

**MEMOIRE POUR LE DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
DE PHARMACIE HOSPITALIERE ET DES COLLECTIVITES**

Conformément aux dispositions du Décret du 10 septembre 1990 tient lieu de

THESE EN VUE DU DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**MISE EN PLACE D'ENTRETIENS PHARMACEUTIQUES
« INFLIXIMAB » EN GASTRO-ENTEROLOGIE**

Soutenue publiquement le 19 septembre 2014 par
Melle Constance GEORGEL

Membres du Jury

Président : Monsieur le Professeur **Bertrand DECAUDIN**
Professeur des Universités – Université Lille 2
Pharmacien Praticien Hospitalier – CHRU de Lille

Assesseurs : Monsieur le Docteur **Ivan TOUZE**
Gastro-entérologue Praticien Hospitalier – Centre Hospitalier de Lens

Madame le Docteur **Vanessa BLOCH**
Maître de conférences universitaire – Faculté de pharmacie Paris V
Pharmacien Praticien Hospitalier – Hôpital Lariboisière

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur **Bruno FRIMAT**
Maître de conférences associé – Université Lille 2
Pharmacien Praticien Hospitalier – Centre Hospitalier de Lens



**Faculté des Sciences Pharmaceutiques
et Biologiques de Lille**



**Université Lille 2
Droit et Santé**

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE
CEDEX

Université Lille 2 – Droit et Santé

Président : Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE

Vice-présidents : Professeur Alain DUROCHER Professeur Régis BORDET
Professeur Patrick PELAYO
Professeur Frédéric LOBEZ
Professeur Monique CAPRON
Professeur Salem KACET
Madame Stéphanie DAMAREY
Monsieur Pierre RAVAUX
Monsieur Larbi AIT-HENNANI
Monsieur Edouard DANJOU

Directeur Général des Services : Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen : Professeur Luc DUBREUIL

Vice-Doyen, 1^{er} assesseur : Professeur Damien CUNY

Assesseurs : Mme Nadine ROGER
Professeur Philippe CHAVATTE

Chef des services administratifs : Monsieur André GENY

Liste des Professeurs des Universités :

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BAILLEUL	François	Pharmacognosie
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mlle	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GESQUIERE	Jean-Claude	Chimie Organique
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques

Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et déontologie pharmaceutique
Mlle	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique

M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)
----	--------	-------	------------------------------

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	BRUNET	Claude	Pharmacologie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
M.	DUBREUIL	Luc	Bactériologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique

M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)
----	---------	---------	--------------------------

Liste des Maitres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
M.	BEGHYN	Terence	Chimie Thérapeutique 3
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARATO	Pascal	Chimie Thérapeutique 2
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mlle	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mlle	CHARTON	Julie	Chimie Organique
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mlle	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Melle	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire

M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mlle	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique 1
Mlle	LEONHARD	Julie	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	LORIN-LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MOUTON	Nicolas	Physique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Melle	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
Mme	THUILLIER	Pascale	Hématologie
Mme	VANHOUTTE	Geneviève	Biochimie
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)

Liste des Maitres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et déontologie pharmaceutique

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ABADIE	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	FIEVET	Pierre	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	WATRELOS	Michel	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique



**Faculté des Sciences Pharmaceutiques
et Biologiques de Lille**



**Université Lille 2
Droit et Santé**

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr/>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions
émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

A mon Président de thèse,

Monsieur le Professeur Bertrand DECAUDIN

*Vous me faites l'honneur de présider mon jury.
Durant mon internat, j'ai pu apprécier votre implication auprès des internes
ainsi que votre engagement pour le métier de Pharmacien Hospitalier.
Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.*

A mes juges,

Monsieur le Docteur Ivan TOUZE

*Vous me faites l'honneur de juger ce travail.
Je vous remercie de m'avoir permis de le réaliser.
Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.*

Madame le Docteur Vanessa BLOCH

*Vous me faites l'honneur de juger ce travail.
Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.*

