médicaments pris à et prendre par le patient. Elle associe le patient et repose sur le partage d'informations et sur une coordination

pluriprofessionnelle. L'usage a également consacré l'expression « conciliation médicamenteuse ».⁵

Elle peut être **rétroactive** ; dans ce cas elle est réalisée après la rédaction de la première ordonnance médicale à l'admission, ou **proactive** ; dans ce cas elle est réalisée avant la rédaction de la première ordonnance à l'admission.

- **Le bilan de médication (BM)**

Il est défini par la SFPC⁵ comme étant le « résultat d'une conciliation des traitements médicamenteux associée à une expertise pharmaceutique clinique. Il permet d'identifier les patients ou les situations à risque nécessitant un **plan pharmaceutique personnalisé**. »⁵

- **Le plan pharmaceutique personnalisé (PPP)**

« Le plan pharmaceutique personnalisé est un projet collaboratif de suivi thérapeutique individualisé incluant le patient et les professionnels de santé. Il peut être proposé à l'issue du bilan de médication, pour certains patients. Le PPP vise à définir, mettre en œuvre et évaluer des actions ciblant l'efficacité, la tolérance, l'adhésion médicamenteuse, tout au long du parcours de soins. »⁵

- **L'entretien pharmaceutique**

Il s'agit d'un « échange entre un ou des patient(s) et/ou un aidant et un pharmacien (ou un membre habilité de son équipe pharmaceutique) permettant de recueillir des informations et de renforcer les messages de conseil, de prévention et d'éducation. Un entretien pharmaceutique se décline selon les objectifs prédéfinis et adaptés au patient. L'entretien peut être mis en œuvre dans le cadre d'une conciliation des traitements médicamenteux d'entrée ou de sortie, d'une évaluation et/ou d'un renforcement de l'adhésion thérapeutique et d'une action éducative ciblée. Il peut être réalisé à différentes étapes du parcours du patient. Il peut être conduit dans le contexte d'une consultation pluridisciplinaire (exemple : consultation de primo-prescription de chimiothérapie orale). L'entretien peut être réalisé en présentiel ou en distanciel (exemple : téléconsultations pharmaceutiques). Un compte rendu de cet entretien doit être intégré au dossier médical du patient et transmis le cas échéant aux professionnels de santé associés aux soins du patient. »⁵

- **L'éducation thérapeutique du patient (ETP)**

Elle correspond, d'après la haute autorité de santé (HAS) à une transmission des connaissances dont les patients ont besoin afin de gérer leur vie quotidienne avec une pathologie chronique.⁶ Elle participe à optimiser la prise en charge des patients grâce à différentes activités aidant le patient à comprendre sa maladie et à mieux vivre avec. L'ETP peut être pluridisciplinaire, comprenant des interventions de l'équipe médicale (médecins, pharmaciens, infirmiers diplômés d'état (IDE), internes, externes...), et d'autres professionnels tels que les psychologues, diététiciens, professionnels du sport (activité physique adaptée).

Ces différents actes découlant des soins pharmaceutiques ont démontré leur efficacité dans la gestion des problèmes liés à la thérapeutique des patients, quelle que soit leur pathologie.

Il est intéressant de s'intéresser aux patients atteints de maladies dysimmunitaires chroniques, qui voient leur qualité de vie diminuer du fait de leur pathologie. Cette problématique est liée à la nature des pathologies concernées, dont les symptômes fréquents sont la fatigue, des douleurs articulaires, des possibles neuropathies, une sécheresse cutanée et des muqueuses, des aphtes...⁷ Ces symptômes peuvent être difficiles à vivre au quotidien, c'est pourquoi un accompagnement multidisciplinaire des patients est nécessaire. De plus, l'adhésion thérapeutique peut également être diminuée chez certains patients, du fait de la chronicité de leur pathologie et donc de la nécessité de prendre des médicaments à vie, mais également du fait de l'apparition d'éventuels effets indésirables des traitements pris au long cours.

Par conséquent, un focus sur les principaux médicaments utilisés pour traiter les pathologies auto-immunes systémiques et les problématiques liées à la thérapeutique des patients atteints de pathologies dysimmunitaires chroniques, en excluant les pathologies inflammatoires chroniques de l'intestin, neurologiques et dermatologiques isolées, de manière à cibler davantage les pathologies auto-immunes et systémiques rares, est présenté ci-dessous.

2. Problèmes liés à la thérapeutique et soins pharmaceutiques chez les patients souffrant de pathologies dysimmunitaires chroniques retrouvés dans la littérature

a) Traitements des pathologies dysimmunitaires chroniques (hors intestinales, dermatologiques, neurologiques)

Le tableau I ci-dessous regroupe les principaux traitements utilisés dans la prise en charge des pathologies dysimmunitaires chroniques.

Tableau I : description des médicaments fréquemment utilisés dans les pathologies dysimmunitaires chroniques (liste non exhaustive)

Médicament	Classe pharmacologique	Mécanisme d'action	Effets indésirables fréquents ou graves	Métabolisation
Hydroxychloroquine	Antipaludéen aminoquinoléine	Augmentation du pH intracellulaire conduisant à une diminution de la réponse contre les auto-antigènes	Troubles oculaires, éruptions cutanées, anorexie (fréquents)	Substrat du CYP2C8, le CYP3A4 et le CYP2D6
Méthotrexate	Antagoniste de l'acide folique	Inhibition compétitive de la dihydrofolate réductase donc inhibition de la synthèse de l'ADN	Cytopénies, alvéolite interstitielle, toxicité hépatique (fréquents), leuco-encéphalopathie (grave)	Métabolisé par CYP2E1 ⁸
Prednisone/ prednisolone	Glucocorticoïdes	Immunosuppresseurs à forte dose en contrôlant l'expression de multiples gènes de l'inflammation	Insomnie, hypokaliémie, syndrome Cushingoïde, atrophie musculaire et cutanée, hypertension artérielle, diabète cortico-induit, ostéoporose (fréquents)	Métabolisé par CYP3A4/5 et P-glycoprotéine
Cyclophosphamide	Anti-calcineurine	Inhibe la production d'interleukine 2 (cytokine pro-inflammatoire)	Leucopénie et autres cytopénies, hyperlipidémie, hypertension artérielle, céphalées, myalgies, néphrotoxicité (fréquents)	/
Azathioprine	Antimétabolite immunosuppresseur	Inhibition de la biosynthèse des acides nucléiques puriques	Infections, leucopénie, (fréquent), pancréatite (0,2-8%, grave), toxicité hépatique, alopecie, pneumopathie interstitielle réversible	/
Mycophénolate mofétil	Inhibiteur de la synthèse des bases puriques	Inhibition sélective, non compétitive et réversible de l'inosine monophosphate	Infections, tumeurs de la peau, hyperglycémie, hyperlipidémie, hypertension	/

		déshydrogénase donc inhibition de la synthèse <i>de novo</i> des nucléotides à base de guanine	artérielle, dyspepsies, douleurs abdominales, diarrhées (fréquents)	
Colchicine	Anti-inflammatoire anti-goutteux	Inhibe la formation des microtubules indispensable à la phagocytose	Diarrhées, (fréquent) hépatotoxicité, cytopénies	Métabolisé par CYP3A4 et P-glycoprotéine
Rituximab	Anticorps monoclonal	Inhibition de la production d'auto-anticorps par action anti-CD20	Infections, neutropénie, céphalées, arthralgies (fréquents), événements cardiovasculaires (grave)	/
Belimumab	Anticorps monoclonal	Inhibiteur de protéine BLYS (protéine soluble humaine activant LB)	Infections, leucopénie, migraine (fréquents) LEMP (grave)	/
Anifrolumab	Anticorps monoclonal	Inhibe la signalisation interféron de type I	Infections, réactions liées à la perfusion (fréquents)	/
Infliximab	Anticorps monoclonal	Diminution de l'inflammation par inhibition du TNF alpha	Infections, cytopénies, céphalées, hypo/hypertension (fréquents), lymphomes (grave)	/
Adalimumab	Anticorps monoclonal	Diminution de l'inflammation par inhibition du TNF alpha	Infections, cytopénies, cancer de la peau sauf mélanome, insuffisance rénale, céphalées (fréquents)	/
Etanercept	Protéine de fusion du récepteur p75 du TNF	Diminution de l'inflammation par inhibition du TNF alpha	Infections, céphalées, prurit (fréquents), mélanome, lymphomes (graves)	/
Tocilizumab	Anticorps monoclonal	Diminution de l'inflammation par inhibition de l'interleukine 6	Infections, cytopénies, hypercholestérolémie, céphalées, augmentation des enzymes hépatiques (fréquents)	/

*CYP = cytochromes P450

TNF = facteur de nécrose tumorale, LEMP = leucoencéphalopathie multifocale progressive

Source : base de données publique des médicaments⁹

b) Description de pathologies dysimmunitaires hors maladies inflammatoires de l'intestin, neurologiques et dermatologiques

- Les vascularites systémiques

Les vascularites sont des pathologies inflammatoires rares touchant la paroi des vaisseaux cérébraux et/ou médullaires, responsables de symptômes variables selon les vaisseaux atteints (douleurs articulaires et musculaires, atteinte du système nerveux, atteinte cardiaque...). La prévalence se situe entre 1 et 65 cas par an et par million d'habitant selon la vascularite.

Le tableau II ci-dessous regroupe les différents types de vascularites :

Tableau II : Classification des vascularites systémiques¹⁰

Vascularites des petits vaisseaux	- <u>Vascularites associées aux ANCA</u> (anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles) : - Polyangéite microscopique - Granulomatose avec polyangéite (GPA) = maladie de Wegener - Granulomatose éosinophilique avec polyangéite (EGPA) = syndrome de Churg-Strauss - <u>Vascularites à complexe immun</u> (vascularites à IgA...)
Vascularites des vaisseaux de moyen calibre	- Polyartérite noueuse - Maladie de Kawasaki
Vascularites des gros vaisseaux	- Maladie de Takayasu - Artérite à cellules géantes = maladie de Horton
Vascularites des vaisseaux à taille variable	- Maladie de Behçet - Syndrome de Cogan (syndrome cochléo-vestibulaire, kératite interstitielle non syphilitique)

Leur prise en charge médicamenteuse repose essentiellement sur les corticoïdes, mais les immunosuppresseurs conventionnels (méthotrexate, azathioprine, mycophénolate mofétil) font également partie de l'arsenal thérapeutique, tout comme les biothérapies (rituximab et tocilizumab).¹⁰

○ La maladie de Behçet

La maladie de Behçet est un type particulier de vascularite ; il s'agit d'une pathologie inflammatoire des vaisseaux touchant principalement les personnes originaires du bassin méditerranéen ou du Japon. La prévalence est de 0,002% en Europe.¹¹ Elle est caractérisée par la présence d'aphtes buccaux et/ou génitaux, plus ou moins une atteinte cutanée, articulaire, oculaire (uvéites) et du système nerveux. La prise en charge thérapeutique repose sur l'utilisation de la colchicine, en première intention et du cyclophosphamide, de l'azathioprine ou du mycophénolate mofétil en deuxième intention.¹²

- Les connectivites

Les connectivites sont des pathologies liées à une modification anatomopathologique du tissu conjonctif. Leur prévalence en France est d'environ 0,14%. Elles peuvent correspondre à un lupus érythémateux disséminé, une myopathie inflammatoire, une sclérodermie systémique ou un syndrome de Gougerot-Sjögren, ou peuvent être mixtes, également appelées dans ce cas syndrome de Sharp. Dans ce cas, des anticorps anti-ribonucléoprotéines sont susceptibles d'être détectés. La clinique est similaire aux pathologies citées ci-dessus et correspond le plus souvent à des myalgies, arthralgies, à un syndrome de Raynaud et des œdèmes des mains. Une atteinte pulmonaire est parfois détectée et peut s'étendre à l'ensemble du thorax. Le traitement repose sur l'utilisation des AINS pour les atteintes articulaires ou du méthotrexate plus ou moins une corticothérapie si les symptômes persistent. Des traitements spécifiques au syndrome de Raynaud et à l'hypertension artérielle pulmonaire peuvent être mis en place si nécessaire.^{10,13}

○ Le syndrome de Gougerot-Sjögren

Le syndrome de Gougerot-Sjögren est une pathologie auto-immune systémique causée par une infiltration lymphoïde des glandes exocrines, principalement les glandes salivaires et lacrymales, à l'origine d'un syndrome sec caractéristique, plus ou moins des atteintes viscérales.¹⁴ Des auto-anticorps spécifiques (antinucléaires dirigés contre les particules Ro/Sicca syndrome (SSA et SSB) et non spécifiques (facteur rhumatoïde), résultant d'une suractivation des lymphocytes B (LB) peuvent être retrouvés. Le *sex ratio*, en France, est de neuf femmes atteintes pour un homme et la prévalence se situe entre 0,1 et 0,4%.¹⁵

D'après la société nationale française de médecine interne (SNFMI), la prise en charge comprend les traitements symptomatiques, notamment les substituts lacrymaux sans conservateurs, les substituts salivaires et le chlorhydrate de pilocarpine. Les traitements immunosuppresseurs utilisés sont l'hydroxychloroquine, le méthotrexate, les corticoïdes sur courte durée, le cyclophosphamide, en seconde intention et l'azathioprine. Une biothérapie peut être proposée dans les cas sévères : le rituximab.

○ Le lupus érythémateux

Le lupus érythémateux systémique est une pathologie auto-immune évoluant par poussées et caractérisée par une atteinte de la peau (éruption cutanée typique en forme de « masque de loup », appelée « éruption malarique ») parfois accompagnée par une atteinte systémique (reins,

articulations, cœur, poumons, système nerveux central...). La prévalence en France est de 41 cas sur 100 000 habitants, soit 0,04%. La pathologie touche neuf fois sur dix une femme et une fois sur dix les hommes.

Le traitement des poussées comprend les corticoïdes et les anti-inflammatoires non stéroïdiens et le traitement de fond de première intention est l'hydroxychloroquine.¹⁶ En cas d'échec thérapeutique des premières lignes de traitement, des biothérapies telles que le rituximab, le bélimumab ou l'anifrolumab peuvent être mises en place.

○ **La sclérodermie systémique**

La sclérodermie est une maladie auto-immune rare dont le mécanisme implique les lymphocytes T CD4+ sécrétant des cytokines pro-fibrosantes (IL-4 et IL-13) et des lymphocytes B produisant des auto-anticorps. Les conséquences cliniques sont une fibrose cutanée dite limitée si elle est restreinte aux mains, coudes et aux genoux et diffuse si la fibrose est plus étendue (poumons, cœur, système digestif).¹⁷ 5 à 10% des patients développent une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) au cours de leur pathologie. Trois à huit femmes sont atteintes pour un homme. La prévalence française est de 0,001%.

Le traitement de fond repose sur le méthotrexate, le mycophénylate mofétil, et le cyclophosphamide, ainsi que les biothérapies ou la thérapie cellulaire (autogreffe de cellules souches hématopoïétiques) pour les formes plus sévères. Le traitement de l'HTAP comprend les inhibiteurs calciques (amlodipine, nifédipine), les antagonistes de l'endothéline (bosentan, ambrisentan), les inhibiteurs de phosphodiesterase de type cinq (sildénafil, tadalafil), un stimulateur de la guanylate cyclase soluble (riociguat) et les analogues de la prostacycline (iloprost).¹⁸

○ **Les myosites et polymyosites**

Les myosites correspondent à des myopathies inflammatoires idiopathiques chroniques avec atteinte du muscle squelettique strié. Il en existe quatre types : les dermatomyosites, responsables d'atteintes cutanées typiques, les myosites nécrosantes auto-immunes responsables d'atteintes musculaires, le syndrome de chevauchement, responsable de signes extra-musculaires et de signes cutanés et les myosites à inclusion responsables de faiblesses musculaires et retrouvées chez les patients âgés de plus de 45 ans. La prévalence est d'environ 0,014%.¹⁹

Le traitement consiste en une corticothérapie à forte dose pour induire la rémission, d'immunoglobulines polyvalentes par voie intraveineuse pour les formes sévères et des

immunomodulateurs (méthotrexate, azathioprine et mycophénolate mofétil en première ligne et le cyclophosphamide en seconde ligne de traitement). Le recours à la biothérapie est également possible si nécessaire, le rituximab étant préconisé dans ce cas.²⁰

○ **La sarcoïdose**

Il s'agit d'une pathologie inflammatoire chronique caractérisée par une organisation des cellules en granulomes, potentiellement au niveau de différents organes (poumons, ganglions, articulations, yeux, cœur, foie, reins...). La localisation est pulmonaire dans 90% des cas. Les principaux symptômes sont une toux persistante, un essoufflement et une douleur thoracique. Le diagnostic est effectué après mise en évidence des granulomes grâce à une biopsie.²¹

Le traitement médicamenteux est constitué des glucocorticoïdes en première intention, plus précisément la prednisolone. Les immunosuppresseurs comme le méthotrexate à faible dose hebdomadaire et l'azathioprine sont indiqués en deuxième intention ou en cas d'intolérance aux corticoïdes. Si une atteinte neurologique est présente, le cyclophosphamide est indiqué. En cas d'atteinte sévère et réfractaire aux autres traitements, l'infliximab peut être utilisé.²²

- **Le syndrome des antiphospholipides (SAPL)**

Le SAPL est caractérisé par la présence d'anticorps antiphospholipides (anticardiolipines, anti- β_2 glycoprotéine 1, ou un anticoagulant circulant) ayant pour conséquence des thromboses multiples chez les patients, avec un risque augmenté de complications obstétricales chez la femme enceinte. La prévalence est de 0,5%.²³ Le traitement repose sur l'anticoagulation par antivitamines K, qui est la seule classe d'anticoagulants indiquée dans cette pathologie, relayé par une héparine à bas poids moléculaire chez les femmes enceintes, plus ou moins un antiagrégant plaquettaire (acide acétylsalicylique) selon les cas. L'hydroxychloroquine est également prescrite dans certains cas pour lesquels une anticoagulation n'est pas suffisante.^{10,24}

c) Problématiques liées à la thérapeutique des patients atteints de pathologies dysimmunitaires chroniques

La prise en charge médicamenteuse des patients atteints de pathologies dysimmunitaires chroniques comprend des immunosuppresseurs, immunomodulateurs et/ou biothérapies. Ces patients sont donc susceptibles de développer des comorbidités liées d'une part à leur maladie et d'autre part à leurs traitements. Cette revue de littérature décrit les problématiques liées aux traitements immunosuppresseurs retrouvées chez les patients atteints

de pathologies dysimmunitaires, hormis les pathologies inflammatoires digestives. Les études citées sont classées selon le type d'IP d'après la classification de la SFPC (*cf* tableau III).