A mon directeur de thèse,

Monsieur le Docteur Bruno FRIMAT

*Vous m'avez fait l'honneur de me confier et de diriger ce travail.
Vous m'avez aidée, par vos compétences et vos conseils, à mener sereinement ce travail.
J'ai été ravie de travailler avec vous.
Je tenais à vous exprimer mes plus sincères remerciements et toute ma gratitude.*

Je dédie cette thèse

A mes parents,

*Merci de m'avoir soutenue et encouragée tout au long de mon parcours.
Merci de m'avoir transmis des valeurs solides qui me permettent
d'avancer sereinement dans ma vie professionnelle, personnelle et sportive.
Je vous en serai éternellement reconnaissante.*

A ma sœur Anne-France,

*Merci pour ton soutien.
Merci pour les nombreux moments que tu m'as consacrés tout au long de mes études.*

A ma famille,

*Qui m'entoure de toute son affection et sur laquelle je peux compter à chaque instant.
Merci pour tous les moments partagés ensemble.*

A mes amis,

Laura, Eugénie, Elodie,

*Merci pour votre amitié fidèle et d'être toujours là pour moi.
Votre amitié m'est indispensable.
Laura, c'était inespéré mais nous allons être collègues ! J'en suis très heureuse.*

Jérôme, Valentin, Chloé, Romain, Bérengère, Jean-Mich, Alex, Quentin, Max,

*Mes années pharma n'auraient jamais été les mêmes sans vous.
Merci pour tous ces souvenirs.*

Laura, Marine, Clara,

*Merci pour ces années d'internat passées ensemble.
Vous êtes toujours là dans les moments importants.*

Constance,

*Merci pour tous les moments partagés ensemble : que de souvenirs et d'émotions !
Granville, Toulouse, Madame Figaro ... en espérant qu'il y en ait plein d'autres !
Nous avons de nombreux points communs et ce n'est pas fini : bientôt consoeur !*

Aux enseignants, pharmaciens, et leurs équipes,

*Qui m'ont accompagnée, encadrée, formée et fait partager leur expérience professionnelle
tout au long de mon parcours.*

A toute l'équipe du Centre Hospitalier de Lens,

Christelle, Antoine, Noémie, Alexia,

*Merci pour le partage de compétences et pour votre bonne humeur.
J'ai été ravie de travailler vous.*

Rosine, Fred,

*Vous êtes des préparateurs au top.
A quand un nouveau défi en char à voile ?*

A toute l'équipe du Centre Hospitalier de Valenciennes,

Dominique,

*Nous partageons déjà une passion mais dorénavant nous allons partager notre bureau !
Je suis ravie de faire mes premiers pas en tant que pharmacien à tes côtés.*

Julien,

*Merci pour tous les moments de complicité.
Merci pour ton soutien et tes précieux conseils.*

A tous ceux,

*Qui ont participé de près ou de loin à l'élaboration de cette thèse :
Catherine, un grand merci pour votre accueil, gentillesse et disponibilité au sein du service.
Alexia, merci pour ton aide et ton engouement pour la poursuite de ce projet.*

A tous ceux,

Qui seront présents à la soutenance de ma thèse pour ce grand événement.

Un grand merci à tous...

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	5
--------------------------	----------

DONNEES SCIENTIFIQUES, CLINIQUES ET PHARMACEUTIQUES.....	6
---	----------

I. Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin	6
I.1. Définition	6
I.2. Epidémiologie	6
I.3. Etiologie	7
I.3.1. Facteurs génétiques.....	7
I.3.2. Facteurs environnementaux.....	8
I.3.2.1. Tabac.....	8
I.3.2.2. Appendicectomie.....	9
I.3.2.3. Facteurs alimentaires	10
I.3.2.4. Médicaments.....	10
I.3.2.5. La piste infectieuse	10
I.3.2.6. La théorie « hygiéniste ».....	11
I.3.2.7. Stress et facteurs psychologiques	12
I.3.2.8. L'exposition au soleil et la vitamine D	12
I.3.2.9. L'aluminium	12
I.4. Physiopathologie	12
I.5. Manifestations cliniques.....	13
I.5.1. La maladie de Crohn	13
I.5.2. La rectocolite ulcéro-hémorragique	15
I.5.3. Les manifestations extra-digestives.....	15
I.5.4. Cancer	16
I.6. La prise en charge médicamenteuse	16
I.6.1. La stratégie thérapeutique	16
I.6.2. Traitements médicamenteux.....	18
I.6.2.1. Les anti-inflammatoires.....	18
I.6.2.2. Les glucocorticoïdes.....	18
I.6.2.3. Les immunosuppresseurs	19
I.6.2.4. Les biothérapies : les anticorps anti-TNF α	20
II. Infliximab	20
II.1. Mécanisme d'action	20
II.2. Indications	21
II.3. Bilan pré-thérapeutique	21
II.4. Posologie et modalités d'administration.....	22
II.5. Effets indésirables.....	23

MISE EN PLACE DES ENTRETIENS PHARMACEUTIQUES	26
---	-----------

I. Contexte	26
--------------------------	-----------

II. Objectifs	27
III. Matériels et méthodes.....	27
III.1. Les patients concernés	27
III.2. Le lieu et le moment.....	27
III.3. Les outils	28
III.3.1. Le questionnaire	28
III.3.2. Les plaquettes d'informations	29
III.3.3. L'enquête de satisfaction.....	29
III.3.4. La feuille récapitulative « Entretien Rémicade® »	29
III.4. Déroulement de l'entretien pharmaceutique	30
III.5. Evaluation des connaissances à 2 mois	32
III.6. Analyse statistique.....	34
IV. Résultats	34
IV.1. Description de la population cible.....	34
IV.2. Résultats de l'entretien pharmaceutique.....	35
IV.2.1. Taux de participation.....	35
IV.2.2. Réponses au questionnaire effectué lors du premier entretien pharmaceutique	35
IV.2.2.1. Globalement	36
IV.2.2.2. Par thème.	38
IV.2.2.3. Comparaison patients naïfs/patients prétraités.....	39
IV.2.3. Résultats de l'enquête de satisfaction.....	40
IV.3. Résultats de l'évaluation des connaissances deux mois plus tard	41
IV.3.1. Comparaison des résultats au questionnaire entre les deux entretiens.....	42
IV.3.2. Comparaison des résultats entre les deux entretiens pour chaque thème du questionnaire.....	42
V. Discussion.....	44
V.1. Interprétation des résultats.....	44
V.1.1. Point sur les connaissances avant le premier entretien	44
V.1.2. Acquis et impact de l'entretien.....	45
V.2. Réflexion sur l'amélioration du questionnaire	47
V.3. Question du patient.....	49
V.4. Quand revoir le patient ?.....	50
V.5. Formations des personnes effectuant les entretiens.....	51
CONCLUSION ET PERSPECTIVES	53
ANNEXES.....	54

TABLE DES FIGURES ET DES TABLEAUX

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Schéma simplifié de la physiopathologie des MICI.....	13
Figure 2 : Localisation des lésions digestives dans la MC.....	14
Figure 3 : Localisation des lésions digestives dans la RCH.....	15
Figure 4 : Evolution du nombre de patients durant l'étude.....	35
Figure 5 : Impact de la maladie au quotidien.....	36
Figure 6 : Réponses obtenues au premier questionnaire.....	36
Figure 7 : Réponses obtenues au premier questionnaire par thème.....	39
Figure 8 : Scores obtenus au premier questionnaire pour les patients prétraités et naïfs.....	40
Figure 9 : Réponses obtenues au deuxième questionnaire.....	41
Figure 10 : Différence des scores obtenus entre les deux questionnaires pour chaque patient.....	42
Figure 11 : Réponses obtenues aux questions regroupées par thème au premier et au deuxième questionnaire.....	43
Figure 12 : Exemple du guide « Aide à l'entretien Maladie de Crohn et Rémicade® » concernant l'item du tabac.....	52