Tableau III : Synthèse des interventions pharmaceutiques ou problèmes liés à la thérapeutique retrouvés dans la littérature chez les patients atteints de pathologies dysimmunitaires chroniques (liste exhaustive)

Type de PLT	Indications non traitées ou médicament non indiqué	Adaptation posologique nécessaire	Interaction médicamenteuse (IM)	Adhésion médicamenteuse
Ma <i>et al</i>, 2019²⁵	14,5% : choix de traitement non adapté 9% : indications non traitées 4% : médicament non indiqué	4% des PLT	34% IM avec le méthotrexate	11% des PLT
Drent <i>et al</i>, 2022²⁶	-	-	Hydroxychloroquine → allongement de l'intervalle QT	-
Chang <i>et al</i>, 2021²⁷	31% des PLT : médicament non indiqué	31% : surdosage/sous-dosage	-	-
Lippert <i>et al</i>, 2022²⁸	-	-	IM avec phytothérapie	-
Fontaine <i>et al</i>, 2023²⁹	40,5% : traitement non adapté 3% : indication non traitée	32% : surdosage/sous-dosage	-	67% des PLT
Flipon <i>et al</i>, 2010³⁰	51% : indication non traitée 32% : absence de prophylaxie	17% : surdosage/sous-dosage en méthotrexate	-	-
Sah <i>et al</i>, 2021³¹	12% : indication non traitée 17% : médicament non indiqué	-	-	-

PLT = problèmes/problématiques liées à la thérapeutique, IM = interaction médicamenteuse

Une étude menée par Shu Ning Ma et son équipe en Malaisie en 2019²⁵ décrit les problématiques liées à la thérapeutique (PLT) dans une cohorte de 200 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, dont 10% avaient également un syndrome de Gougerot-Sjögren. Parmi les 200 patients, 66,5% (n=133) étaient traités par méthotrexate, 35,5% (n=71) par de la

sulfasalazine, 29% (n=58) par de l'hydroxychloroquine et 12% (n=24) par du léflunomide. 80% (n=160) d'entre eux étaient également traités par un corticoïde : de la prednisolone et 28,5% (n=57) avaient recours à des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). 289 PLT ont été retrouvées chez ces patients, avec une moyenne d'1,5 PLT par patient et au moins 157 patients (78,5%) avaient au moins une PLT.

Les PLT correspondaient dans 38,8% des cas aux effets indésirables des traitements immunosuppresseurs : pancytopénies, leucopénies, neutropénies, thrombopénies, troubles digestifs (diarrhées, nausées et vomissements, douleurs abdominales), élévation des enzymes hépatiques voire hépatites, pneumonies. 58% des patients traités par méthotrexate ont subi des effets indésirables.

33,6% des PLT correspondaient à des interactions médicamenteuses, dont la majeure partie mettaient en jeu le méthotrexate. Ce dernier avait une interaction un inhibiteur de la pompe à protons dans 38% des cas, avec un AINS dans 35% des cas, avec de l'acide acétylsalicylique dans 13% des cas et avec de l'amoxicilline dans 12% des cas.

14,5% des PLT correspondaient à une erreur dans le choix de traitement avec prescription de médicaments jugés inappropriés chez 4,2% des patients (diphénhydramine, ticlopidine, amitriptyline, nifédipine) et une absence de traitement pour indications valides chez 8,7% des patients.

7,6% des PLT correspondaient à des problèmes liés à la prise du médicament immunosuppresseur, avec une non-adhésion détectée chez 22 patients.

3,8% des PLT correspondaient à une dose ou posologie inadéquate, notamment des surdosages détectés chez huit patients. Ils concernaient différents médicaments, dont la simvastatine, la ranitidine, le cotrimoxazole et l'hydroxychloroquine.

L'étude montre également que les comorbidités telles que l'hypertension artérielle, l'ostéoarthrite, les dyslipidémies, le diabète et la dépression, qui peuvent être secondaires aux maladies auto-immunes, augmentent le risque d'apparition de PLT, tout comme la polymédication et une durée longue de traitement. Les patients très comorbides et polymédiqués seraient donc des patients à prioriser lors de l'offre de soins pharmaceutiques.

Dans l'étude précédente, les PLT les plus fréquemment retrouvées sont les effets indésirables, qui sont également retrouvés dans d'autres études, notamment dans celle du Dr. Drent et son équipe²⁶ portant sur les problèmes liés aux médicaments utilisés dans la sarcoïdose, pathologie inflammatoire chronique touchant principalement les poumons mais également d'autres organes (foie, reins, cœur, yeux, médiastin...). Les médicaments utilisés en première intention

dans cette pathologie sont les **glucocorticoïdes**, dont les principaux effets indésirables cités dans cette étude sont la prise de poids et l'augmentation de l'appétit, entraînant une augmentation du risque d'apparition de diabète, d'apnée du sommeil, d'asthénie et une augmentation du risque cardiovasculaire. Un syndrome de Cushing iatrogène est également constaté chez les patients pour lesquels des hautes doses de corticoïdes sont administrées. Les nombreux effets indésirables potentiels des corticoïdes rendent intéressants un accompagnement et une prise en charge multidisciplinaire des patients, avec l'intervention d'un(e) diététicien(ne) afin d'adapter l'alimentation des patients et d'ainsi prévenir ou retarder l'apparition des effets indésirables type prise de poids. L'intervention d'un pharmacien afin d'améliorer la gestion du traitement au quotidien et des effets indésirables est également proposé.

Les traitements de seconde ligne correspondent au méthotrexate, l'hydroxychloroquine et l'azathioprine. Les problèmes liés au méthotrexate et à l'azathioprine sont similaires et comprennent une toxicité pulmonaire, des troubles gastro-intestinaux, une hépatotoxicité et une toxicité pancréatique (de manière plus importante pour l'azathioprine), une asthénie, des troubles neuropsychiatriques, l'hématotoxicité... Ces effets secondaires sont parfois difficilement dissociables des symptômes de la maladie, d'où la nécessité d'une analyse approfondie afin de détecter de manière précoce ces effets indésirables et proposer une solution pour traiter ceux pour lesquels une thérapeutique, médicamenteuse ou non, peut être proposée, comme les antispasmodiques ou les antidiarrhéiques utilisés dans le but de traiter certains troubles gastro-intestinaux.

Le principal effet secondaire retrouvé lié à l'hydroxychloroquine est la toxicité pulmonaire pouvant être aggravée par un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD). De nombreuses interactions médicamenteuses ont été détectées, notamment avec certains bêta-bloquants comme le métoprolol ; cette interaction résulte d'une compétition sur le cytochrome P450 2D6, les deux médicaments étant métabolisés par ce dernier. Il existe également des interactions avec les médicaments allongeant l'intervalle QT, ce qui a pour conséquence des potentielles comorbidités cardiaques telles que des arythmies. Il est donc important d'effectuer une analyse pharmaceutique complète afin de détecter la présence de ces potentielles interactions médicamenteuses cliniquement pertinentes pour les patients.

Les traitements de troisième ou dernière ligne correspondent aux agents biologiques, dont le plus souvent prescrit est l'infliximab. Ce type de traitements est généralement bien toléré mais nécessite une bonne connaissance des modalités d'administration du traitement de la part du

patient, notamment concernant l'auto-administration du médicament, d'où l'importance de l'éducation thérapeutique.

D'autres études mettent en évidence des effets indésirables, ainsi que d'autres PLT, chez des patients atteints de pathologies inflammatoires chroniques. C'est le cas de deux études menées par le Dr. Sah et son équipe. La première étude est prospective et interventionnelle ; il s'agit d'un recueil de PLT enregistrés de Juin 2019 à Juin 2021 chez des patients atteints de pathologies inflammatoires chroniques³¹. 860 patients âgés de plus de 16 ans ont été inclus dans l'étude. La majorité des patients étaient atteints de polyarthrite rhumatoïde (61,3%, n=528), 21,8% (n=188) étaient atteints de lupus érythémateux disséminé, 11,6% (n=100) étaient atteints de vascularites et 5,1% (n=44) de psoriasis. Le nombre moyen de prescriptions était de 9,25 médicaments par patient et le nombre moyen de PLT était de 1,69 par patient, ce qui est similaire à la valeur retrouvée dans l'étude de Shu Ning Ma *et al* (1,5) citée ci-dessus²⁵. 1297 PLT ont été retrouvées dans cette étude, chez 88,9% des patients inclus (n=765). Les PLT détectées ont donné lieu à des interventions pharmaceutiques, qui ont été acceptées à 93,6%. Ces problèmes concernaient majoritairement les indications des médicaments (42,1%, n=560), mais également les interactions médicamenteuses. Ils regroupaient aussi des problèmes liés aux patients eux-mêmes (35,2%, n=468) avec des cas de mésusage et de défaut d'adhésion, et des problèmes liés aux prescriptions (22,7%, n=302), avec plus précisément des problèmes concernant les durées de traitement. Des interventions pharmaceutiques ont été réalisées pour des problèmes de posologie. De manière plus précise, les natures de PLT retrouvées étaient les suivantes :

- Inefficacité de la thérapeutique/effet obtenu non optimal : 24,3%
- Absence de traitement pour une indication valide : 11,9%
- Traitement prescrit sans indication valide : 16,9%
- Mauvaise tolérance du traitement : 38,3%
- Optimisation économique nécessaire : 8,3%

Les PLT les plus fréquemment retrouvées sont donc liées à la sécurité du traitement et à la présence d'effets indésirables détectés ou prévisibles.

La seconde étude du Dr. Sah est prospective et observationnelle.³² Il s'agit d'une analyse des PLT dans une cohorte de 127 patients lupiques. Une moyenne de dix prescriptions par patient et total de 228 PLT ont été retrouvées. Une intervention pharmaceutique a été réalisée suite à chaque PLT retrouvée et ont été acceptées à 97,3%, ce qui a permis la résolution de 94,2%

d'entre elles. Les problèmes les plus récurrents étaient ceux liés à la prise du traitement (24,5%). Cette étude montre que la présence d'un pharmacien afin de résoudre les PLT permet d'optimiser la prise en charge des patients atteints de lupus systémique en diminuant les PLT, l'impact économique et en améliorant l'efficacité clinique des médicaments grâce à un meilleur suivi.

L'étude du Dr. Flipon et son équipe, réalisée au sein de l'hôpital Cochin de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (AP-HP) montre également la diversité des interventions pharmaceutiques pouvant être proposées suite à l'analyse pharmaceutique de l'intégralité des ordonnances des patients suivis dans le service de rhumatologie.³⁰ Cette étude a été menée sur une cohorte de 303 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ou de spondylarthrite ankylosante. 65 interventions pharmaceutiques ont été formulées aux médecins, dont 67,7% (n=44) correspondaient à une proposition d'ajout de traitement, dans le but de traiter une indication (ajout d'un anti-inflammatoire (n=16) ou d'autres classes de médicaments (n=17)) ou de prévenir la toxicité d'un autre médicament (supplémentation par acide folique chez les patients traités par méthotrexate (n=21)). 16,9% (n=11) des interventions correspondaient à une proposition d'adaptation posologique du méthotrexate.

Cette étude montre comment le pharmacien clinicien optimise et sécurise la prise en charge médicamenteuse des patients atteints de RIC donc des patients traités par immunosuppresseurs de manière générale.

Une étude rétrospective du Dr. Fontaine et son équipe du Havre, menée entre Octobre 2016 et Février 2017, correspond au bilan des interventions pharmaceutiques (IP) découlant de l'analyse pharmaceutique effectuée lors de neuf entretiens pharmaceutiques avec des patients hospitalisés dans les services de rhumatologie et traités par biothérapie.²⁹ 37 interventions ont été réalisées avec un taux d'acceptation de 67,6% (n=25). Parmi ces dernières, dix IP ont permis un allègement du traitement du patient.

12 IP (48%) correspondaient à des propositions d'adaptation posologique, cinq IP (20%) concernaient un arrêt de traitement, quatre IP (16%) correspondaient à une surveillance biologique renforcée, trois IP (12%) à un conseil au patient, une IP (4%) à une indication non traitée. Un problème d'adhésion médicamenteuse a été détecté chez 66,7% des patients.

Une équipe de chercheurs de Virginie aux Etats-Unis a mené une étude rétrospective en 2021 portant sur l'analyse des prescriptions entre Janvier 2014 et Décembre 2016 de patients atteints

de pathologies inflammatoires chroniques.²⁷ Les prescriptions de 272 patients ont été recueillies et 131 PLT ont été détectées. 36% (n=98) des patients étaient concernés par ces PLT. 31% de ces derniers correspondaient à des erreurs de prescription (posologie erronée, interactions médicamenteuses, indication non justifiée), 24% correspondaient à un défaut d'adhésion thérapeutique, 22% étaient liés à la prise du médicament (mésusage, mauvais moment de prise du médicament) et 18% correspondaient à la survenue d'effets indésirables. Cette étude a également montré que les patients qui étaient le plus souvent confrontés à des PLT manquaient plus souvent leurs rendez-vous de suivis médicaux que les autres, ce qui montre qu'une absence de suivi pharmaceutique et la non-résolution des problèmes liés aux médicaments est susceptible d'entraîner une diminution de la qualité de suivi médical des patients, ainsi qu'une diminution de l'adhésion thérapeutique pouvant conduire à une non-adhésion, donc à un échec thérapeutique et à une recrudescence ou aggravation des symptômes.

L'adhésion médicamenteuse² peut être mesurée de manière clinique, en interrogeant le patient, ou par le suivi de l'efficacité clinique, par la comparaison du taux de délivrance théorique et observé et en calculant le nombre de prises restantes. Elle peut également être évaluée de manière biologique, en dosant les concentrations sanguines ou urinaires en certains médicaments³³, comme cela est fréquemment effectué pour l'hydroxychloroquine par exemple. Il est important pour les patients d'avoir un bon niveau d'adhésion médicamenteuse afin d'obtenir la réponse thérapeutique optimale et d'améliorer leur qualité de vie. Néanmoins, l'adhésion n'est parfois pas optimale chez les patients atteints de pathologies chroniques nécessitant une prise de médicaments quotidienne et ininterrompue, ce qui aboutit à une augmentation des symptômes liés à la maladie et engendre des coûts non négligeables. Ce problème est abordé dans l'étude de T. van Mierlo et son équipe, qui ont étudié les facteurs de risque à l'origine d'un défaut d'adhésion chez des patients atteints de 29 pathologies inflammatoires chroniques différentes, grâce à une revue de littérature comportant 27 études publiées entre 1990 et 2012.³⁴ Le facteur de risque le plus souvent retrouvé est un manque de compréhension des patients par rapport à leurs médicaments (retrouvé chez 44% des patients). Les autres facteurs de risque retrouvés sont la survenue d'effets indésirables (41%), l'âge (37%), les modalités de prise des médicaments (33%) et une impression d'inefficacité des traitements (33%).

Tout comme les études menées par les Dr. Chang²⁷ et Ma²⁵, citées ci-dessus, d'autres études ont mis en évidence des problèmes d'interactions médicamenteuses chez les patients atteints

de pathologies dysimmunitaires, dont celle menée en Allemagne par A. Lippert et B. Renner.²⁸ Il s'agit d'une revue de littérature concernant les interactions entre les médicaments immunosuppresseurs et les produits de phytothérapie. Chez les patients atteints de pathologies chroniques, la place occupée par les médecines complémentaires n'a cessé d'augmenter au cours des dernières années, ce qui peut être expliqué par la volonté des patients de se sentir acteurs de leur prise en charge et d'avoir recours à des produits de santé qu'ils considèrent comme étant moins nocifs et moins pourvoyeurs d'effets indésirables que les médicaments immunosuppresseurs. Dans cette revue, une proportion entre 15 et 45% des patients atteints de pathologies dysimmunitaires chroniques ayant recours à la phytothérapie est retrouvée. Cependant, la phytothérapie peut dans certains cas interagir avec certains immunosuppresseurs, notamment par interaction avec les cytochromes et la glycoprotéine P, qui sont nécessaires respectivement à la métabolisation et au transport de nombreux médicaments et peuvent être à l'origine d'effets indésirables, qui sont susceptibles de s'ajouter à ceux causés par certaines thérapeutiques.

Cette revue de littérature met en évidence plusieurs niveaux de risque d'interactions avec les différentes plantes utilisées en phytothérapie. Les principales plantes considérées comme ayant un faible risque d'interactions avec les médicaments sont les suivantes :

- La boswellie (*Boswellia serrata*) est utilisée principalement pour ses vertus anti-inflammatoires. Elle aurait un effet inhibiteur non spécifique des cytochromes P450, ainsi les patients traités par ciclosporine et tacrolimus, qui sont deux molécules métabolisées par le cytochrome P450 3A4, devraient tenir compte de ce risque et éviter d'en consommer. Il existerait également un risque de majoration du risque hémorragique pour les patients traités par antivitamines K.
- La camomille sauvage (*Matricaria recutita*), utilisée pour ses propriétés analgésiques et anti-inflammatoires, serait à l'origine d'une inhibition mineure du cytochrome P450 3A4, d'où une possible interaction avec la ciclosporine. De plus, la base de données Hédrine® (Thériaque®) répertorie des cas d'élévations de la ciclosporinémie chez trois patients. Il existerait également un risque mineur d'inhibition du cytochrome P450 1A2 (aucun effet signalé sur l'Homme).³⁵

Les plantes suivantes auraient un risque modéré d'interactions :

- Le gingembre, utilisé contre les rhumatismes et comme immunostimulant, serait inhibiteur modéré des cytochromes P450 3A4 et 2C9, ce qui entraîne la nécessité d'être vigilant chez les patients traités par tacrolimus ou ciclosporine.

- Le psyllium est utilisé dans les troubles intestinaux et peut diminuer l'absorption des médicaments, vitamines et minéraux. Il est donc déconseillé surtout lors d'un traitement par une molécule à marge thérapeutique étroite.

Les plantes suivantes ont un risque élevé d'interactions :

- Le millepertuis (*Hypericum perforatum*) est utilisé pour traiter les états dépressifs mineurs et transitoires et est connu comme étant un inducteur puissant des cytochromes P450 3A4 et de la glycoprotéine P. La revue met également en évidence une induction des cytochromes 2C9 et 2C19. Ainsi, son utilisation est contre indiquée lors de traitements par ciclosporine, tacrolimus et tofacitinib.
- Les tanins du thé vert sont inhibiteurs des *organic anion transporter polypeptides* (OATP) 1A2, 1B3, 2B1 et possiblement du cytochrome 3A4. Ainsi, il interagirait avec le methotrexate, le léflunomide, l'azathioprine, la ciclosporine et le tacrolimus.
- Le chanvre (*Cannabis sativa*), utilisé contre les rhumatismes, contient des phytocannabinoïdes comme le cannabidiol, qui inhibe les cytochromes 2B6, 2C9, 2D6 et de manière moins importante 1A2, 2C149 et 3A4, à des doses supérieures ou égales à 20 mg/kg/jour et interagit ainsi avec la ciclosporine et le tacrolimus.
- L'échinacée (*Echinacea purpurea*) est utilisée comme stimulant du système immunitaire et inhiberait potentiellement le cytochrome 3A4³⁶. Ainsi, elle pourrait diminuer les effets du methotrexate, du léflunomide, de l'azathioprine, de certaines biothérapies, des inhibiteurs de JAK, de la ciclosporine, du tacrolimus et des corticoïdes.

D'autres plantes auraient également un risque de majorer les effets indésirables de certains immunosuppresseurs, comme l'aloë vera, parfois utilisé contre la constipation et pouvant être responsable d'une hépatotoxicité à des doses supérieures à 420-500 mg ou le ginseng, plante adaptogène, qui est susceptible d'induire une diminution de la glycémie. Ainsi, une administration concomitante à la chloroquine ou à l'hydroxychloroquine augmente les risques d'hypoglycémies par addition des effets indésirables potentiels de ces différents principes actifs.

De nombreuses plantes interagissent avec les médicaments utilisés dans les pathologies inflammatoires, il est donc intéressant pour les pharmaciens de recenser de manière exhaustive tous les traitements des patients y compris ceux de phytothérapie, notamment lors de la

conciliation médicamenteuse, afin de pouvoir détecter précocement les éventuelles interactions.

d) Soins pharmaceutiques réalisés pour les patients atteints de pathologies dysimmunitaires chroniques

Le tableau IV ci-dessous regroupe les différents soins pharmaceutiques réalisés pour les patients atteints de pathologies dysimmunitaires chroniques.