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Description des différentes phases du premier entretien pharmaceutique.....	32
Tableau 2 : Description des différentes phases du deuxième entretien pharmaceutique.....	33
Tableau 3 : Caractéristiques de la cohorte.....	34
Tableau 4 : Réponses obtenues aux questions du premier questionnaire.....	37
Tableau 5 : Regroupement des questions par thème.....	38
Tableau 6 : Résultats de l'enquête de satisfaction.....	41

LISTE DES ABREVIATIONS

5-ASA : Acide 5-AminoSalicylique

AFA : Association François Aupetit

AIEC : Adherent-Invasive *Escherichia coli*

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

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

CRP : Protéine C Réactive

HACA : Human Anti-Chimeric Antibody

IDE : Infirmier Diplômé d'Etat

IDR : IntraDermoRéaction

LRR : Leucine Rich Region

MC : Maladie de Crohn

MDP : Muramyl DiPeptide

MICI : Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin

NOD 2 : Nucleotide-binding Oligomerization Domain 2

RCH : RectoColite ulcéro-Hémorragique

TNF : Tumor Necrosis Factor

INTRODUCTION

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) regroupent principalement la maladie de Crohn et la rectocolite ulcéro-hémorragique. En France, on estime que plus de 200 000 personnes sont atteintes de MICI. Il n'existe pas, actuellement, de traitement permettant une guérison durable. Dans ce contexte, l'essor des biothérapies a considérablement modifié la prise en charge de ces pathologies. Premier anti-TNF α indiqué dans le traitement des MICI, l'infliximab représente le médicament anti-TNF α le plus largement utilisé dans ces indications.

Les MICI touchent des patients jeunes. Elles peuvent être graves particulièrement invalidantes au quotidien et nécessitent une prise en charge continue et coordonnée. Entre crainte d'intolérance et contrainte d'hospitalisation, l'introduction de l'infliximab est une étape difficile à gérer pour le patient. Face à ce constat, il a été décidé, en partenariat avec l'équipe médicale, de mettre en place des entretiens pharmaceutiques pour l'ensemble des patients du Centre Hospitalier de Lens qu'ils soient prétraités ou non par infliximab.

Le but des entretiens pharmaceutiques est de consolider les informations apportées par le médecin sur la maladie et de fournir les conseils de bon usage sur le traitement. Le travail consiste en la mise en place de ces entretiens et en l'élaboration des différents outils nécessaires à leur réalisation. Cette démarche démontre la volonté d'enrichir les connaissances du patient sur sa maladie et son traitement pour ainsi contribuer à améliorer leur qualité de vie au quotidien.

DONNEES SCIENTIFIQUES, CLINIQUES ET PHARMACEUTIQUES

I. LES MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE L'INTESTIN

I.1. Définition

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, connues sous l'acronyme MICI, se caractérisent par l'inflammation de la paroi du tractus digestif, source de lésions destructrices. Les MICI regroupent deux pathologies, d'origine encore indéterminée, dont les présentations clinique et morphologique sont différentes : la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite ulcéro-hémorragique (RCH). Elles affectent des sujets jeunes et évoluent par des périodes de poussées suivies de périodes de rémissions. Une troisième pathologie peut être ajoutée : la « colite indéterminée », présentant les caractéristiques d'une colite idiopathique pour laquelle l'ensemble des examens réalisés ne permet pas de se prononcer entre la MC et la RCH.

I.2. Epidémiologie

Les MICI touchent essentiellement les pays du monde occidental. L'Amérique du nord et l'Europe du nord sont les régions présentant la plus grande prévalence (nombre de cas de maladies présents à un moment donné dans une population). Dans les pays en voie de développement, la prévalence des MICI reste beaucoup plus faible, mais leur incidence augmente très fortement [1]. En Europe, l'incidence (nombre de nouveaux cas observés pendant une période donnée) des MICI varie de manière importante selon les pays. On remarque un gradient Nord-Sud qui tend à s'atténuer au cours des années. L'incidence et la prévalence de la MC sont généralement plus faibles que celles de la RCH. La France et la Belgique font exceptions en Europe, avec un nombre de patients porteurs de MC supérieur à celui de RCH [2].