Tableau IV : Synthèse des soins pharmaceutiques pour les patients atteints de pathologies dysimmunitaires chroniques

Etudes	Type de soin pharmaceutique	Pathologie(s) concernée(s)	Description – rôle du pharmacien
Belo-Kibabu <i>et al</i> , 2022 ³⁷ Levivien <i>et al</i> , 2022 ³⁸ Flipon <i>et al</i> , 2010 ³⁰ (hôpital Cochin/APHP)	Entretien pharmaceutique	Rhumatismes inflammatoires chroniques (RIC)	Entretiens axés sur l'éducation du patient, l'adhésion thérapeutique, la réalisation de BM, AP
Hiremath <i>et al</i> , 2022 ³⁹ (Inde)		Psoriasis/rhumatismes psoriasiques	Entretiens axés sur l'éducation thérapeutique
Demesnay <i>et al</i> , 2023 ⁴⁰ (CH de Colmar)		RIC	Gestion des EI, gestion de la fatigue, auto-médication et médecines complémentaires
Fontaine <i>et al</i> , 2023 ²⁹ (CH du Havre)		RIC/service de rhumatologie	Entretiens pré-initiation de biothérapie : éducation + BM + AP
Herrador, 2010 ⁷ (CHU de Bordeaux)		Maladies auto-immunes (lupus systémique, sclérodermie, PTI, anémies hémolytiques...)	Séance individuelle : gestion des EI, organisation de la prise des médicaments, physiopathologie de la maladie

Simonin <i>et al</i> , 2022 ⁴¹ (CHU de Lille)	Psoriasis/rhumatismes psoriasiques	Sensibilisation au bon usage des médicaments, lien ville-hôpital
Grangé <i>et al</i> , 2011 ⁴² (hôpital Bichat- Claude- Bernard/APHP)	Patients traités par corticoïdes	Séances individuelles sur le bon usage des corticoïdes et gestion des EI, avec remise d'un plan de prise, fiche d'information et calendrier de suivi de prises
	ETP	
Gutermann <i>et al</i> , 2016 ⁴³ (hôpital Cochin/APHP)	RIC	Jeu éducatif sur les traitements de fond et de crise, l'hygiène de vie, le bien-être
Mettler <i>et al</i> , 2020 ⁴⁴ (Marseille)	PTI	Prévention des saignements, reconnaître signes annonciateurs, gestion du traitement au quotidien

PTI = purpura thrombopénique idiopathique, ETP = éducation thérapeutique du patient, EI = effet(s) indésirable(s), RIC = rhumatismes inflammatoires chroniques, BM = bilan de médication, AP = analyse pharmaceutique, CH(U) = centre hospitalier(/hospitalo-universitaire).

- Entretiens pharmaceutiques

Des entretiens pharmaceutiques ont été mis en place dans certains centres hospitaliers afin d'améliorer la prise en charge des patients lors de leur parcours de soin. C'est le cas de l'équipe pharmaceutique de l'hôpital Cochin de l'AP-HP, qui a mis en place un entretien pharmaceutique au sein d'une consultation multidisciplinaire afin d'améliorer la compréhension des traitements des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ou de spondylarthrites, ainsi que leur adhésion au traitement. Lors d'un bilan à un an effectué par le Dr. Belo-Kibabu et son équipe,³⁷ comprenant 285 patients (47,4% de la cohorte de patients souffrant de RIC), le niveau de connaissance des patients a été mesuré comme étant modéré, avec un score Biosecure moyen de 69,6/100. Le score Biosecure est un outil élaboré par la société française de rhumatologie, composé de plusieurs questions et mises en situations dans le but d'évaluer les connaissances de patients souffrant de RIC sur leur pathologie et leurs traitements.

88,5% des patients vus lors des entretiens (n = 261) ont été classés comme étant « hautement adhérents » et 73% des patients (n = 57) étaient d'accord pour un changement thérapeutique

vers un biosimilaire. Ces résultats montrent qu'un entretien pharmaceutique permet d'obtenir une adhésion thérapeutique et un taux de switch vers les biosimilaires satisfaisants chez un nombre important de patients^{36,37}.

Une troisième étude concernant les entretiens pharmaceutiques mis en place au sein de l'hôpital Cochin montre que la présence d'un pharmacien clinicien sécurise la prise en charge des patients en diminuant les risques liés aux traitements, notamment grâce à des propositions d'adaptations posologiques, d'ajouts de traitements correcteurs comme l'acide folique 24 à 48 heures après une administration de méthotrexate par exemple.³⁰ Cette étude décrit davantage le contenu des entretiens ; les sujets abordés sont la durée de la maladie, la satisfaction du patient par rapport à son traitement actuel, une évaluation de l'adhésion thérapeutique, ainsi que le suivi de l'intégralité de la prise en charge thérapeutique, avec réalisation d'un bilan de médication ainsi qu'une analyse pharmaceutique de tous les traitements en cours. Les interventions pharmaceutiques découlant de cette analyse sont tracées dans le dossier du patient et toute modification dans sa prise en charge est réalisée en concertation entre médecin et pharmacien. Les résultats de l'étude réalisée en 2010, concernant les interventions pharmaceutiques effectuées chez les patients concernés sont mentionnés ci-dessus, dans la partie a) traitant les PLT. Les patients étaient globalement satisfaits des entretiens pharmaceutiques.

D'autres équipes pharmaceutiques ont mis en place des entretiens pharmaceutiques faisant partie de consultations pluridisciplinaires afin d'optimiser la prise en charge des patients. C'est le cas pour la pharmacie du centre hospitalier de Colmar, qui participe à un programme de consultations pluridisciplinaires pour les patients atteints de RIC et éligibles à de l'activité physique adaptée (APA). Un bilan de médication est réalisé lors de l'entretien pharmaceutique, ainsi que des soins éducatifs. Les autres consultations du programme sont effectuées par un(e) IDE, qui prend les constantes des patients et calcule leur indice de masse corporelle, par un médecin rhumatologue ou rééducateur qui vérifie la non contre-indication à la participation des patients au programme d'activité physique adaptée et enfin par un éducateur physique qui organise un programme d'APA personnalisé aux patients. Une étude menée par K. Demesnay montre que les entretiens pharmaceutiques ont permis de diminuer l'anxiété des patients en discutant de la place occupée par le médicament dans leur prise en charge thérapeutique potentialisée par l'APA. Elles permettent également de confirmer au médecin l'adhésion ou non du patient au(x) traitement(s).⁴⁰

Sur 22 entretiens étudiés, les points les plus fréquemment abordés par les patients sont la méfiance par rapport aux médicaments allopathiques (54%), l'anxiété générée par la prise d'un traitement au long terme (36%), les effets indésirables (45%), la fatigue chronique (23%), l'automédication et les médecines complémentaires (50%). Ces résultats sont intéressants afin de déterminer les différents points à aborder lors d'entretiens pharmaceutiques.

La participation d'un pharmacien aux consultations pluridisciplinaires a permis une facturation d'un forfait groupe homogène de séjour (GHS) « plein », ce qui résulte en une recette de 650€ par patient.

Des entretiens pharmaceutiques ont également été mis en place chez les patients traités par biothérapie au sein des services de rhumatologie du centre hospitalier du Havre. Il s'agit d'entretiens effectués avant l'initiation d'une biothérapie, ciblant les patients polymédiqués en priorité. Cet entretien contient un bilan médicamenteux complété d'une analyse pharmaceutique ; l'entretien nécessite donc un temps-pharmacien total de deux heures en moyenne.²⁹

D'autres services de pharmacie hospitalière en dehors de la France ont mis des entretiens pharmaceutiques en place pour les patients souffrant d'une maladie auto-immune. L'équipe indienne du Dr. Hiremath en est un exemple avec la mise en place d'entretiens pharmaceutiques portant sur l'amélioration des connaissances médicamenteuses des patients atteints d'une maladie auto-immune au sein du service de dermatologie. Une étude randomisée et contrôlée effectuée sur une cohorte 68 patients atteints de psoriasis et âgés entre 18 et 65 ans montre que ces entretiens améliorent significativement l'adhésion des patients.³⁹

- ETP

Certaines pharmacies ont mis en place, aidé à mettre en place ou alors ont développé des entretiens ou ateliers pharmaceutiques dans le cadre de programmes d'ETP.

Une des premières équipes à avoir intégré des pharmaciens à leur programme d'ETP est celle de Bordeaux. Le programme a été développé pour les patients adultes atteints d'une maladie auto-immune chronique, ainsi qu'à leur entourage, et est disponible sur deux sites du centre hospitalo-universitaire (CHU) de Bordeaux.⁷ Les principaux objectifs du programme est l'amélioration de la qualité de vie des patients et l'amélioration de leur gestion de leur

pathologie et leur(s) traitement(s) au quotidien. De manière plus précise, les objectifs sont l'acquisition de compétences sur leur(s) pathologie(s) et leur(s) traitement(s) pour les patients, la prévention (vaccination...), le renforcement de l'estime de soi, l'amélioration du parcours de soin et l'amélioration de la collaboration entre les différents intervenants et services. L'équipe pharmaceutique a construit ce programme d'ETP à partir d'une étude du protocole national de diagnostic et de soins des pathologies retrouvées, à savoir le lupus érythémateux disséminé, la sclérodermie systémique, le syndrome de Gougerot-Sjögren, la polyarthrite rhumatoïde, le purpura thrombopénique idiopathique, les anémies hémolytiques, le syndrome d'Evans et les vascularites systémiques de l'adulte. Les thèmes pouvant être abordés lors des séances individuelles sont les suivants : l'apprentissage des gestes d'auto-injection par voie sous-cutanée si le patient est traité par médicament ou biothérapie injectable avec un.e IDE, l'alimentation avec un.e diététicien.ne, la gestion des effets indésirables ainsi que la réorganisation de la prise de médicaments avec un.e pharmacien.ne et les mécanismes de la pathologie concernée avec un médecin ou pharmacien.

Un programme d'ETP a été mis en place pour les patients atteints de lupus érythémateux disséminé au sein du groupe hospitalier de la Pitié-Salpêtrière à Paris.⁴⁵ L'ETP a lieu dans le service de médecine interne et les six thèmes suivants sont abordés lors des séances :

- « Qu'est-ce que le lupus systémique ? »
- « Poussées dans le lupus systémique »
- « Traitements du lupus systémique » contenant un point sur les effets indésirables des traitements et la conduite à tenir en cas d'apparition de ces effets secondaires.
- « Alimentation et activité physique » avec un point sur les règles hygiéno-diététiques à respecter surtout en cas de traitement par corticothérapie.
- « Vivre avec un lupus systémique »
- « Grossesse au cours du lupus systémique ».

Le CHU de Lille a également mis en place un programme d'ETP dans lequel interviennent deux pharmaciens (un pharmacien hospitalier et un pharmacien officinal) depuis septembre 2015. Il s'agit d'éducation thérapeutique pour les patients souffrant de psoriasis, dont l'objectif pour les pharmaciens, est de sensibiliser les patients au bon usage des médicaments et d'assurer le lien ville-hôpital.⁴¹

La pharmacie de l'hôpital Bichat-Claude-Bernard de l'AP-HP a contribué à la mise en place d'un programme d'ETP destiné aux patients hospitalisés dans le service de médecine interne, atteints d'une pathologie auto-immune traitée par corticoïdes.⁴² Les glucocorticoïdes représentent une classe pharmaceutique à risque élevé de défaut d'adhésion du fait, en majeure partie, des nombreux effets indésirables connus des patients, comme mentionné dans l'étude de Drent *et al*²⁶ citée ci-dessus dans la revue de PLT retrouvées dans la littérature.

Les objectifs retenus sont de rendre les patients plus autonomes dans la prise en charge de leur maladie et dans la prise du traitement, ainsi que de motiver les patients dans le but d'améliorer leur adhésion. Les patients éligibles à l'ETP sont ceux souffrant d'une pathologie auto-immune et sous corticothérapie *per os* avec une dose supérieure ou égale à 7,5 mg d'équivalent prednisone par jour pendant une durée d'au moins trois mois. Le médecin a pour but de faire comprendre au patient la nécessité et le principe du traitement par corticoïde, ainsi que la compréhension du suivi biologique et clinique du traitement. Le pharmacien a pour but de faire connaître au patient les principes du bon usage du médicament, les modalités de prise des corticoïdes, à l'aide d'un plan de prise donné au patient, de faire connaître la conduite à tenir en cas d'oubli de prise, de vomissement(s), de rupture de traitement (perte de l'ordonnance par exemple), de voyage, de sensibiliser le patient aux interactions médicamenteuses et enfin d'apprendre au patient à reconnaître et savoir gérer les effets indésirables non graves, ainsi que de savoir repérer les signes d'alerte. La diététicienne est chargée d'expliquer aux patients les règles hygiéno-diététiques, particulièrement importantes lors d'un traitement par corticoïdes.

Il existe également un programme d'ETP pour les patients atteints de purpura thrombopénique idiopathique (PTI) à Marseille, dont les objectifs sont de prévenir les saignements graves et d'apprendre aux patients à reconnaître les signes annonciateurs d'un saignement ainsi que la conduite à tenir.⁴⁴ Chaque séance d'ETP est ciblée sur les besoins du patient, définis lors d'une première étape correspondant à un bilan éducatif partagé. Les séances sont donc organisées selon différents thèmes en fonction des patients, en allant de la physio-pathologie de la maladie, l'auto-surveillance clinique et biologique des patients ainsi que les conduites à tenir face à des situations à risque, jusqu'à la gestion du quotidien avec cette pathologie et ses traitements. Un livret éducatif intitulé « le PTI en 100 questions » et contenant les informations nécessaires afin d'améliorer leur prise en charge est donné aux patients.

Pour les rhumatismes inflammatoires chroniques (RIC), plusieurs programmes d'ETP ont également été organisés sur le territoire français, notamment à l'AP-HP, plus précisément au

sein de l'hôpital Cochin. Ainsi, afin de rendre leurs séances d'ETP plus ludiques et intéressantes pour les patients atteints de RIC, l'équipe pharmaceutique du Dr. Gutermann a créé un jeu éducatif permettant d'aborder différents thèmes autour de la prise en charge thérapeutique des patients.⁴³

Le jeu définitif correspond à un quizz destiné à dix personnes au maximum, sur dix thèmes différents : les traitements symptomatiques, les traitements de fond, les biothérapies, les soins associés, la conduite à tenir en cas de problème, l'hygiène de vie, vivre avec sa maladie, les aspects socio-professionnels, le bien-être et la qualité de vie des patients

e) Soins pharmaceutiques proposés aux patients atteints de maladies dysimmunitaires chroniques aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (HUS)

Les soins pharmaceutiques déjà mis en place dans notre établissement au sein des différents services accueillant des patients souffrant de pathologies dysimmunitaires, ciblent pour le moment principalement les patients pris en charge en rhumatologie. Les services concernés sont répartis sur deux sites différents au sein de notre CHU et il s'agit des services d'immunologie clinique, de médecine interne, situés sur un des deux sites, ainsi que le service de médecine interne-rhumatologie-nutrition-endocrino-diabétologie (MIRNED), accueillant principalement les patients atteints de RIC (unité de rhumatologie), situé sur l'autre site du CHU.

Tous les services concernés bénéficient *a minima* d'une analyse pharmaceutique bihebdomadaire réalisée par l'interne en pharmacie du secteur ou par le pharmacien afin de sécuriser la délivrance des médicaments.

L'activité de conciliation médicamenteuse a été mise en place au sein de la PUI pour les différents services accueillant des patients atteints de maladies inflammatoires chroniques :

- Le service d'immunologie clinique, avec une conciliation médicamenteuse réalisée « à la demande » des médecins, du pharmacien ou de l'interne en pharmacie, par les externes en pharmacie du service, et pour les patients considérés comme étant les plus à risque d'erreur médicamenteuse : patients âgés et polymédiqués, c'est-à-dire prenant plus de cinq médicaments différents, molécules particulières comme les médicaments à haut risque (anticoagulants administrés par voie orale,

méthotrexate et autres immunosuppresseurs, digoxine...). Un bilan de médication est ensuite réalisé par l'interne en pharmacie ou le pharmacien pour le moment uniquement à l'admission des patients.

- Le service de rhumatologie avec un bilan de médication réalisé à l'admission des patients, et à leur sortie également, uniquement pour certains patients : ceux ayant eu de nombreuses modifications de leurs traitements ou ceux pour lesquels un traitement particulier a été introduit (biothérapies, certains immunosuppresseurs). Les patients concernés sont en majorité ceux souffrant de polyarthrite rhumatoïde, de lupus érythémateux disséminé et du syndrome de Gougerot-Sjögren.

Des programmes d'ETP sont également actifs au sein du service de rhumatologie principalement :

- Le programme « RHIN-MAI » destiné aux patients atteints d'une de ces deux maladies auto-immunes : le lupus systémique ou la sclérodermie. Les intervenants sont le médecin rhumatologue, le pharmacien, un kinésithérapeute, un chirurgien-dentiste, un.e ergothérapeute, un.e IDE, un.e aide-soignant.e, un.e assistant.e sociale, un.e diététicien et un.e psychologue. Ces intervenants participent également aux autres programmes d'ETP cités ci-dessous. Les différents ateliers proposés sont intitulés « trucs et astuces » avec l'ergothérapeute, « métro, boulot, perso » avec l'assistante sociale, « on passe à table » avec le diététicien, « je me connais, je me soigne » avec le médecin et/ou le pharmacien, « et si on en parlait » avec le psychologue et « bouger c'est la santé » en présence du kinésithérapeute.

A. Schlencker et son équipe ont réfléchi à l'organisation du parcours de soin des patients lupiques⁴⁶ et ont proposé une optimisation de ce parcours pour une meilleure prise en charge et un meilleur suivi des patients (**annexe 1**).

- Un programme destiné aux patients souffrant de RIC, dont la fréquence a été déterminée à une journée par mois, puis adaptée selon les besoins des patients. Plusieurs séances collectives sont animées par le pharmacien : la séance « mises en situations », « traitements de fond ».
- Un programme destiné aux patients atteint du syndrome de Gougerot-Sjögren a également été créé. Les thèmes abordés lors des séances collectives et/ou individuelles sont les traitements des patients, leur maladie, la sécheresse (cutanée, muqueuse...), la diététique, la prévention et les soins dentaires, la gynécologie et sexologie, le vécu et le partage.

Un programme d'ETP est proposé aux patients atteints de pathologies dysimmunitaires appelés « adolescents et jeunes adultes » (AJA) et est organisé par deux médecins du service d'immunologie clinique. Il s'agit de patients âgés de 18 à 30 ans et/ou passant d'une prise en charge en hôpital de jour (HDJ) de pédiatrie à l'HDJ pour adultes, cette période de transition pouvant être difficile à vivre. Les séances d'ETP font intervenir différents professionnels :

- Séance d'introduction en présence d'un médecin afin que les patients puissent faire connaissance les uns avec les autres, présenter leur pathologie et en discuter.
- Atelier de diététique, en présence de la diététicienne du service et d'un médecin.
- Atelier psychologie, en présence du psychologue uniquement. Il s'agit d'un atelier durant lequel les patients peuvent discuter de leur vécu par rapport à leur maladie et aborder des problématiques plus intimes.
- Atelier d'activité physique adaptée, guidée par un éducateur physique spécialisé. Une activité physique adaptée aux problématiques des patients est choisie (exemple : yoga) et les patients bénéficient d'une séance avec l'éducateur, dont ils peuvent discuter par la suite (bénéfices, limites par rapport aux problématiques de certains patients, ex : douleurs articulaires et/ou musculaires).