Dans le nord de la France, durant ces dernières années, l'incidence de la MC est en constante hausse : elle a augmenté de 30% passant de 5,3/100 000 habitants en 1987 à 7,6/100 000 habitants en 2008 alors que l'incidence de la RCH reste stable, environ 4,4/100 000 habitants [3].

Les MICI touchent généralement des sujets jeunes. Le pic d'occurrence est situé entre 15 et 35 ans. Elles affectent les deux sexes, avec un sex ratio en faveur des femmes pour la MC (0,8) et, à l'inverse, en faveur des hommes pour la RCH (1,3).

Une meilleure connaissance de l'épidémiologie descriptive des MICI peut orienter vers des pistes étiologiques.

I.3. Etiologie

L'étiologie des MICI reste encore inconnue, malgré la démonstration de l'implication de facteurs génétiques et environnementaux.

I.3.1. Facteurs génétiques

En 2001, deux études ont permis l'identification du premier gène prédisposant à la MC : NOD2 (nucleotide-binding oligomerization domain 2), situé dans la région péricentromérique du chromosome 16 [4], [5]. Le gène NOD2, encore appelé CARD15, code pour une protéine comprenant un domaine carboxy-terminal riche en leucine (Leucine Rich Region : LRR) impliqué dans la reconnaissance des motifs muramyl-dipeptide (MDP) de la paroi bactérienne [6]. La mutation du gène, localisée dans le domaine LRR de la protéine, provoque une perte de reconnaissance des motifs de la paroi bactérienne. Cela entraîne une dysrégulation de la réponse immunitaire, une diminution de la production de cytokines pro-inflammatoires et une diminution de l'expression de chémokines et de défensines [7]. De plus, il a été démontré que la déficience de CARD15 pourrait aggraver l'inflammation intestinale par une activation secondaire excessive du système immunitaire de la muqueuse intestinale [8].

Trois mutations (R702W, G908R, et 1007fs) sont prépondérantes au niveau de ce gène et sont présentes chez environ 50% des patients atteints de MC, contre une fréquence de 10 à 20% dans la population générale ou chez les patients RCH [9]. Le risque relatif de développer une MC est de 2,20 à 4,09 chez les sujets hétérozygotes pour l'une de ces mutations et environ de 17,1 pour les homozygotes ou les hétérozygotes composites [10]. La mutation du gène CARD15/NOD2 n'est pas une condition suffisante pour développer la maladie : être porteur de la mutation ne signifie pas être malade. Ce n'est pas non plus une condition nécessaire. Les mutations du gène CARD15/NOD2 n'expliqueraient que 20% de la prédisposition génétique à la MC [11].

Les MICI ne sont pas des pathologies héréditaires au sens propre, mais il existe une agrégation familiale. En effet, les patients souffrant de MICI ont un parent du premier degré atteint de l'une des pathologies dans 5 à 23% des cas [12]. Les formes conjugales de MICI, c'est-à-dire que l'un des deux conjoints n'est pas malade mais le devient dans les années qui suivent le mariage, sont significativement plus fréquentes que ne le voudrait le hasard. La MC, chez le conjoint indemne au moment du mariage, survient après une médiane de 8,5 ans de vie commune [13]. Ces formes conjugales suggèrent que le fait de partager le même environnement, au sein du foyer familial, favorise le développement de la MC.

I.3.2. Facteurs environnementaux

I.3.2.1. Tabac

Le tabac possède des effets opposés : il protège de la RCH mais favorise la survenue d'une MC.

Le risque de développer une MC chez les fumeurs est le double de celui des non-fumeurs [14]. Le risque de développer une MC ne rejoint celui des non-fumeurs qu'au terme de 4 années de sevrage [14]. Chez les fumeurs, le risque de poussées est augmenté chaque année de plus de 50% par rapport aux non-fumeurs. Le tabac augmente le risque de recours à une corticothérapie ou à des immunosuppresseurs ainsi que le risque de récurrence post chirurgicale. Cet effet du tabac est indépendant de la consommation cumulée. Au cours de l'évolution de la maladie, les fumeurs développent davantage de complications perforantes

(abcès, fistules) que les non-fumeurs [15]. L'effet bénéfique de l'arrêt du tabac n'est pas immédiat. En effet, le taux annuel d'interventions et la symptomatologie sont moindres après quelques mois, voire quelques années d'abstention [15].

Le risque de développer une RCH est diminué chez le fumeur. Le risque relatif est évalué à 0,41. L'effet protecteur du tabac tend à être plus marqué chez les hommes [14]. Il est indépendant de la consommation cumulée. Le risque de développer une RCH n'est pas diminué chez les ex-fumeurs [15]. Au contraire, le risque de développer une RCH est augmenté dans les 2 à 3 années qui suivent l'arrêt du tabac [16]. Chez les fumeurs, les taux de poussées et d'hospitalisations ainsi que le recours à la corticothérapie orale sont plus faibles que chez les non-fumeurs. Lors de l'arrêt du tabac chez un patient atteint d'une RCH, l'expression des symptômes augmente. La maladie devient plus active, ce qui nécessite le plus souvent une corticothérapie orale [15].

La diversité des substances contenues dans le tabac expliquent les différents effets du tabac sur les maladies inflammatoires. Les mécanismes physiopathologiques du tabac sont multiples. Le tabac augmente la production de mucus par l'épithélium colique, ce qui participerait à la protection des fumeurs au développement d'une RCH [15]. Le tabac a une action immunomodulatrice [15]. Le tabac a une action anti-inflammatoire. Mais, les fumeurs génèrent plus de radicaux libres, facteur important d'entretien de la lésion inflammatoire muqueuse, et sont déficitaires en anti-oxydants [15]. Le tabac a une action vasculaire. Ayant un effet procoagulant, le tabac pourrait favoriser l'apparition de microthromboses au niveau des vaisseaux mésentériques et, donc, aggraver les lésions de la MC. Cet effet expliquerait donc l'aggravation des lésions de la MC par le tabac. Il n'est pas incompatible avec l'action positive que le tabac joue dans la RCH : l'augmentation anormale du flux sanguin rectal, observé lors d'une RCH, serait corrigée par la cigarette [15].

I.3.2.2. Appendicectomie

L'appendicectomie réduit de près de 70% le risque de développer une RCH. Mais cet effet protecteur n'a été démontré que si une intervention chirurgicale est réalisée avant l'âge de vingt ans et seulement en cas d'appendicite aiguë vraie ou d'adénolymphite mésentérique. L'appendicectomie est aussi associée à une évolution moins grave de la RCH avec un risque réduit de colectomie [17].

I.3.2.3. Facteurs alimentaires

L'alimentation modifie la composition et l'activité métabolique du microbiote intestinal. Les antigènes alimentaires constituent, avec les bactéries, la plus grande source d'antigènes au contact de la muqueuse intestinale. Par conséquent, l'alimentation joue un rôle dans le développement des MICI. Certains aliments sont délétères, d'autres sont bénéfiques. Un régime riche en protéines animales et en acides gras n-6 est associé à un risque augmenté de MICI. Au contraire, une alimentation riche en Oméga 3 aurait un effet protecteur [18]. En corrélation avec l'effet du tabac, la consommation de sucres rapides favoriserait la MC [19]. Un régime pauvre en fibres (légumes, fruits) favoriserait le développement des MICI [20].

I.3.2.4. Médicaments

Chez les femmes, les traitements oestropogestatifs contraceptifs ou substitutifs lors de la ménopause sont associés à un risque augmenté de MICI. En revanche, aucun effet n'est démontré sur l'évolution des MICI [18].

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens augmentent le risque de développer une MICI et aggravent les périodes de poussées [18].

Plusieurs études ont révélé une exposition plus importante dans l'enfance aux antibiotiques chez les patients atteints de MICI. L'utilisation d'antibiotiques chez l'enfant multiplierait par plus de 3 le risque de développer une MC notamment dans les 6 mois suivant cette utilisation. Ce risque serait proportionnel au nombre d'antibiotiques administrés. Il serait lié à une modification du microbiote intestinal chez des patients génétiquement prédisposés [21], [22].