Des entretiens pharmaceutiques ciblés sont également proposés au sein de notre établissement, dans le service de MIRONED. Il s'agit d'entretiens individuels pour les patients suivis principalement en HDJ et pour lesquels un relai de leur traitement administré par voie intraveineuse vers une administration par voie sous-cutanée est proposé (bélimumab (BENLYSTA®) et anti-TNF-alpha comme l'infliximab). Il est indispensable d'apprendre aux patients l'auto-injection de leur traitement, et cela est réalisé par un.e IDE ou la pharmacienne du service. Les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et de spondylarthrites sont les plus concernés par ce type d'entretiens.

Des entretiens motivationnels sont également proposés, à la demande des médecins, aux patients présentant des défauts d'adhésion et réfractaires aux traitements.

Le parcours de soin proposé par la pharmacienne du service de rhumatologie diffère pour les patients hospitalisés par rapport aux patients en ambulatoire. Les patients hospitalisés bénéficient d'une conciliation médicamenteuse à l'entrée, d'une analyse pharmaceutique des traitements prescrits, d'un entretien pharmaceutique si nécessaire (initiation d'une biothérapie,

initiation de méthotrexate, adhérence) et d'un bilan médicamenteux à la sortie pour certains patients. Les patients en ambulatoire peuvent bénéficier de séances d'ETP RHIN-RIC ou RHIN-MAI, d'un entretien pharmaceutique en HDJ ou en consultation (initiation d'une biothérapie ou relais d'un traitement par voie sous-cutanée).

Pour conclure cette première partie, la revue de littérature montre que le bilan de médication reste indispensable afin de détecter les PLT et de formuler des IP pour les problèmes liés aux indications (absence d'indication valide pour un traitement, absence de traitement pour une indication valide), les interactions médicamenteuses et les contre-indications.

La présence d'effets indésirables liés aux médicaments a également été détectée dans plusieurs études, d'où la nécessité d'aborder cette problématique avec les patients, notamment lors d'entretiens pharmaceutiques ou d'ateliers ou séances inclus dans des programmes d'ETP, comme cela est déjà le cas dans différents centres hospitaliers.

Les problèmes d'adhésion ont également été mis en évidence dans cette revue de littérature, justifiant la mise en place dans la littérature d'entretiens pharmaceutiques visant à renforcer l'adhésion médicamenteuse ou d'entretiens motivationnels afin d'améliorer l'adhésion des patients. Certains groupes de patients ont été évalués comme étant plus à risque (effets indésirables, adhésion...) ; il s'agit des patients polymédiqués ou présentant des comorbidités, des patients très âgés ou très jeunes, notamment à la transition adolescent-jeune adulte. Il est donc intéressant de cibler en priorité ces groupes de patients pour les soins pharmaceutiques.

Au sein de notre établissement, divers soins pharmaceutiques sont proposés pour les patients atteints de pathologies dysimmunitaires chroniques, mais ils sont destinés en grande majorité aux patients suivis au sein du service de MIRNED et atteints de RIC. Le seul programme d'ETP destinés aux patients atteints de maladies dysimmunitaires au sens large n'inclut pour l'instant pas d'atelier pharmaceutique guidé par un pharmacien. Il serait donc intéressant de développer davantage de soins pharmaceutiques en immunologie pour les patients présentant une pathologie dysimmunitaire autre que les RIC, d'autant plus que le nombre d'études concernant les soins pharmaceutiques mis en place dans le cadre de pathologies dysimmunitaires rares est limité.

Dans cet objectif, une évaluation des besoins en soins pharmaceutiques et une modélisation de l'activité de soins pharmaceutiques en fonction des cohortes de patients atteints de pathologies dysimmunitaires a été menée.

PARTIE II :

Identification des besoins en soins pharmaceutiques des patients atteints de pathologies dysimmunitaires chroniques

1) Introduction

Les pathologies dysimmunitaires chroniques peuvent toucher un ou plusieurs organes avec différents niveaux de sévérité, qui nécessitent un traitement immunosuppresseur ou immunomodulateur, qui est à adapter en fonction des poussées de la maladie.

La prise de ces traitements et les pathologies sont susceptibles d'engendrer des comorbidités qui peuvent altérer la qualité de vie des patients. De plus, il s'agit de pathologies susceptibles de toucher plusieurs organes ; les patients sont donc suivis par des médecins de différentes spécialités médicales (immunologue, néphrologue, dermatologue, médecin(s) spécialiste(s) libéral/libéraux, médecin traitant...), ce qui complique leurs parcours de soins. Il est important que ces patients aient une prise en charge multidisciplinaire, impliquant les médecins hospitaliers et les médecins spécialistes de ville, le médecin traitant, les IDE, un.e psychologue afin que les patients puissent mieux vivre avec leur pathologie, un.e diététicien.ne, les pharmaciens hospitaliers et officinaux, avec une bonne coordination entre les différents professionnels de santé, afin d'optimiser au maximum leur prise en charge.

La revue de bibliographie de la première partie de cette thèse met en évidence que l'apparition d'effets indésirables des traitements immunosuppresseurs est un problème récurrent (Ma *et al*²⁵, Drent *et al*²⁶, Sah *et al*³², Chang *et al*²⁷) et que le pharmacien peut avoir un rôle dans la détection et la prise en charge de ces effets indésirables, en proposant l'ajout de thérapeutiques correctrices (exemple : ajout d'un anti-diarrhéique si apparition de diarrhées), l'arrêt de certains traitements ou en optimisant les modalités d'administration des traitements. Les propositions d'ajout ou d'arrêt de traitements ont d'ailleurs été retrouvées comme intervention pharmaceutique dans plusieurs études (Sah *et al*³¹, Flipon *et al*³⁰, Fontaine *et al*³⁰). Des interactions médicamenteuses étaient également fréquemment retrouvées dans la littérature (Ma *et al*²⁵, Drent *et al*²⁶, Lippert *et al*²⁸), ainsi que des problèmes d'adhésion aux traitements médicamenteux (Ma *et al*²⁵, Fontaine *et al*²⁹).

Ces interventions pharmaceutiques sont issues des activités de soins pharmaceutiques mis en place dans d'autres centres hospitaliers et contribuent à optimiser la prise en charge des patients.

Afin de développer des soins pharmaceutiques en immunologie, une étude préalable est nécessaire, dans le but de déterminer dans un premier temps les besoins et les attentes des médecins immunologues, ainsi que la faisabilité de cette mise en place. Cette dernière sera modélisée au cours de ce travail en déterminant les ressources humaines nécessaires, c'est-à-dire le type et le temps de personnel pharmaceutique nécessaire afin de mener les soins pharmaceutiques.

Les modalités de financement des soins pharmaceutiques sont différentes en fonction du type d'activité et de séances réalisées.

Selon l'instruction DGOS/R1/DSS/1A/2020/52 du 10 septembre 2020, pour une séance en hospitalisation de jour, deux types de tarifications existent ; ce sont les prises en charge d'hospitalisation « sans nuitée ». Les prises en charge mobilisant au moins trois interventions coordonnées par un professionnel de santé différent (par exemple : médecin, IDE et pharmacien) correspondent à une facturation en groupe homogène de séjour (GHS) dit « intermédiaire », d'une valeur brute de 352,93€. Les prises en charge mobilisant au moins quatre professionnels de santé différents correspondent à une facturation en GHS dit « plein », d'une valeur brute de 708,70€. ⁴⁷ Il s'agit de prises en charge privilégiées pour les interventions collectives nécessaires pour les bilans complexes de pathologies chroniques et rares faisant intervenir plusieurs professionnels de santé.

Les soins pharmaceutiques seuls ne génèrent actuellement pas une rémunération, mais ont été codifiés en 2023, et pourront dans le futur être financés, y compris en dehors d'un forfait HDJ. ⁴⁷ En effet, dans le but de mieux déterminer le volume des activités de pharmacie clinique et d'évaluer la charge de travail associée ainsi que le coût de ces activités, l'Observatoire des médicaments, dispositifs médicaux et innovations thérapeutiques Provence-Alpes-Côte d'Azur et le comité technique « traçabilité des actions de pharmacie clinique en service de soins » ont harmonisé la nomenclature de la pharmacie clinique ainsi que les règles de codage. Les « unités d'œuvres (UO) de pharmacie » ont été créées en 2021 afin d'objectiver et de quantifier les activités de pharmacie clinique. Deux types d'actes ont été identifiés : les actes isolés comme les entretiens pharmaceutiques par exemple et les procédures, qui correspondent à un ensemble d'actes isolés, comme le PPP par exemple. Si un acte est réalisé dans le cadre d'une procédure, alors ce dernier ne peut pas être codé seul (par exemple : si des entretiens pharmaceutiques sont

réalisés dans le cadre d’une procédure de BM ou de PPP, alors il ne peut pas être codé seul de manière supplémentaire).⁴⁸ Le tableau V ci-dessous regroupe les différents soins pharmaceutiques proposés pour les patients atteints d’une pathologie dysimmunitaire chronique ainsi que les pondérations UO associées.

Tableau V : pondérations UO en fonction des différents soins pharmaceutiques ⁴⁷

Activité	Pondération UO
Analyse pharmaceutique	6,8
Interventions pharmaceutiques	9,4
BM d’entrée	373,5
PPP initial	373,5
PPP de suivi	198,6
Entretien pharmaceutique de compréhension du traitement/primoprescription	174,9
Entretien pharmaceutique adhésion médicamenteuse	174,9
Entretien pharmaceutique thérapies complémentaires	174,9
Entretien pharmaceutique auto-médication	174,9
Entretien pharmaceutique évaluation des compétences et autonomie des patients	174,9
Entretien pharmaceutique dans le cadre de l’ETP	233,2

2) Contexte

La population étudiée comporte les patients atteints de pathologies dysimmunitaires (déficits immunitaires et pathologies auto-inflammatoires) suivis dans le service d’immunologie clinique de notre CHU. Le personnel médical de ce service est constitué de sept médecins spécialistes en immunologie, de cinq internes en médecine, d’une équipe d’IDE et d’aides-soignants et d’un pharmacien hospitalier avec un interne en pharmacie et un externe en pharmacie. Les services d’immunologie clinique et de rhumatologie constituent le centre national de référence des maladies auto-immunes et systémiques rares de Strasbourg. Il s’agit d’un centre de référence national dans la filière de santé pour maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares (FAI²R).

Actuellement, les soins pharmaceutiques mis en place dans ce service sont l'analyse pharmaceutique bihebdomadaire des prescriptions informatisées et des bilans médicamenteux à l'admission des patients. La déprescription des inhibiteurs de la pompe à protons accompagnée d'un entretien avec le patient est également proposée pour les patients éligibles, avec l'accord des médecins, et est réalisée par l'interne en pharmacie en binôme avec un externe en pharmacie.

3) Objectifs

Les objectifs de ce travail sont les suivants :

- Identifier les besoins des médecins immunologistes en soins pharmaceutiques pour les patients atteints de pathologies dysimmunitaires (non rhumatologiques, digestives, neurologiques et dermatologiques pures).
- Identifier les pathologies concernées ainsi que la cohorte de patients suivis en immunologie.
- Déterminer la prévalence et l'incidence de chaque pathologie dans la cohorte.
- Identifier les caractéristiques de la cohorte de patients : âge médian, âge médian au diagnostic, délai moyen entre les premiers symptômes et le diagnostic et durées de suivi.
- Identification des différents parcours de soins (hospitalisation conventionnelle, hospitalisation de jour ou consultation).
- Modéliser les parcours patients pour certaines pathologies.
- Modéliser les soins pharmaceutiques proposés à cette cohorte.

4) Matériel et méthode

1. Description de l'étude

Il s'agit d'une étude descriptive non interventionnelle et monocentrique, qui a été déclarée au comité d'éthique et au référent du règlement général sur la protection des données (RGPD).

2. Choix de l'échantillon

Seuls les patients suivis dans le cadre du centre national de référence des maladies auto-immunes et systémiques rares (CRMR) de Strasbourg, donc au sein du service d'immunologie clinique du Nouvel Hôpital Civil ainsi que quelques patients suivis dans le service de rhumatologie de l'hôpital de Hautepierre ont été inclus, ce qui exclue les patients suivis en rhumatologie pour des pathologies rhumatismales, les patients souffrant d'une pathologie auto-immune type maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) suivis en hépato-gastro-entérologie, les patients suivis en dermatologie pour des pathologies cutanées seules et les patients suivis en neurologie.

3. Identification des besoins en soins pharmaceutiques par des médecins

Afin de déterminer les besoins et attentes des médecins en soins pharmaceutiques à mettre en place pour les patients qu'ils suivent, un questionnaire a été élaboré dans le but de mener un entretien semi-dirigé (**annexe 2**).

4. Identification des pathologies et des cohortes de patients

a. Inclusion des patients

Les patients inclus dans l'étude sont les patients adultes, âgés de 18 ans au moins, atteints de pathologies auto-immunes et systémiques rares suivis au niveau du CRMR (immunologie et rhumatologie) en consultation, hospitalisation et/ou en HDJ. Les patients qui n'ont pas eu de rendez-vous de suivi ou qui n'ont pas été hospitalisés depuis 2021 ont été exclus de l'étude car considérés comme perdus de vue, afin d'estimer la file active de patients.

b. Extraction de données

Les pathologies les plus fréquemment retrouvées dans le service d'immunologie clinique ainsi que leurs caractéristiques ont été déterminées à partir d'une extraction de la base de données de la banque nationale de données des maladies rares (BNDMR). Cette extraction a été possible grâce à l'application « BaMaRa », qui a été mise à disposition par l'AP-HP pour les professionnels de santé des centres de références et des centres de compétences en maladies rares, de manière à ce qu'ils puissent exploiter les données concernant les patients atteints de maladies rares en autonomie.⁴⁹

c. Méthode de recueil de données

L'extraction de données de la base BaMaRa a été réalisée par l'attachée de recherche clinique du service d'immunologie. Elle inclue les patients atteints de pathologies dysimmunitaires chroniques admis dans le service d'immunologie clinique, en consultation ou en HDJ de janvier 2021 à avril 2023. Le recueil démarre à partir de 2021 car il s'agit du moment à partir duquel BaMaRa a été mis en place au sein de notre établissement.

Le recueil de données a été restitué sous forme de tableau Excel® et les données recueillies sont les suivantes :

- Numéro d'identification des patients (base de données anonymisée)
- Pathologie diagnostiquée
- Date de naissance des patients
- Date du diagnostic de la pathologie
- Date des premiers symptômes
- Date de l'hospitalisation/séance d'HDJ/consultation pour chaque admission
- Type de séjour (hospitalisation/séance d'HDJ/consultation).

Les patients prévalents sont les patients vus en 2021 et revus en 2022 ou 2023. Les patients incidents sont les patients nouvellement diagnostiqués en 2022 ou en 2023 (jusqu'en avril 2023). Les données analysées sont : l'âge moyen des patients par pathologie, l'âge moyen au diagnostic par pathologie, le délai moyen entre les premiers symptômes et le diagnostic par pathologie, la durée de suivi moyenne de suivi par pathologie en calculant la différence entre l'âge actuel et l'âge au diagnostic, la proportion d'admissions selon le type de séjour.

5. Modélisation des parcours patients et estimation des ressources nécessaires

Les parcours patients sont proposés grâce aux résultats des questionnaires destinés aux médecins et aux résultats de l'analyse des caractéristiques de la cohorte de patients issus de BaMaRa.

Les modélisations des soins pharmaceutiques ont été calculées à l'aide d'un outil élaboré par le groupe « Pharaon » en oncologie, qui est un groupe de travail composé de pharmaciens, et avec l'aide du laboratoire Pfizer® pour réfléchir à la mobilisation de ressources nécessaires aux soins pharmaceutiques dans le domaine de l'oncologie. Cet outil a été créé dans le but

d'être dynamique ; il a donc pu être facilement adapté à l'immunologie dans le cadre de cette étude, afin d'estimer les ressources nécessaires à la mise en œuvre de soins pharmaceutiques au sein du service d'immunologie clinique. Il correspond à un tableur dont seulement certaines cases sont modifiables.

Le tableau est composé de plusieurs onglets :

- L'onglet « paramétrage » permet de renseigner les données afin de faire fonctionner l'outil et de l'adapter aux différentes structures hospitalières. Il est ainsi possible de faire notamment varier le nombre d'entretiens pharmaceutiques réalisés par an, le pourcentage de prise en charge par forfait dit intermédiaire (par défaut : 33% car la participation du pharmacien est comprise parmi trois intervenants) et par forfait dit plein (par défaut : 25% car la participation du pharmacien est comprise parmi quatre intervenants) et la durée moyenne d'un entretien pharmaceutique.

Il est également possible de modifier les paramètres concernant les séances d'ETP : le nombre de patients vus simultanément lors d'une séance, le nombre de séances proposées par an, le temps-pharmacien mobilisé en moyenne une séance d'ETP et la proportion de séances gérées par un pharmacien hospitalier titulaire, un pharmacien assistant ou un interne en pharmacie.

- Les onglets de type « consultations » permettent d'obtenir les résultats à partir de trois données d'entrées différentes :
 - La « Consultation par équivalent temps plein pharmacien » permet d'obtenir le nombre de patients qui peuvent bénéficier d'un ou plusieurs entretien(s) pharmaceutique(s) par an, selon les autres données choisies, ainsi que le chiffre d'affaires net généré par l'équipe pharmaceutique, à partir d'un temps pharmacien global défini affectable à cette activité en équivalent temps plein.
 - La « Consultation par nombre de patients » permet d'obtenir le temps pharmacien global affectable à l'activité en équivalent(s) temps plein ainsi que le chiffre d'affaires net généré par l'équipe pharmaceutique, selon le nombre de patients constituant la file active.
 - La « Consultation par budget » permet d'obtenir le temps pharmacien global affectable à l'activité, en équivalent temps-plein, ainsi que le nombre de patients pouvant bénéficier d'un ou plusieurs entretien(s) pharmaceutique(s) par an, à partir d'un budget prédéfini.

- L'onglet dédié à l'ETP regroupe les trois données d'entrée sur un seul tableau.

L'entrée « **consultation par nombre de patients** » sera systématiquement choisie dans le cadre de cette étude afin d'estimer les chiffres d'affaires nets générés par les soins pharmaceutiques ainsi que le temps-pharmacien nécessaire en équivalent temps-plein.

Les paramètres fixes ont été déterminés de la manière suivante :

- Les estimations ont été réalisées en prenant comme intervenant, pour les entretiens pharmaceutiques comme pour l'ETP, un pharmacien hospitalier titulaire (pharmacien niveau de salaire 1) car les pathologies concernées sont rares et complexes et leur prise en charge pharmaceutique nécessite donc une expertise dans le domaine de l'immunologie.
- Les durées des entretiens ont été fixées à 60 minutes, soit une heure, suite aux discussions avec les médecins et à l'estimation effectuée : 15 minutes pour la réalisation du BM, 30 minutes pour l'échange avec le patient et 15 minutes de compte rendu et de coordination hôpital-ville. Il s'agit d'une durée d'entretien plus courte que les entretiens pharmaceutiques en oncologie car les patients sont globalement plus jeunes et moins comorbides que les patients pris en charge en oncologie. Pour les mêmes raisons, le nombre de PLT a été fixé à 1,5, au lieu de 3 en oncologie, au vu des données issues de la littérature. Les deuxièmes entretiens et les entretiens dans le but d'évaluer l'adhésion des patients pourront être plus courts et durer 30 minutes.
- Le nombre d'entretiens pharmaceutiques a été fixé suite aux résultats du questionnaire destiné aux médecins ; il varie d'un à deux entretien(s) par an.
- La part de valorisation des interventions ambulatoires coordonnées (IAC) revenant à la pharmacie a été fixée à 33% pour les IAC à trois interventions et 25% pour les IAC à quatre interventions, du fait du nombre d'intervenants.
- La proportion des entretiens pharmaceutiques totaux valorisés en IAC est de 75% et a été calculé grâce à la figure 4, en déterminant la proportion de séances d'HDJ par rapport à celle des hospitalisations conventionnelles. La proportion des entretiens pharmaceutiques totaux non valorisés (patients vus en hospitalisation conventionnelle) choisie est donc de 25%.

- Sur 100% d'IAC, le paramétrage choisi est de 50% des IAC réalisées à trois interventions et 50% des IAC réalisées à quatre interventions.
- La proportion d'ETP géré par un pharmacien titulaire a été fixé à 100%.
- Le nombre de patients vus simultanément a été fixé à huit patients au maximum.
- Le nombre de séances comptées pour un patient a été estimé à quatre par an.
- Le temps-pharmacien nécessaire pour une séance d'ETP a été estimé à 3,5 heures.

Les paramètres pouvant varier sont le nombre d'entretiens pharmaceutiques par an et par patient et le nombre de patients éligibles à l'entretien selon la cohorte choisie.

5) Résultats

1. Identification des besoins en soins pharmaceutiques par des médecins

a. Objectifs des soins pharmaceutiques

La totalité des médecins du service d'immunologie (n=7) a pu répondre au questionnaire lors d'entretiens individuels.

Le tableau VI ci-dessous regroupe les réponses obtenues, concernant les problèmes liés à la thérapeutique qui seraient à cibler lors d'un entretien pharmaceutique avec le patient, lors des entretiens semi-dirigés avec les médecins, avec le taux de réponses positives pour chaque item. Les médecins avaient la possibilité de discuter de thèmes non abordés par le questionnaire.

Tableau VI : résultats de l'enquête auprès des médecins immunologistes concernant les soins pharmaceutiques

Problèmes liés à la thérapeutique à aborder pendant l'entretien pharmaceutique	Item	Nombre de réponses positives
Information au patient	Maladie, mode d'action des traitements, bon usage des médicaments Evaluation de la compréhension des informations données par les médecins	N=4/7

	Vie quotidienne : modalités de prise des traitements, gestion des oublis Point vaccination et prévention, voyages...	
Analyse pharmaceutique	Analyse des ordonnances avec détection d'interactions médicamenteuses Déprescription (inhibiteurs de la pompe à protons, benzodiazépine...) Bilan médicamenteux	N=7/7
Gestion des effets indésirables des traitements	Evaluation de la capacité des patients à gérer les effets indésirables et les situations à risque	N=7/7
Evaluation de l'adhésion médicamenteuse des patients	Evaluation du nombre de dispensations (comparaison nombre théorique/nombre observé de dispensations)	N=7/7
Coordination ville-hôpital	Réalisation d'un suivi par les pharmaciens d'officine et un retour d'informations Partager les mêmes informations qu'à l'hôpital	N=7/7

b. Périmètre des soins pharmaceutiques identifiés

La question du périmètre des soins pharmaceutiques à mettre en place a été posée à chaque médecin afin de pouvoir cibler les patients qui bénéficieraient de ces soins, c'est-à-dire les patients pour lesquels ces soins seraient le plus nécessaire. Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau VII ci-dessous.

Tableau VII : résultats de l'enquête auprès des médecins immunologistes concernant le périmètre des soins pharmaceutiques à mettre en place

Périmètre	Détail
Pathologie(s) à cibler	- Lupus systémique (n=6/7) - Sclérodermie (n=4/7) - Déficits immunitaires (n=3/7) - Vascularites systémiques (n=2/7) - SAPL (n=1/7) - Cytopénies auto-immunes (n=1/7) - Fièvres méditerranéennes (n=1/7) - Connectivites (n=1/7) - Syndrome de Gougerot-Sjögren (n=1/7)

Profil des patients à cibler	- Patients jeunes : adolescents et jeunes adultes (n=5/7) - Patients âgés et/ou comorbides (n=2/7) - Patients ayant un état psychologique altéré (n=2/7)
Thérapeutique	- Corticoïdes (n=5/7) - Immunosuppresseurs (n=5/7) - Autres traitements à risque/à marge thérapeutique étroite : anticoagulants, colchicine... (n=5/7) - Biothérapies (n=4/7)
Fréquence	- Après la première consultation avec le médecin (n=7/7) - Après chaque changement de thérapeutique (n=2/7) - A une fréquence définie (n=3/7) 1x/An (n=1/7) 1x/mois (n=2/7) - A la demande des médecins ou du patient : patients ayant des défauts d'adhésion ou ayant des besoins spécifiques par exemple (n=5/7)
Type de parcours	- Hospitalisation conventionnelle (n=7/7) - HDJ (n=7/7) - Consultations externes (n=7/7)

2. Caractéristiques des cohortes de patients

a. Identification des pathologies

2666 patients ont été pris en charge par un médecin au moins une fois depuis 2021.

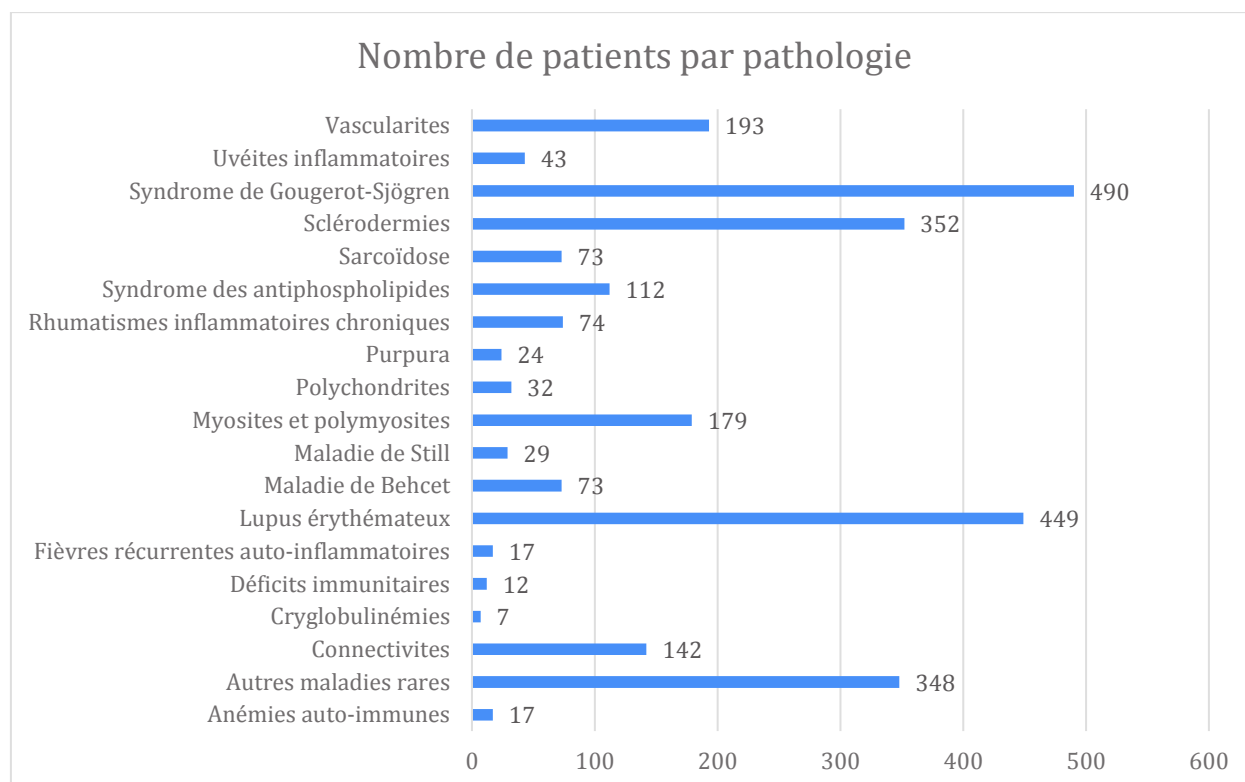


Figure 1 : Nombre total de patients suivis depuis au moins 2021, par pathologie

Des maladies rares ayant un nombre de patients faible, inférieur à 20 ont été regroupées dans le groupe « Autres maladies rares » (n=348 ; amylose AA (n=2), amylose AL (n=2), angioœdème (n=1), camptocormie idiopathique (n=1), chorioretinite type Birdshot (n=4), cirrhose biliaire primitive (n=1), déficit acquis en facteur II (n=1), dermatose neutrophilique aiguë fébrile (n=1), dermopathie fibrosante (n=1), dystrophie myotonique de type 2 (n=1), *erythema elevatum diutinum* (n=1), fasciite à éosinophiles (n=1), glomérulonéphrite membranoproliférative (n=1), granulomateuse ganglionnaire (n=1), hémophilie acquise (n=2), hépatite auto-immune (n=4), hystiocytose langerhansienne (n=1), maladie du greffon contre l'hôte (n=1), maladie associée aux IgG4 (n=16), maladie cœliaque réfractaire (n=3), maladie de Buerger (n=1), maladie de chevauchement du tissu conjonctif (n=10), MICI (n=2), maladie de Devic (n=1), maladie de Kikuchi (n=2), maladie de Steinert (n=1), maladie de Whipple (n=8), maladie d'Erdheim-Chester (n=1), microangiopathie thrombotique (n=1), mucoviscidose (n=1), myocardite auto-immune (n=4), myopéricardite post-COVID (n=1), neutropénie chronique idiopathique (n=2), ophtalmie sympathique (n=1), pancréatite auto-immune (n=1), panniculite lupique (n=1), pemphigus érythémateux (n=1), péricardite récurrente idiopathique (n=12), pneumonie interstitielle non spécifique (n=1), polyarthrite induite par nivolumab (n=1), *Pyoderma gangrenosum* (n=1), rhumatisme articulaire aigu (n=2), syndrome auto-immun de pneumopathie interstitielle-arthrite (n=1), syndrome de

CANOMAD (polyneuropathie dysimmunitaire rare, n=1), syndrome de Guillain-Barré (n=1), syndrome de la jambe raide (n=1), syndrome de Raynaud (n=1), syndrome de rétinopathie vasculaire (n=1), syndrome de Schnitzler (n=1), syndrome de Sneddon (n=2), syndrome de Susac (n=1), syndrome de Sweet (n=1), syndrome TAFRO (n=1), syndrome d'Ehlers-Danlos (n=16), syndrome HELLP (n=1), syndrome hyperéosinophilique (n=10), syndrome de Lambert-Eaton (n=1), syndrome myélodysplasique (n=1), syndrome SAPHO (n=6), syndrome « *stiff man* » congénital (n=1), syndrome de Vexas (n=3), thrombopénie immune (n=1), thyroïdite de Hashimoto (n=1) et maladie rare non étiquetée (n=193)).

b. Identification des cohortes de patients par pathologie, caractéristiques des cohortes et incidences

La prévalence de la cohorte en avril 2023 est de **2286** ; 380 patients ont donc été perdus de vue au total depuis 2021 (figure 2).

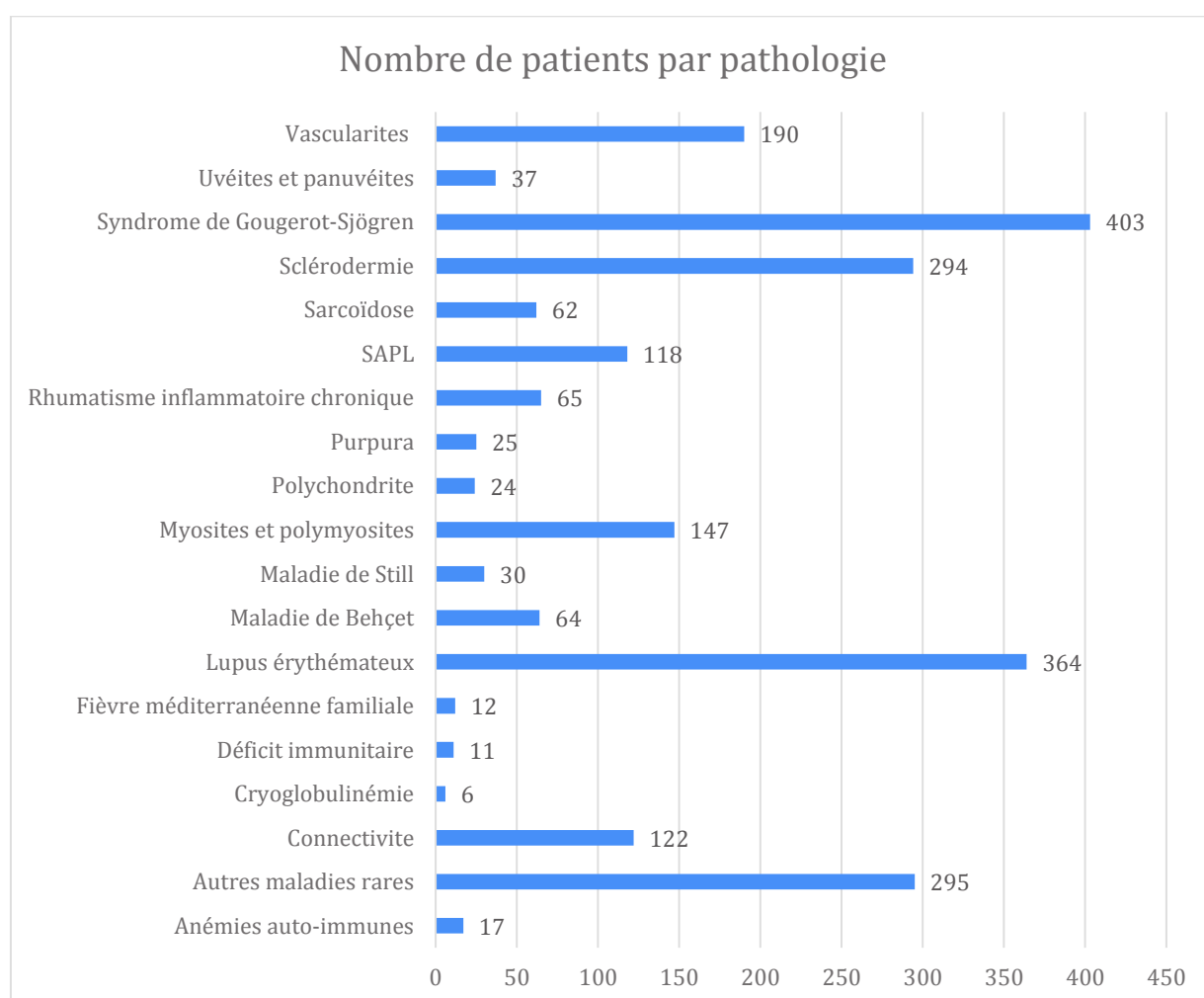


Figure 2 : Files actives de patients suivis en immunologie par pathologie dysimmunitaire chronique

La prévalence en avril 2023 du syndrome de Gougerot-Sjögren, qui est la pathologie auto-immune la plus fréquemment retrouvée dans le service d'immunologie clinique, est de 403 patients, ce qui représente 18% des patients suivis actuellement au sein du service. La prévalence du lupus érythémateux (disséminé ou non) est de 364 patients, soit 16% de la file active totale, celle de la sclérodermie (systémique ou localisée) est de 294, soit 13% de la file active, celle des vascularites systémiques est de 190 patients, soit 8% de la file active.

Depuis 2021, 380 patients ont été perdus de vue, dont trois patients souffrant de vascularite, six patients souffrant d'uvéite, 87 patients ayant un syndrome de Gougerot-Sjögren, 58 patients ayant une sclérodermie, 11 patients atteints de sarcoïdose, neuf patients souffrant d'un RIC, huit patients atteints de polychondrite, huit patients ayant une myosite/polymyosite, neuf patient ayant une maladie de Behçet, 85 patients ayant un lupus, cinq patient ayant une FMF, un patient ayant un déficit immunitaire, un patient ayant une cryoglobulinémie et 20 patients

souffrant de connectivite. Les caractéristiques des patients de la file active sont regroupées dans le tableau VIII ci-dessous.

Tableau VIII : caractéristiques des cohortes de patients suivis en immunologie

Pathologie	Nombre de patients	Sex ratio *	Âge médian avec bornes (années)	Âge médian au diagnostic avec bornes (années)	Durée moyenne entre les premiers signes et le diagnostic (années)	Durée moyenne de suivi (années)
Syndrome de Gougerot-Sjögren	403	0,1	60 [19 ; 89]	50 [5 ; 84]	5,6	12
Lupus érythémateux	364	0,1	48 [19 ; 88]	32 [6 ; 79]	3,8	14
Sclérodémie	294	0,2	59 [17 ; 89]	49 [10 ; 85]	5,6	11
Vascularites	190	0,6	70 [22 ; 99]	61 [3 ; 96]	3,6	7
Connectivites	122	0,2	49 [8 ; 85]	41 [5 ; 79]	3,9	8
SAPL	118	0,4	50 [17 ; 80]	42 [13 ; 89]	4,3	8
Myosites et polymyosites	147	0,5	60 [20 ; 86]	54 [3 ; 86]	4,2	9
RIC	65	0,4	44 [9 ; 98]	35 [2 ; 96]	5	8
Maladie de Behçet	64	0,8	42 [20 ; 69]	30 [5 ; 57]	5,2	13
Sarcoïdose	62	0,9	48 [26 ; 77]	41 [19 ; 73]	2,8	8
Uvéïtes et panuvéïtes	37	0,2	51 [16 ; 85]	40 [7 ; 83]	4,7	8
Maladie de Still	30	1,1	52 [12 ; 73]	43 [14 ; 68]	3,5	11
Purpura	25	0,6	49 [20 ; 92]	38 [11 ; 89]	3,7	5
Polychondrites	24	0,3	51 [24 ; 74]	43 [15 ; 68]	6,9	7
Anémies auto-immunes	17	1,1	60 [28 ; 87]	46 [12 ; 86]	7,3	12
FMF	12	1	30 [18 ; 54]	13 [0,25 ; 47]	7,2	17
Déficit immunitaire	11	0,8	56 [19 ; 77]	46 [10 ; 71]	12,9	15
Cryoglobulinémies	6	0,3	69 [34 ; 82]	45 [32 ; 81]	1,1	10

*Le sex-ratio correspond à l'effectif masculin divisé par l'effectif féminin

L'âge médian de la cohorte, toutes pathologies confondues, est de 56 ans, avec des âges allant de 9 à 99 ans, et l'âge au diagnostic médian est de 44 ans avec des bornes à trois mois et 96 ans. La durée de suivi moyenne globale est de 12 ans.