I.3.2.5. La piste infectieuse

Plusieurs agents infectieux ont été incriminés dans la genèse des MICI. Certains y jouent un rôle spécifique.

Une association existe entre les infections intestinales communautaires virales ou bactériennes (*Salmonella*, *Campylobacter*) et la survenue de MICI. Cette association est plus forte pour la MC que pour la RCH [23].

Yersinia favoriserait la survenue des MICI chez les individus ayant un variant de NOD2, c'est-à-dire génétiquement prédisposés [24], [25].

La présence d'AIEC (« *adherent-invasive Escherichia coli* ») a été retrouvée chez 36 % des malades ayant une MC de l'iléon contre 6% chez des témoins. L'adhésion d'AIEC à la muqueuse iléale est favorisée chez les patients atteints de MC. Les AIEC déclenchent la production de cytokines, ce qui entraîne une augmentation de la colonisation et de l'inflammation de l'iléon [26].

Une étude suédoise a évoqué le rôle du virus de la rougeole dans le développement de la MC car, dans les années 50, l'incidence de la MC a augmenté en parallèle de la survenue d'épidémies de rougeole [27]. La même équipe a renforcé cette hypothèse en décrivant des cas de MC sévère chez des enfants dont la mère avait eu la rougeole pendant la grossesse [28]. De plus, un risque accru de MC a été attribué au vaccin vivant atténué contre la rougeole [29]. Mais, cette hypothèse est à ce jour totalement infirmée.

L'hypothèse du rôle de *Listeria monocytogenes* et de mycobactéries a été évoquée. Mais l'hypothèse n'a pas été démontrée [19].

1.3.2.6. La théorie « hygiéniste »

L'environnement dans l'enfance pourrait avoir un rôle particulièrement important dans la survenue d'une MICI. La répartition géographique et l'évolution dans le temps de ces maladies ont suggéré l'hypothèse de l'hygiène. Cette dernière a indéniablement permis de diminuer la mortalité et la morbidité infectieuses mais elle a éloigné l'homme de micro-organismes qui jouent un rôle régulateur dans le fonctionnement du système immunitaire [30]. Un niveau d'hygiène élevé dans l'enfance pourrait être associé à un risque supérieur de MICI. A l'inverse, les enfants vivant dans un milieu défavorisé au contact d'infections bactériennes et parasitaires seraient protégés de ce risque du fait d'une meilleure « éducation » de leur système immunitaire [31].

I.3.2.7. Stress et facteurs psychologiques

La majorité des patients atteints de MICI évoquent le stress comme première cause de survenue de la maladie. Aucune relation claire n'a été établie entre des facteurs psychologiques ou des événements de la vie et l'apparition de MC [32].

I.3.2.8. L'exposition au soleil et la vitamine D

Le gradient Nord-Sud, observé lors de l'étude épidémiologique, suggère que l'exposition au soleil a un rôle dans la physiopathologie des MICI. Plusieurs études observationnelles ont relevé une association entre un faible niveau d'exposition solaire (et donc de vitamine D) et la survenue et la sévérité de la MC. L'association entre RCH et carence en vitamine D est moins nette qu'avec la MC [18].

I.3.2.9. L'aluminium

L'aluminium, principal métal accumulé dans notre environnement depuis l'industrialisation, pourrait être un nouveau facteur de risque environnemental favorisant l'apparition des MICI. Une étude montre que l'exposition quotidienne d'aluminium à des concentrations présentes dans l'environnement des pays industrialisés augmente l'intensité et la durée de l'inflammation intestinale chez la souris. Les mécanismes sont multiples. L'aluminium augmente la réaction inflammatoire, fragilise le tube digestif, le rend plus sensible aux bactéries et empêche la cicatrisation [33].

I.4. Physiopathologie

Les MICI se caractérisent par une anomalie de la régulation de la réponse immunitaire dirigée contre des éléments de la flore intestinale chez des individus génétiquement prédisposés et sous l'influence de facteurs de l'environnement.