L'incidence, exprimée en nombre de patients, sur l'année 2022 est représentée sur la figure 3 ci-dessous :

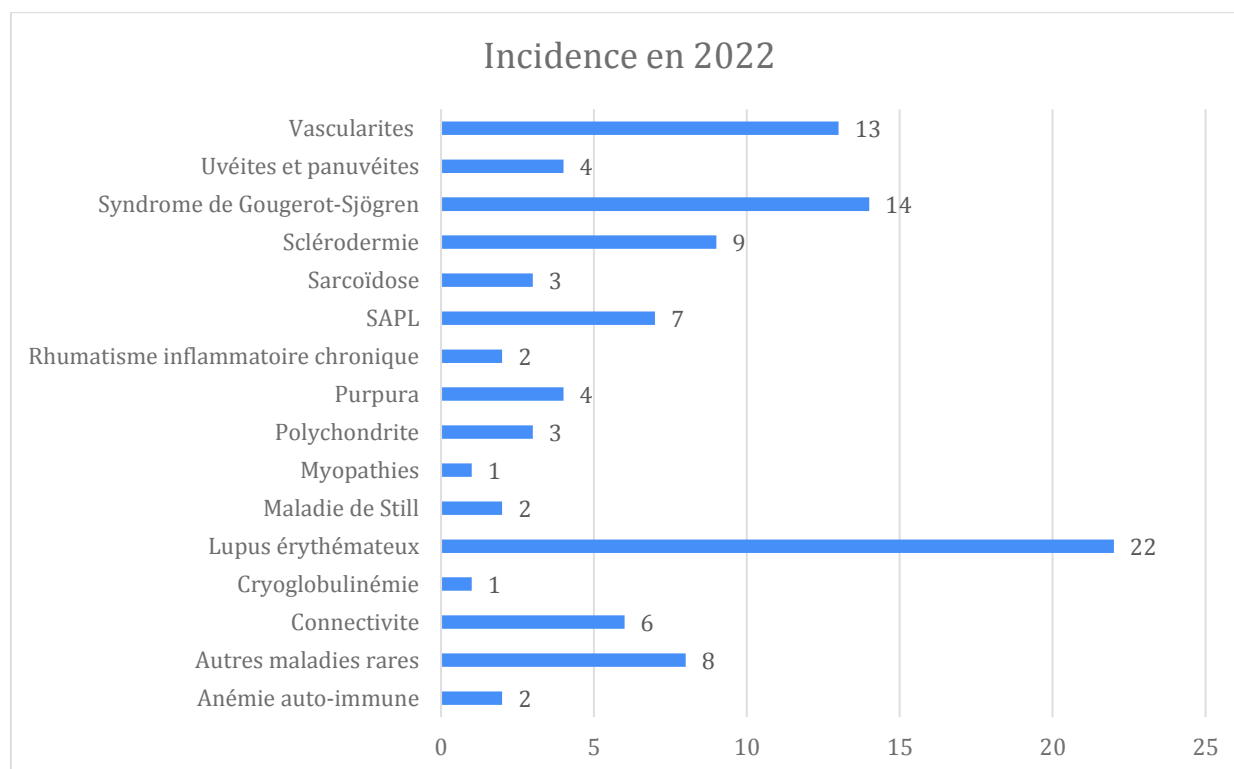


Figure 3 : Incidence sur l'année 2022 en nombre de patients et par pathologie

L'incidence globale est de **101** nouveaux patients ayant été nouvellement diagnostiqués au sein du service d'immunologie clinique sur l'année 2022 complète. Le lupus érythémateux a été le plus fréquemment diagnostiqué en 2022, avec une incidence de 22 patients, ce qui représente 22% des patients incidents. L'incidence du syndrome de Gougerot-Sjögren est de 14 patients (14%), celle des vascularites systémiques de 13 patients (13%), celle de la sclérodermie est de 9 patients (9%), celle du SAPL est de 7 patients (7%), celle des connectivites de 6 patients (6%), celles des uvéites, panuvéites et du purpura sont de quatre patients (4%), celles des polychondrites et de la sarcoïdose de trois patients (3%), celles des RIC, de la maladie de Still et des anémies auto-immunes sont de deux patients respectivement, soit 2% des patients incidents et celles des myopathies inflammatoires et des cryoglobulinémies auto-immunes sont d'un patient (1%).

L'incidence exprimée en nombre de patients, sur les quatre premiers mois de l'année 2023, les données ayant été extraites jusqu'en avril 2023, est représentée sur le tableau IX ci-dessous.

Tableau IX : incidence, en nombre de patients, par pathologie, sur les quatre premiers mois de l'année 2023

Pathologie	Sexe	Date naissance	Âge	Date diagnostic (année)	du Âge au diagnostic (années)
Maladie de Still	Masculin	22/01/2004	19	2023	19
Autre maladie rare	Féminin	24/05/1993	30	2023	30
Connectivite	Féminin	20/02/1994	29	2023	29
Syndrome de Gougerot-Sjögren	Féminin	18/08/1981	42	2023	42
Vascularite	Masculin	22/03/1952	71	2023	71
Maladie de Behçet	Masculin	17/02/1979	44	2023	44

c. Répartition selon le type de séjour par pathologie

La figure 4 ci-dessous représente la proportion de patients ayant été admis au sein du service d'immunologie clinique, selon le type de séjour hospitalier (hospitalisation conventionnelle, HDJ ou consultation externe) :

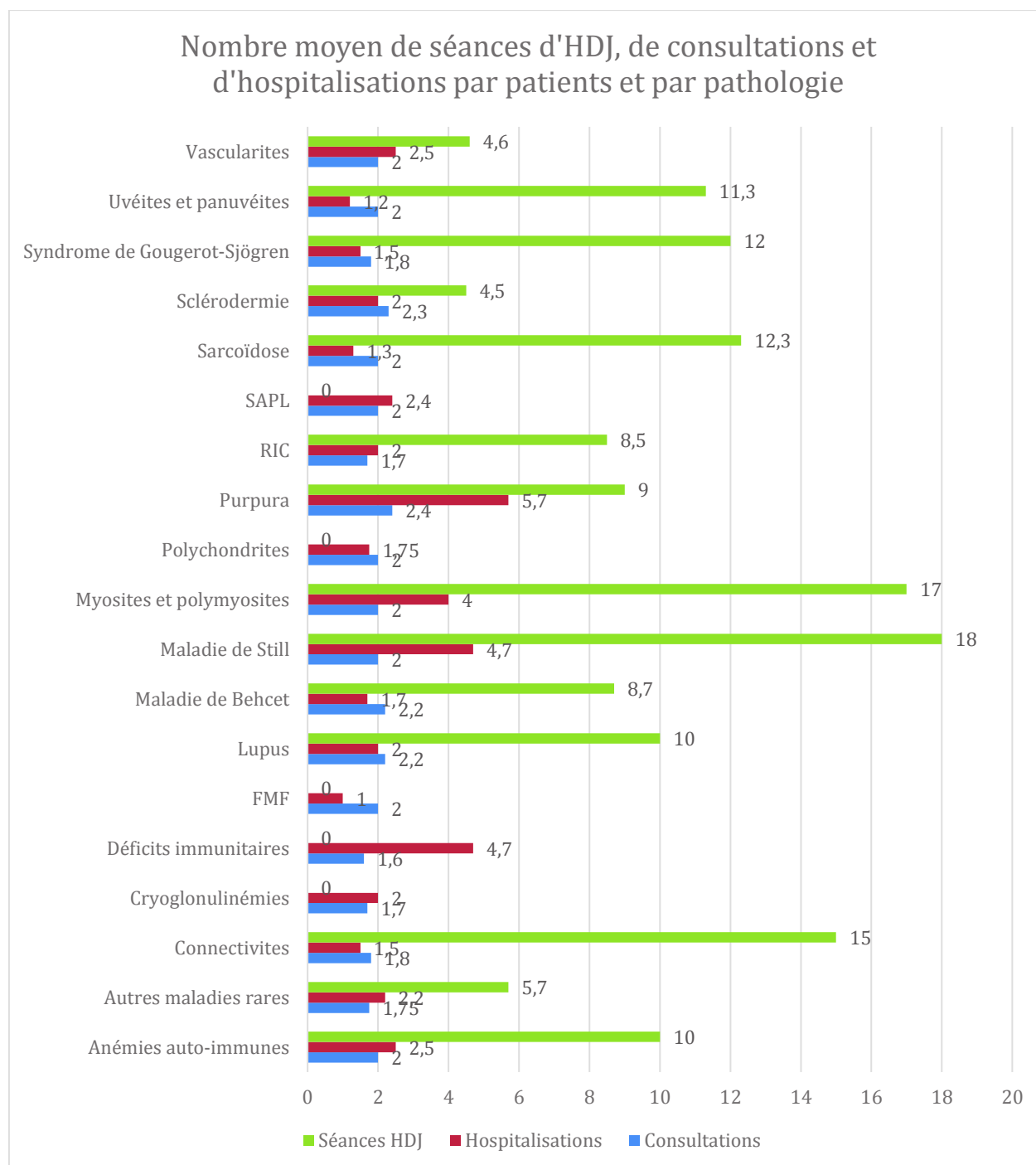


Figure 4 : Nombre moyen d'admission par an, par patient selon le type (HDJ, hospitalisation conventionnelle et consultations) et par pathologie

3. Modélisation de parcours patients

a. Identification des parcours patients

Une trame de parcours patients proposée dans la figure 5 est susceptible de s'appliquer à plusieurs pathologies dysimmunitaires. Ce parcours a été créé à partir du modèle de parcours conceptuel optimisé proposé par A. Schlencker⁴⁶ pour les patients atteints d'un lupus. Il sera décliné pour présenter les soins pharmaceutiques proposés aux patients atteints de lupus systémique, vascularites systémiques, sclérodémie systémique, du syndrome de Gougerot-Sjögren, pour les patients atteints de déficits immunitaires et pour un groupe de patient particulier, les adolescents-jeunes adultes, pour lequel un programme d'ETP existe déjà au sein de notre établissement.

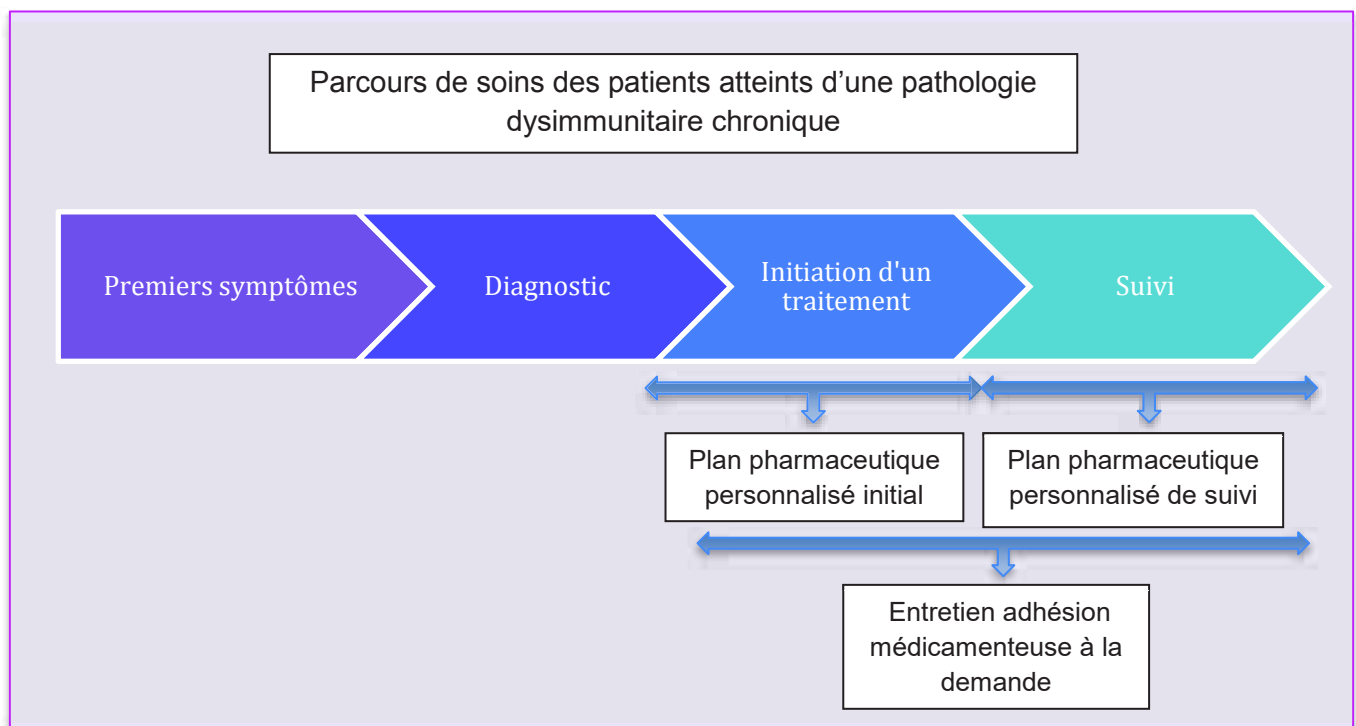


Figure 5 : Parcours de soins des patients atteints d'une pathologie dysimmunitaire chronique

Un plan pharmaceutique personnalisé pourrait être proposé à l'instauration d'un traitement suite à la découverte de la pathologie comportant un bilan de médication, une évaluation de la compréhension du patient de sa pathologie et de son traitement (modalités de prise, règles hygiéno-diététiques, gestion des effets indésirables, une coordination hôpital-ville). Un entretien pharmaceutique de suivi pourra être proposé une fois par an, et à la demande des médecins ou des patients (exemple : évaluation de l'adhésion thérapeutique en cas de suspicion de non-adhésion et de gestion des effets indésirables). Des séances d'ETP peuvent également être proposées pour les patients ayant une pathologie ciblée par un programme d'ETP (lupus, AJA).

b. Modélisation des soins pharmaceutiques

b.1) Modélisation du suivi pharmaceutique pour la totalité de la cohorte

Le tableau X ci-dessous représente le temps-pharmacien nécessaire afin de réaliser un entretien pharmaceutique par an pour les 2286 patients de la file active, ainsi que les recettes générées grâce à cette activité.

Tableau X : résultat de l'estimation du temps-pharmacien nécessaire pour la mise en place d'un entretien pharmaceutique par an chez les patients atteints d'une pathologie dysimmunitaire chronique, grâce à l'outil de modélisation.

Calcul à partir de la file active de patients cible	
Temps pharmacien global affectable à cette activité, en équivalent temps plein	1,46
File active (nombre de patients vus par an)	2286
Nombre de consultations par an	2286
Consultations non valorisées	572
Consultations valorisées dans le cadre d'un IAC	1715
Résultat annuel cible net généré par l'équipe pharmaceutique (salaires et autres frais déduits)	111 583€
Chiffre d'affaires total généré par l'établissement	910 082€
Part du chiffre d'affaires total généré par la pharmacie	251 725€
Nombre de DRP détectés dans les prescriptions	3429

DRP = drug related problems, IAC = intervention ambulatoire coordonnée

La file active renseignée est celle identifiée grâce à la base de données BaMaRa (N=2286 patients) en excluant les patients perdus de vue.

Le temps-pharmacien nécessaire pour cette activité serait d'**1,46** équivalent temps plein.

Le chiffre d'affaires net généré par cette activité pharmaceutique serait de **111 583** euros en déduisant les frais engendrés par les salaires du personnel engagé et les frais de structure et dans le cas où 33% des entretiens seraient pris en charge par un forfait intermédiaire et 25% par un forfait dit plein.

Si les entretiens étaient tous pris en charge par un forfait intermédiaire, le chiffre d'affaires net généré serait de 69 494 euros et si les entretiens étaient tous pris en charge par un forfait plein, le chiffre d'affaires généré serait de 153 216 euros.

b.2) Modélisation pharmaceutique du suivi de la cohorte sélectionnée

La cohorte ciblée par les médecins pour proposer des soins pharmaceutiques sont des patients atteints de lupus systémique, de vascularites systémiques, de sclérodermie systémique, du syndrome de Gougerot-Sjögren, de déficit immunitaire et pour un groupe de patient particulier, les adolescents-jeunes adultes définis comme étant les patients atteints d'une ou plusieurs pathologie(s) dysimmunitaire(s) chronique(s) et âgés de moins de 30 ans, ce qui fait un total de **1388** patients prévalents.

Le tableau XI ci-dessous représente le temps-pharmacien nécessaire afin de réaliser un entretien pharmaceutique par an pour les 1388 patients sélectionnés.

Tableau XI : résultat de l'estimation du temps-pharmacien nécessaire pour la mise en place d'un entretien pharmaceutique par an chez les patients sélectionnés

Calcul à partir de la file active de patients cible	
Temps pharmacien global affectable à cette activité, en équivalent temps plein	0,89
File active (nombre de patients vus par an)	1388
Nombre de consultations par an	1388
Consultations non valorisées	347
Consultations valorisées dans le cadre d'un IAC	1041
Résultat annuel cible net généré par l'équipe pharmaceutique (salaires et autres frais déduits)	67 750€
Chiffre d'affaires total généré par l'établissement	552 578€
Part du chiffre d'affaires total généré par la pharmacie	152 841€
Nombre de DRP détectés dans les prescriptions	2082

Une troisième modélisation a été réalisée en prenant en compte les résultats obtenus pour le type de séjour hospitalier par patient et par pathologie. Le nombre de consultations médicales a été retenu afin d'estimer le nombre d'entretiens pharmaceutiques nécessaires. Le nombre moyen de consultation par patient sélectionné (patients souffrant de lupus systémique, de vascularites systémiques, de sclérodermie systémique, de déficits immunitaires et du syndrome de Gougerot-Sjögren) est de deux consultations médicales par an par patient. Le tableau XII ci-dessous représente donc le temps-pharmacien nécessaire afin de réaliser deux entretiens pharmaceutiques par an chez les patients sélectionnés.

Tableau XII : résultat de l'estimation du temps-pharmacien nécessaire pour la mise en place de deux entretiens pharmaceutiques par an chez les patients sélectionnés

Calcul à partir de la file active de patients cibles	
Temps pharmacien global affectable à cette activité, en équivalent temps plein	1,77
File active (nombre de patients vus par an)	1388
Nombre de consultations par an	2776
Consultations non valorisées	694
Consultations valorisées dans le cadre d'un IAC	2082
Résultat annuel cible net généré par l'équipe pharmaceutique (salaires et autres frais déduits)	135 500€
Chiffre d'affaires total généré par l'établissement	1 105 157€
Part du chiffre d'affaires total généré par la pharmacie	305 681€
Nombre de DRP détectés dans les prescriptions	2082

Une quatrième modélisation a été réalisée avec les patients incidents (n= **101**) sur l'année 2022. Le tableau XIII ci-dessous représente le temps-pharmacien nécessaire afin de réaliser deux entretiens pharmaceutiques par an pour les patients incidents qui ont eu un diagnostic durant l'année (PPP initial et PPP de suivi).

Tableau XIII : résultat de l'estimation du temps-pharmacien nécessaire pour la mise en place de deux entretiens pharmaceutiques par an chez les patients incidents

Calcul à partir de la file active de patients cible	
Temps pharmacien global affectable à cette activité, en équivalent temps plein	0,13
File active (nombre de patients vus par an)	101
Nombre de consultations par an	202
Consultations non valorisées	51
Consultations valorisées dans le cadre d'un IAC	152
Résultat annuel cible net généré par l'équipe pharmaceutique (salaires et autres frais déduits)	9 860€
Chiffre d'affaires total généré par l'établissement	80 418€
Part du chiffre d'affaires total généré par la pharmacie	22 243€
Nombre de DRP détectés dans les prescriptions	152

b.3) Modélisation pour un suivi pharmaceutique en ETP

La file active de patients atteints d'un lupus érythémateux est constituée de 364 patients. La figure ci-dessous représente le nombre de patients qu'un mi-temps pharmacien peut prendre en charge dans le cadre d'un programme ETP.

Données générales	A partir de l'effectif pharmaceutique global d'entretien, en ETP	A partir du nombre de séances annuelles	A partir du résultat annuel
Temps pharmaceutique global affectable à cette activité, en Equivalents Temps Plein (ETP)	0,00	0,41	0,00
Nombre de séances dans le cadre du programme d'Education Thérapeutique du Patient par an	0	182	0
Résultat annuel cible	0 €	52 498 €	0 €

Figure 6 : Estimation du temps-pharmacien nécessaire pour l'ETP lupus (en rouge)

Le temps pharmacien nécessaire afin de mener les entretiens dans le cadre de l'ETP pour la cohorte de patients atteints de lupus, constituée de 364 patients, serait de 0,41 équivalent temps plein. En estimant le nombre de séances d'ETP AJA à six par an (une fois tous les deux mois), le temps-pharmacien nécessaire serait de 0,01.

Données générales	A partir de l'effectif pharmaceutique global d'entretien, en ETP	A partir du nombre de séances annuelles	A partir du résultat annuel
Temps pharmaceutique global affectable à cette activité, en Equivalents Temps Plein (ETP)	0,00	0,06	0,00
Nombre de séances dans le cadre du programme d'Education Thérapeutique du Patient par an	0	26	0
Résultat annuel cible	0 €	7 498 €	0 €

Figure 7 : Estimation du temps-pharmacien nécessaire pour l'ETP lupus et AJA (en bleu) chez les patients incidents

Le temps pharmacien nécessaire afin de mener les entretiens dans le cadre de l'ETP pour les patients incidents atteints de lupus et les AJA (n=52) serait de 0,06 équivalent temps-plein et le chiffre d'affaire total généré par cette activité serait de 7 498 euros.

c. Cotation des soins pharmaceutiques

Un total de **536 719,5 UO par an** ($373,5 \times 49 + 198,6 \times 1388 + 174,9 \times 1388$) est calculé pour les patients sélectionnés, en prenant en compte le PPP initial pour les patients sélectionnés incidents, le PPP de suivi pour les patients sélectionnés prévalents et l'entretien pharmaceutique d'adhésion médicamenteuse. Un total de **24 252,8 UO par an** ($52 \times 2 \times 233,2$) serait généré par l'ETP pour les patients incidents.

Activité	Pondération UO	Nombre de séances
PPP initial	373,5	Une au départ
PPP de suivi	198,6	Une par an
Entretien pharmaceutique adhésion médicamenteuse	174,9	Selon les besoins des patients
Entretien pharmaceutique dans le cadre de l'ETP	233,2	Selon le programme

Tableau 5 : Pondérations UO en fonction des différents soins pharmaceutiques ⁴⁷

6. Discussion

Identification des besoins des médecins immunologues

Il s'agit de la première fois qu'une enquête auprès des médecins est réalisée afin d'identifier leurs besoins en soins pharmaceutiques concernant leurs patients souffrant de pathologies dysimmunitaires chroniques au sein de notre établissement.

L'enquête auprès des médecins a confirmé la pertinence des objectifs abordés par le questionnaire sur la base de la recherche bibliographique. Ainsi, les médecins ont globalement confirmé la nécessité d'aborder, lors d'un entretien pharmaceutique, le bon usage des médicaments, la vie quotidienne avec un traitement et l'hygiène de vie (vaccination, prévention et voyages) et ont abordé la nécessité d'évaluer le niveau de connaissances des patients sur leur(s) traitement(s) et leur pathologie. L'analyse pharmaceutique a été jugée comme étant un soin pharmaceutique indispensable, et les médecins étaient favorables à la réalisation de bilans médicamenteux à l'admission et à la sortie des patients. Un médecin a spontanément abordé, comme il s'agissait d'entretiens semi-dirigés, la notion de déprescription de certains traitements : les IPP, qui est déjà réalisée dans le service d'immunologie clinique pour les patients hospitalisés, mais il s'agirait de l'étendre aux patients suivis en consultations externes et/ou en HDJ. La déprescription concernerait également d'autres classes médicamenteuses, comme les benzodiazépines ou les antalgiques.

La gestion des effets indésirables était également un point à aborder pour les médecins, tout comme l'adhésion médicamenteuse pour les patients concernés. Les médecins étaient

également d'accord pour renforcer la coordination ville-hôpital et ont abordé spontanément leur volonté d'obtenir un retour des pharmaciens d'officine. L'équipe de L. Faure a justement montré qu'un meilleur lien ville-hôpital, en envoyant les comptes-rendus d'entretiens pharmaceutiques aux médecins traitants et aux pharmaciens d'officine chez les patients atteints de RIC, pourrait améliorer le suivi et donc l'adhésion médicamenteuse des patients, en plus de l'amélioration de la compréhension des traitements et de l'amélioration de la littératie en santé des patient grâce à l'entretien pharmaceutique.⁵⁰

L. Vazquez et son équipe a effectué une évaluation des besoins et des difficultés rencontrées par les médecins, dans le cadre de la mise en place d'une unité de thérapie orale en oncologie. Pour ce faire, un questionnaire contenant notamment la question des objectifs d'un entretien pharmaceutique (bon usage des médicaments, détection des interactions médicamenteuses, point sur les médecines complémentaires, ré-explication des effets indésirables des traitements et médicaments à prendre à domicile, lien ville-hôpital) a été transmis aux médecins. Ces derniers ont répondu que leurs principaux problèmes étaient liés à une communication entre l'hôpital et la ville pas assez efficace (50%) et à un manque d'information concernant l'observance des patients (25%).⁵¹ Cela rejoint les besoins identifiés des médecins immunologistes concernant les patients atteints de pathologies dysimmunitaires chroniques, puisque tous ont répondu être intéressés par l'évaluation de l'adhésion de certains patients par les pharmaciens hospitaliers. Ils étaient également intéressés par une amélioration du lien ville-hôpital. Cette similarité dans les résultats obtenus est liée au fait que les pathologies dysimmunitaires et les pathologies oncologiques sont des pathologies chroniques et que les patients sont fréquemment suivis par plusieurs médecins. Une bonne communication ville-hôpital est donc indispensable pour ce type de pathologies afin de sécuriser le suivi des patients. M. Antignac *et al* ont également réalisé une évaluation des besoins des soignants concernant la mise en place d'un programme d'éducation thérapeutique pour les patients atteints de lupus systémique. Les besoins des soignants correspondaient à une information aux patients : ré-explication de la pathologie, des facteurs favorisant les poussées, point sur les bonnes modalités de prises des traitements⁵², qui correspondent à des points également abordés dans cette étude. Mettler *et al*⁴⁴ ont réalisé une évaluation des besoins des soignants et des patients concernant la mise en place d'un programme d'ETP destiné aux patients atteints de PTI. 24 médecins ont été interrogés et ces derniers ont majoritairement exprimé trois principaux besoins : l'apprentissage aux patients de savoir réagir en cas de signes hémorragiques, ce qui rejoint la nécessité pour les patients de reconnaître des signes d'alertes concernant leur pathologie ou leurs traitements, savoir interpréter des résultats biologiques en autonomie et l'autosurveillance

clinique. Les soignants insistaient, de manière générale, sur la nécessité pour les patients d'acquérir des compétences sécuritaires d'auto-soin, alors que les patients exprimaient des besoins plus axés sur la vie quotidienne et la gestion de leurs traitements. Les résultats de cette étude montrent qu'il serait également intéressant d'individualiser les entretiens pharmaceutiques en fonction des problématiques des différentes pathologies dysimmunitaires chroniques et d'évaluer les besoins en soins pharmaceutiques d'un plus large panel de patients.

Concernant l'ETP, les médecins étaient favorables à l'inclusion d'un pharmacien lors des journées ou demi-journées consacrées à l'ETP des patients AJA, avec la possibilité de créer un atelier pharmaceutique qui porterait sur le bon usage des médicaments et la gestion des effets indésirables par exemple. J'ai eu la chance de pouvoir assister à une demi-journée ETP AJA avec trois patients souffrant de pathologies auto-immunes différentes et ai pu sonder ces patients quant à leurs attentes concernant un éventuel atelier pharmaceutique dans ce programme d'ETP. Un des patients était intéressé par la présentation du mécanisme d'action et les classes des médicaments immunosuppresseurs, ainsi que les potentielles interactions médicamenteuses entre les différents traitements, mais également entre les traitements immunosuppresseurs et les aliments/plantes (exemple : le jus de pamplemousse est un puissant inhibiteur enzymatique pouvant interagir avec les médicaments métabolisés par le cytochrome P450 3A4, comme la ciclosporine). La gestion du traitement dans la vie quotidienne a également été abordée, avec la volonté de pouvoir adapter le traitement à la vie quotidienne de ces jeunes patients et non l'inverse. Ces pistes sont intéressantes à noter pour la potentielle future mise en place d'un atelier pharmaceutique au sein de ce programme d'ETP.

Un des médecins a proposé comme outil la réalisation de plans de prise pour les patients polymédiqués vus en ETP ou en entretiens pharmaceutiques, ce qui aurait pour but de sécuriser la prise des médicaments et d'autonomiser le patient.

Concernant le périmètre des soins pharmaceutiques, les pathologies à cibler étaient, d'après les médecins, en priorité le lupus, la sclérodermie, les déficits immunitaires et les vascularites. Le SAPL, les FMF, les connectivites, les cytopénies auto-immunes et le syndrome de Gougerot-Sjögren étaient également cités. La cohorte de patients sélectionnés correspond aux patients atteints de lupus, vascularites, sclérodermie, de déficits immunitaires primitifs, car il s'agit les plus citées par les médecins. Le syndrome de Gougerot-Sjögren a été ajouté car il s'agit de la pathologie la plus fréquemment retrouvée à partir de l'extraction de BaMaRa. Les profils des patients à cibler sont, d'après les médecins, les patients jeunes (adolescents et jeunes adultes),

car au moment du passage de l'HDJ de pédiatrie vers l'HDJ adulte, les patients sont souvent déboussolés et le risque de perdre les patients de vue est plus élevé durant cette période. Les autres groupes de patients à cibler en priorité sont les patients comorbides, polymédiqués et les patients ayant un état psychologique altéré (âge, pathologie psychiatrique...), mais ces profils n'ont pas pu être identifiés dans la base BaMaRa qui n'enregistre pas ces données.

Tous les médecins étaient d'accord avec le fait de mettre en place au moins un entretien pharmaceutique au moment du diagnostic et de l'initiation du traitement. Le plus pertinent serait d'effectuer un entretien à chaque changement de thérapeutique afin de reprendre avec le patient le mode d'action et les surveillances du nouveau traitement, et de réaliser un à deux entretiens par an pour le suivi et afin de réaliser un nouveau bilan médicamenteux, ainsi qu'un ou des entretien(s) à la demande pour les patients le nécessitant (patients ayant un problème d'adhésion médicamenteuse par exemple).

Ces entretiens pourront avoir lieu lorsque les patients sont hospitalisés au service d'immunologie clinique, mais également lors de leur venue en HDJ ou en consultation.

Caractéristiques de la cohorte de patients

Les résultats de l'extraction de la base de données BaMaRa concernant les patients suivis au sein du service d'immunologie clinique de notre établissement sont intéressants afin de connaître les tailles et les caractéristiques des cohortes de patients, mais également afin de pouvoir réaliser la modélisation de parcours patient et l'estimation des ressources humaines nécessaires.

Le *sex ratio* est inférieur à un dans 16 pathologies sur les 19 identifiées, ce qui montre que la file active de patients est majoritairement constituée de femmes, ce qui correspond à l'épidémiologie, les pathologies auto-immunes touchant plus fréquemment les femmes que les hommes, notamment dans les pathologies comme le lupus ou le syndrome de Gougerot-Sjögren, pour lesquelles le sex-ratio est de 0,1 (neuf femmes pour un homme atteint).^{53,54}

Les âges médians au diagnostic sont cohérents par rapport aux données épidémiologiques des différentes pathologies.

Pour toutes les pathologies, sauf les myopathies auto-immunes et les déficits immunitaires, le nombre de consultations est plus élevé que le nombre d'autre types de séjour (hospitalisations conventionnelles et HDJ). Pour ces deux pathologies, le nombre d'hospitalisations

conventionnelles est supérieur, ce qui peut être aux modalités d'administration des traitements : nécessité d'injection d'immunoglobulines par voie intraveineuse en hospitalisation conventionnelle pour certains patients souffrants de déficits immunitaires. De la même manière, la prise en charge des myopathies auto-immunes repose sur l'utilisation d'immunosuppresseurs et de corticoïdes, mais également d'échanges plasmatiques réalisés en milieu hospitalier en cas de résistance aux autres traitements.

Ressources nécessaires à la mise en œuvre des parcours proposés

Les soins pharmaceutiques identifiés grâce à la revue de littérature et à l'enquête auprès des médecins spécialisés en immunologie est le plan pharmaceutique personnalisé, qui comprend le bon usage du médicament, l'évaluation de la compréhension du patient, l'apprentissage des conduites à tenir en cas d'oublis de prise de traitement, la gestion du traitement et de leurs effets indésirables dans la vie quotidienne du patient, les règles hygiéno-diététiques à respecter, un point sur la vaccination et les voyages et la réalisation d'un bilan de médication. Le besoin de renforcer le lien ville-hôpital, en communiquant les informations nécessaires à la bonne prise en charge des patients aux pharmaciens d'officine, ainsi que les comptes-rendus des entretiens et en leur demandant un retour par rapport au suivi ambulatoire des patients, a également été identifié.

Pour les patients ayant des problèmes d'adhésion thérapeutique, un second entretien pharmaceutique portant sur l'évaluation de l'adhésion et le renforcement de cette dernière pourrait être proposé, cette problématique étant mentionnée par les médecins dans cette étude mais également dans la littérature. Les pathologies auto-immunes systémiques étant génératrices d'un fardeau important pour les patients, notamment si ces derniers sont jeunes, si la pathologie est très active et si le traitement est constitué de glucocorticoïdes⁵⁵, l'adhésion médicamenteuse peut diminuer s'il y a présence de ces facteurs.

Il serait également intéressant de mettre en place un atelier pharmaceutique orienté sur le traitement dans les programmes d'ETP existant, notamment ceux destinés aux patients AJA et aux patients atteints de lupus, pour les patients incidents uniquement dans un premier temps.

Afin de financer les soins pharmaceutiques mentionnés, une prise en charge en GHS plein ou intermédiaire est possible selon le nombre d'intervenants impliqués. Ce système de

financement est actuellement utilisé de manière plus fréquente en oncologie, notamment pour la prise en charge financière des entretiens pharmaceutiques d'initiation et de suivi des thérapies anticancéreuses par voie orale. Comme l'explique N. Cormier, l'instruction de gradation des soins permet de mieux ancrer les soins pharmaceutiques dans le parcours des patients atteints de cancer, mais également des patients atteints de pathologies chroniques de manière générale, car elle permet d'avoir un mode de financement pérenne.⁵⁶

Le Dr. Bela-Kibabu et son équipe présente un autre exemple de financement par un GHS de type intermédiaire pour les entretiens pluridisciplinaires ambulatoires destinés aux patients atteints de RIC et traités par biothérapies par voie sous-cutanée, au sein de l'hôpital Cochin de l'AP-HP. Ces entretiens sont menés par trois intervenants différents : une IDE coordonnatrice de soins, un médecin rhumatologue et un pharmacien.⁵⁷ Sur une année, 295 patients atteints de RIC et traités par une biothérapie administrée par voie sous-cutanées ont bénéficié d'un entretien pharmaceutique réalisé par quatre pharmaciens hospitaliers et un interne en pharmacie et financé par un forfait de prestation intermédiaire d'une valeur de 112 euros en *sus* du tarif de la consultation spécialisée du rhumatologue. Les entretiens durent une heure et 15 minutes, soit une durée similaire à celle estimée dans notre étude.

Le Dr. Demesmay et son équipe⁵⁸ ont réalisé 22 entretiens pharmaceutiques de novembre 2020 à juin 2021. Dans le cadre d'entretiens multidisciplinaires, la présence du pharmacien a permis la valorisation du dispositif grâce à une facturation GHS de type « plein », ce qui a généré une recette d'environ 650 euros par patient.

En se calquant sur le modèle de ce qui est déjà effectué en oncologie et en rhumatologie, les entretiens pharmaceutiques en immunologie pourraient être financés grâce à un GHS intermédiaire dans le cas où trois intervenants participeraient aux entretiens pluridisciplinaires, par exemple un.e IDE, un médecin et un.e pharmacien.ne, ou à un GHS plein dans le cas où quatre intervenants différents participeraient aux entretiens, avec, par exemple, un.e diététicien.ne pour les patients traités par corticoïdes ou un éducateur sportif spécialisé dans l'activité physique adaptée. La modélisation choisie serait celle correspondant à la cohorte sélectionnée, composée de patients atteints de lupus, de vascularites systémiques, de sclérodermie, de déficits immunitaires et du syndrome de Gougerot-Sjögren dans un premier temps, avec un entretien pharmaceutique initial puis un entretien pharmaceutique de suivi par an et par patient, car elle permettrait de cibler un grand nombre de patients (n=1388) tout en répondant aux besoins des médecins spécialisés en immunologie. En plus de l'entretien annuel,

qui serait effectué dans le cadre d'une IAC sur une séance d'HDJ, des entretiens ciblant l'adhésion thérapeutique pourra être proposé aux patients le nécessitant.

Une bonne coordination des entretiens et des professionnels y participant est indispensable à la prise en charge financière de ces activités.

560 972,3 UO de pharmacie clinique par an seraient générées par ces activités si elles étaient mises en place. La cotation des soins pharmaceutique ayant été publiée en 2023, donc cette année, il existe donc pour le moment peu d'élément de comparaison dans la littérature afin d'interpréter ce chiffre. Il est néanmoins important de quantifier ces activités afin de pouvoir financer dans le futur les activités isolées réalisées en dehors du cadre du forfait d'HDJ.

7. Conclusion

Les patients atteints de pathologies dysimmunitaires chroniques sont susceptibles de développer des comorbidités liées aux pathologies mais également des effets indésirables liés au traitement de leur pathologie, qui correspondent le plus fréquemment à des immunosuppresseurs ou des immunomodulateurs, c'est pourquoi le développement de soins pharmaceutiques chez ces patients, à l'image de ce qui est réalisé en oncologie par exemple, peut répondre aux enjeux actuels d'optimisation de la prise en charge des patients à toutes les étapes du parcours de soin.

Les soins pharmaceutiques identifiés correspondent à un plan pharmaceutique personnalisé d'initiation puis de suivi, systématiques, une fois par an pour cinq pathologies (lupus systémique, sclérodermie systémique, vascularites systémiques, syndrome de Gougerot-Sjögren, déficits immunitaires primitifs) et des entretiens d'adhésion à la demande, et nécessitent 0,89 équivalent temps plein pharmacien sénior. Cette activité générerait 67 750 euros par an.

Il serait également intéressant de créer un atelier au sein de l'ETP lupus et AJA, dont l'objectif serait d'aborder le quotidien des patients avec leurs traitements. Dans un premier temps, l'ETP serait proposée uniquement aux patients incidents et les ressources humaines nécessaires pour cette activité seraient de 0,06 équivalent temps plein pharmacien sénior. Cette activité générerait 7 498 euros par an.

8. Bibliographie

1. Miller RR. History of Clinical Pharmacy and Clinical Pharmacology. *J Clin Pharmacol*. 1981;21(4):195-197. doi:10.1002/j.1552-4604.1981.tb05699.x
2. Allenet B, Juste M, Mouchoux C, et al. De la dispensation au plan pharmaceutique personnalisé : vers un modèle intégratif de pharmacie clinique. *Pharm Hosp Clin*. 2019;54(1):56-63. doi:10.1016/j.phclin.2018.12.003
3. Clinique ANDEDP, Limat S, Dupuis A, et al. *Pharmacie clinique et thérapeutique*. Elsevier Health Sciences; 2018.
4. *Ordonnance N° 2016-1729 Du 15 Décembre 2016 Relative Aux Pharmacies à Usage Intérieur*.
5. SFPC. Recommandations de Bonnes Pratiques et Bonnes Pratiques de Pharmacie Clinique. Published online 2022.
6. Éducation thérapeutique du patient (ETP). Haute Autorité de Santé. Accessed May 21, 2023. https://www.has-sante.fr/jcms/c_1241714/fr/education-therapeutique-du-patient-etp
7. Herrador C. *Education Thérapeutique Du Patient Adulte Atteint d'une Maladie Auto-Immune Chronique : Élaboration d'un Programme Original Au CHU de Bordeaux*. Thèse d'exercice pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. Université de Limoges; 2012.
8. Evaluation of oxidative stress via protein expression of glutathione S-transferase and cytochrome p450 (CYP450) isoenzymes in psoriasis vulgaris patients treated with methotrexate: Cutaneous and Ocular Toxicology: Vol 37, No 2. Accessed September 4, 2023. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/15569527.2017.1369431?needAccess=true>
9. Accueil - Base de données publique des médicaments. Accessed August 21, 2023. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php>
10. Vascularites – CRMR des maladies auto-immunes de Strasbourg (RESO). Accessed July 10, 2023. <https://maladie-autoimmune.fr/vascularites/>

11. Maladie de Behçet. RESO Bordeaux. Accessed August 21, 2023. <https://www.reso-bordeaux.fr/pathologies/behcet/>
12. Maladie de Behçet – CRMR des maladies auto-immunes de Strasbourg (RESO). Accessed July 11, 2023. <https://maladie-autoimmune.fr/maladie-de-behcet/>
13. Mouthon L. Épidémiologie, classification des connectivites. *JMV-J Médecine Vasc.* 2018;43(2):74. doi:10.1016/j.jdmv.2017.12.004
14. Varoquier C, Salmon JH, Sibilia J, Gottenberg JÉ. Critères diagnostiques du syndrome de Gougerot-Sjögren. *Rev Rhum Monogr.* 2013;80(1):20-25. doi:10.1016/j.monrhu.2012.11.001
15. Gougerot-Sjögren (syndrome de) | SNFMI. Accessed August 21, 2023. <https://www.snfmi.org/content/gougerot-sjogren-syndrome-de>
16. Buxeraud J. Le lupus érythémateux systémique. *Actual Pharm.* 2016;55(560):45-47. doi:10.1016/j.actpha.2016.09.010
17. Renaud A, Jirka A, Durant C, et al. Atteinte digestive de la sclérodermie systémique. *Rev Médecine Interne.* Published online June 1, 2023. doi:10.1016/j.revmed.2023.05.003
18. Hachulla E, Agard C, Allanore Y, et al. Protocole National de Diagnostic et de Soins sur la Sclérodermie Systémique. Published online 2017.
19. Myosites (Myopathies inflammatoires) | AFM Téléthon. Published June 15, 2023. Accessed August 20, 2023. <https://www.afm-telethon.fr/fr/fiches-maladies/myosites-myopathies-inflammatoires>
20. Myopathies inflammatoires – CRMR des maladies auto-immunes de Strasbourg (RESO). Accessed July 11, 2023. <https://maladie-autoimmune.fr/myosites-myopathies-inflammatoires/>
21. Sarcoïdose pulmonaire | Fiche santé HCL. Accessed August 21, 2023. <https://www.chu-lyon.fr/sarcoidose-pulmonaire>
22. Londner C, Zendah I, Freynet O, et al. Traitement de la sarcoïdose. *Rev Médecine Interne.* 2011;32(2):109-113. doi:10.1016/j.revmed.2010.10.351

23. Généralités du Syndrome des anticorps antiphospholipides. Published December 13, 2017. Accessed August 20, 2023. <https://www.fai2r.org/les-pathologies-rares/syndrome-des-antiphospholipides/generalites/>
24. Joste V, Dragon-Durey MA, Darnige L. Diagnostic biologique du syndrome des antiphospholipides : des critères à la pratique. *Rev Médecine Interne*. 2018;39(1):34-41. doi:10.1016/j.revmed.2017.02.006
25. Ma SN, Zaman Huri H, Yahya F. Drug-related problems in patients with rheumatoid arthritis. *Ther Clin Risk Manag*. 2019;15:505-524. doi:10.2147/TCRM.S194921
26. Drent M, Jessurun NT, Wijnen PA, Bekers O, Bast A. Drug-induced comorbidities in patients with sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2022;28(5):468. doi:10.1097/MCP.0000000000000889
27. Chang S, Stebbins M, Witt EA, Kirkham H, Santos T, Cocohoba J. Medication-related problems in chronic inflammatory conditions: A pharmacy claims and electronic health record analysis. *JACCP J Am Coll Clin Pharm*. 2021;4(5):570-579. doi:10.1002/jac5.1417
28. Lippert A, Renner B. Herb–Drug Interaction in Inflammatory Diseases: Review of Phytomedicine and Herbal Supplements. *J Clin Med*. 2022;11(6). doi:10.3390/jcm11061567
29. Fontaine M, Seguy L, Zarnitsky C, Delplanque R. 000697 - Mise en place d'une consultation pharmaceutique pré-biothérapie en hôpital de jour de rhumatologie. Syndicat National des Pharmaciens des Etablissements Publics de Santé. Accessed April 30, 2023. <http://mediatheque.synprefh.cyim.com/mediatheque/media.aspx?mediaId=24227&channel=23854>
30. Flipon E, Fonteneau A, Brazier M, Fardellone P. 086 Improving the care of patients with chronic inflammatory rheumatic diseases by including a clinical pharmacist in the multidisciplinary team of a rheumatology department. *Qual Saf Health Care*. 2010;19(Suppl 1):A158-A159. doi:10.1136/qshc.2010.041632.11

31. Sah SK, Ramaswamy S, Ramesh M. Impact of Clinical Pharmacist Interventions in Resolving Drug-Related Problems in Patients with Systemic Autoimmune Disorders. *J Pharmacol Pharmacother*. 2021;12(4):168-171. doi:10.4103/jpp.jpp_149_21
32. Sah S, Madhan R, S R. PSY23 Initiation of Clinical Pharmacist Services for Identification and Resolution of Drug Related Problems and Detecting Their Predictors in Systemic LUPUS Erythematosus. *Value Health*. 2020;23:S746-S747. doi:10.1016/j.jval.2020.08.2031
33. Chauvelot F. Évaluation de l'observance thérapeutique en ambulatoire: application à la pathologie ulcéreuse.
34. Mierlo T van, Fournier R, Ingham M. Targeting Medication Non-Adherence Behavior in Selected Autoimmune Diseases: A Systematic Approach to Digital Health Program Development. *PLOS ONE*. 2015;10(6):e0129364. doi:10.1371/journal.pone.0129364
35. Hedrine : Herb Drug Interaction Database: Herbs. Accessed April 2, 2023. <https://hedrine.univ-grenoble-alpes.fr/herbs/view/74>
36. Gorski JC, Huang SM, Pinto A, et al. The effect of echinacea (*Echinacea purpurea* root) on cytochrome P450 activity in vivo. *Clin Pharmacol Ther*. 2004;75(1):89-100. doi:10.1016/j.clpt.2003.09.013
37. Belo-Kibabu S, Bottois C, Dumas S, et al. Mise en place de consultations pluridisciplinaires pour des patients atteints de rhumatisme inflammatoire chronique et traités par biothérapie sous-cutanée : bilan à un an et perspectives. *Ann Pharm Fr*. Published online August 29, 2022. doi:10.1016/j.pharma.2022.08.011
38. Levivien C, Bottois C, López Medina C, et al. Impact of a clinical pharmacist in a multidisciplinary consultation on the switch to a biosimilar for inflammatory rheumatic diseases. *Joint Bone Spine*. 2022;89(3):105322. doi:10.1016/j.jbspin.2021.105322
39. Hiremath AC, Bhandari R, Wali S, Ganachari MS, Doshi B. Impact of clinical pharmacist on medication adherence among psoriasis patients: A randomized controlled study. *Clin Epidemiol Glob Health*. 2021;10:100687. doi:10.1016/j.cegh.2020.100687

40. Masson K. Quelle place pour une consultation pharmaceutique dans un programme de retour à l'activité physique destiné à des patients souffrant de rhumatismes inflammatoires chroniques ? EM-Consulte. Accessed May 2, 2023. <https://www.em-consulte.com/article/1562204/article/quelle-place-pour-une-consultation-pharmaceutique->
41. Simonin P. Outils et solutions pour améliorer l'Éducation Thérapeutique du Patient: application au psoriasis. Published online 2022.
42. Grangé J, Tesmoingt C, Chauveheid MP, et al. Mise en place d'un programme d'éducation thérapeutique des patients traités par corticoïdes dans un service de médecine interne. *Pharm Hosp Clin*. 2011;46(2):81-92. doi:10.1016/j.phclin.2011.05.001
43. Gutermann L, Viguier F, Habib M, et al. Création d'un jeu d'éducation thérapeutique pour les patients atteints de rhumatismes inflammatoires chroniques. *Pharm Hosp Clin*. 2016;51(4):364-365. doi:10.1016/j.phclin.2016.10.055
44. Mettler C, Daguzan A, Lagouanelle MC, et al. Attentes en éducation thérapeutique des patients atteints de Purpura thrombopénique immunologique et des soignants. *Rev Médecine Interne*. 2020;41:A67. doi:10.1016/j.revmed.2020.10.110
45. Hervier B, Devilliers H, Amiour F, et al. Évaluation des attentes des patients pour un programme d'éducation thérapeutique au cours du lupus systémique. *Rev Médecine Interne*. 2014;35(5):297-302. doi:10.1016/j.revmed.2013.04.011
46. Schlencker A, Messer L, Ardizzone M, et al. Improving patient pathways for systemic lupus erythematosus: a multistakeholder pathway optimisation study. *Lupus Sci Med*. 2022;9(1):e000700. doi:10.1136/lupus-2022-000700
47. Instruction no DGOS/R1/DSS/1A/2020/52 du 10 septembre 2020 relative à la gradation des prises en charge ambulatoires réalisées au sein des établissements de santé ayant des activités de médecine, chirurgie, obstétrique et odontologie ou ayant une activité d'hospitalisation à domicile.
48. Membres du comité technique coordonné par l'OMéDIT PACA Corse et membres relecteurs de la SFPC. Guide de codification et valorisation des activités de pharmacie clinique dans les établissements de santé. Published online March 2023.

49. Banque Nationale de Données Maladies Rares. Published May 15, 2023. Accessed August 13, 2023. <https://www.bndmr.fr/>
50. Faure L, Vignot E, Fontana A, et al. Entretiens ciblés en rhumatologie : intérêt et faisabilité d'une transmission hôpital-ville. *Rev Rhum*. 2021;88:A234. doi:10.1016/j.rhum.2021.10.386
51. Vazquez L, Coussirou J, Grenier J, et al. Évaluation des besoins pour la mise en place d'une Unité de Thérapie Orale. *Bull Cancer (Paris)*. 2023;110(2):184-192. doi:10.1016/j.bulcan.2022.10.005
52. Antignac M, Hervier B, Devilliers H, et al. Évaluation des attentes et besoins des patients et des soignants pour un programme d'éducation thérapeutique dans le lupus. *Pharm Hosp Clin*. 2012;47:S54. doi:10.1016/j.phclin.2011.12.130
53. Weckerle CE, Niewold TB. The Unexplained Female Predominance of Systemic Lupus Erythematosus: Clues from Genetic and Cytokine Studies. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2011;40(1):42-49. doi:10.1007/s12016-009-8192-4
54. Chebbi W, Ben Salem W, Klii R, Kessomtini W, Jerbi S, Sfar MH. Syndrome de Gougerot-Sjögren primitif du sujet âgé: caractéristiques cliniques et immunologiques. *Pan Afr Med J*. 2015;20:8. doi:10.11604/pamj.2015.20.8.5042
55. Mettler C, Le Guern V, Legendre P, et al. Fardeau lié aux traitements et adhésion aux traitements immunosuppresseurs chez les patients en médecine interne : une étude observationnelle. *Rev Médecine Interne*. 2022;43:A70-A71. doi:10.1016/j.revmed.2022.03.246
56. Cormier N, Bedoucha C, Roux-Marson C, Valery A, Dufossez F. Instruction de gradation des soins : une opportunité pour ancrer les activités de pharmacie clinique dans le parcours des patients atteints de cancer. *Bull Cancer (Paris)*. 2023;110(7):802-809. doi:10.1016/j.bulcan.2023.02.018
57. Belo-Kibabu S, Bottois C, Dumas S, et al. Mise en place de consultations pluridisciplinaires pour des patients atteints de rhumatisme inflammatoire chronique et traités par biothérapie sous-cutanée : bilan à un an et perspectives. *Ann Pharm Fr*. 2023;81(2):370-379. doi:10.1016/j.pharma.2022.08.011

58. Demesmay K, Genéton S, Widawski L, Mann MS, Roncalez D, Messer L. Quelle place pour une consultation pharmaceutique dans un programme de retour à l'activité physique destiné à des patients souffrant de rhumatismes inflammatoires chroniques ? *Pharm Clin.* 2022;57(4):e84. doi:10.1016/j.phacli.2022.10.515

9. Annexes :

Annexe 1 : Schéma du parcours de soin optimisé des patients atteints d'un lupus systémique aux HUS⁴⁶



Annexe 2 : Questionnaire destiné aux médecins du service d'immunologie afin d'identifier leurs besoins en soins pharmaceutiques

Ce questionnaire contient plusieurs questions à choix multiples, choix simples et questions ouvertes afin d'évaluer vos besoins en expertise pharmaceutique afin d'optimiser le suivi de vos patients atteints d'une pathologie inflammatoire chronique.

- **De manière générale, quels seraient les objectifs d'une consultation pharmaceutique par rapport aux difficultés rencontrées par les patients ?**

L'information du patient : ré-explication de la physiopathologie de sa maladie,
des principes des traitements

Bon usage du médicament

Optimisation de la gestion des effets indésirables rapportés par le patient

Evaluation de l'adhésion thérapeutique/observance du patient

Amélioration du lien ville-hôpital (coordination avec le pharmacien d'officine
+/- médecin traitant)

Amélioration du taux de switch vers un générique ou biosimilaire

Autres :

.....
.....
.....

- **Avez-vous déjà eu des cas de mésusage/inobservance parmi vos patients ?**

Oui

Non

Détail :

.....
.....
.....
.....

- **Quelles activités seraient ainsi intéressantes ?**

Analyse pharmaceutique avec mise en évidence des interactions
médicamenteuses

Conciliation médicamenteuse ?

Entrée

Sortie

Les deux

Point sur les interactions avec les médecines complémentaires
(phytothérapie, aromathérapie) ?

Point sur la gestion des antalgiques

Ateliers de mise en situation pour la gestion des effets indésirables

Point sur la gestion de la vie quotidienne (vaccination et voyages, hygiène de
vie, prévision d'une grossesse, qualité de vie)

- Quels sont les symptômes rencontrés par les patients pouvant être pris en charge par une optimisation thérapeutique ? (douleur...)

.....

.....

.....

- Seriez-vous intéressé par un point sur les génériques/biosimilaires ?

Oui

Non

- A votre avis, quel(s) est/sont le(s) facteur(s) de mauvaise compliance ?

Manque d'information sur le schéma d'administration

Etat psychologique altéré (âge, dépression, alcoolisme...)

Anxiété face aux effets indésirables

Prise du traitement jugée trop contraignante par le patient

Autre :

.....

.....

- Existe-t-il un programme d'éducation thérapeutique (ETP) au sein du service d'immunologie/médecine interne ?

Oui

Non

Si oui, le(s)quel(s) ? :

.....

.....

- Qui est/sont le ou les coordinateur(s) du programme d'ETP

.....

.....

- De quel type de séances s'agit-il ?

.....

.....

.....

- Combien de patients sont concernés ?

.....

.....

- Combien de séances sont réalisées par an et par patient dans le cadre du programme d'ETP ?

.....

.....

- Ce nombre est-il défini grâce à un ou des référentiel(s) ou dépend-t-il de la pathologie du patient ?

- Référentiels

- Pathologie-dépendant

- Autre :

- **A quelle fréquence devrait avoir lieu la consultation pharmaceutique ?**

Uniquement après la consultation médicale initiale pour la mise en place du traitement et à chaque changement de traitement

Après la consultation initiale puis à la demande du patient ou du médecin

De manière répétée à une fréquence définie (une fois par an, une fois par semestre...)

- **Pensez-vous qu'une consultation pharmaceutique vous ferait gagner du temps ?**

Oui

Non

- **Quelle est la durée d'une première consultation ? D'une consultation de suivi ?**

.....
.....

- **Pour vous, comment faudrait-il sélectionner les patients éligibles pour une consultation pharmaceutique ?**

Tous ceux qui participent déjà au programme d'ETP

Les AJA (transition HDJ pédiatrie à HDJ adulte notamment)

Les patients dépendants (personnes âgées, très comorbides)

Les patients pour lesquels une barrière de la langue existe

Les patients traités par un type de médicament en particulier

Corticoïdes

Immunosuppresseurs

Biothérapies

Les patients souffrant de certaines pathologies en particulier

- **Quelles pathologies seraient à cibler ?**

.....
.....
.....
.....

- **Avez-vous des remarques à ajouter, d'autres propositions ?**

.....
.....
.....
.....
.....
.....

Résumé

Identification des besoins en soins pharmaceutiques des patients atteints de pathologies dysimmunitaires chroniques

Introduction : Les soins pharmaceutiques proposés aux patients atteints de pathologies dysimmunitaires chroniques améliorent leur prise en soins en diminuant l’iatrogénie et en optimisant la thérapeutique. L’objectif de cette étude est d’identifier les besoins en soins pharmaceutiques des patients atteints de pathologies dysimmunitaires chroniques suivis en immunologie (hors rhumatologie, gastro-entérologie, neurologie et dermatologie), ainsi que de modéliser des parcours de soins afin d’estimer le temps pharmacien nécessaire à la mise en place de ces soins pharmaceutiques et les recettes générées.

Matériels et méthode : Les besoins en soins pharmaceutiques ont été identifiés grâce à une enquête auprès des médecins spécialisés en immunologie. Les caractéristiques des patients suivis en immunologie ont été déterminées grâce à une extraction de données de la banque nationale de données maladies rares (BaMaRa). La modélisation des parcours de soins a été réalisée grâce à l’outil élaboré par le groupe « Pharaon » en oncologie, adapté en immunologie.

Résultats : Les soins pharmaceutiques identifiés sont le plan pharmaceutique personnalisé initial et de suivi, réalisé une fois par an, un entretien pharmaceutique dédié à l’adhésion médicamenteuse chez les patients le nécessitant, une fois par an, pour les patients souffrant des pathologies identifiées par les médecins et qui représentent 60,7% de la cohorte, soit 1388 patients (lupus, sclérodermie, vascularites, syndrome de Gougerot-Sjögren et déficits immunitaires), ainsi qu’une séance d’éducation thérapeutique orientée sur le traitement des patients atteints de lupus et des adolescents-jeunes adultes. Les ressources humaines estimées pour la réalisation de ces soins pharmaceutiques nécessitent 0,89 équivalent temps-plein pharmacien et la recette générée par ces activités serait de 75 248 euros nets par an, en incluant l’éducation thérapeutique des patients adolescents-jeunes adultes et lupiques incidents.

Discussion et conclusion : La prise en charge en groupe homogène de séjour plein ou intermédiaire, selon le nombre d’intervenants, serait intéressant pour financer les soins pharmaceutiques identifiés. Les activités ne pouvant pas être prises en charge par ce dispositif pourraient être financées dans le futur grâce à la codification des activités de pharmacie clinique.