Le microbiote intestinal, anciennement appelé flore intestinale, constitue l'ensemble des micro-organismes vivants dans l'intestin. Le tractus digestif est un écosystème complexe et son homéostasie requiert une régulation finement ajustée entre les cellules intestinales de l'hôte et le microbiote résident. Toutes les bactéries n'induisent pas la même réponse

chez l'hôte, certaines sont pro-inflammatoires (agressives), d'autres ont un potentiel anti-inflammatoire (protectrices). Lorsqu'une dysbiose (déséquilibre du microbiote intestinal) survient, cela peut provoquer des lésions des muqueuses intestinales [34].

Les malades atteints de MC ont une augmentation de la perméabilité de la muqueuse intestinale, permettant son envahissement par des agents exogènes et impliquant une activation excessive du système immunitaire, d'autant plus au cours d'une dysbiose. Les cellules immunocompétentes sont ainsi stimulées au contact des agents exogènes, présents dans la lumière intestinale, et induisent la fabrication accrue de cytokines pro-inflammatoires (IL-2 et IFN- γ) et de médiateurs pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, TNF α , prostaglandines, leucotriènes, facteurs d'activation plaquettaire). Ces médiateurs de l'inflammation seraient à l'origine des dommages tissulaires observés au niveau de la muqueuse digestive et de la pérennisation de la réaction inflammatoire.

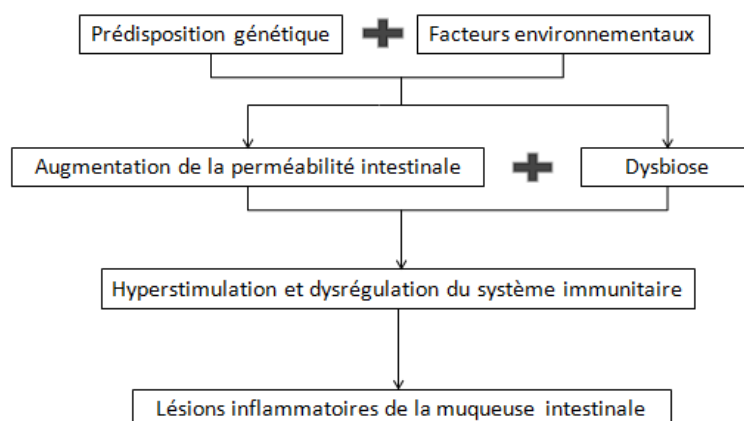


Figure 1 : Schéma simplifié de la physiopathologie des MICI

I.5. Manifestations cliniques

I.5.1. La maladie de Crohn

Les lésions peuvent toucher tout le tube digestif, de la bouche à l'anus mais sont particulièrement localisées dans la région iléo-colique (cf. Figure 2). Ces lésions sont

discontinues c'est-à-dire que des segments d'intestin normaux séparent des segments atteints.



Figure 2 : Localisation des lésions digestives dans la MC
Les lésions digestives apparaissent en rouge.

La MC se caractérise par des douleurs abdominales accentuées après les repas, des diarrhées, une asthénie, une perte de poids et un état fébrile. Elle évolue par poussées inflammatoires dont l'intensité et la fréquence varient selon les patients. L'inflammation intestinale peut provoquer une perte sanguine, manifestée sous forme de rectorragies et peut ainsi entraîner une anémie. La malnutrition, les malabsorptions sont fréquentes à tous les stades de la maladie de Crohn. Le syndrome inflammatoire est reflété, au niveau sanguin, par une hyperleucocytose et une augmentation des protéines inflammatoires dont la C-réactive protéine (CRP), marqueur de l'activité et de l'évolution de la pathologie. Une hypoalbuminémie et une thrombocytose sont également typiquement associées.

La MC peut être classée en trois catégories : fistulisante, sténosante, non fistulisante non sténosante. Dans les formes fistulisantes, l'inflammation entraîne des fistules, caractéristiques de la maladie. Dans les formes sténosantes, l'inflammation entraîne un rétrécissement de la lumière intestinale causant ballonnement, nausées et constipation. Une sténose complète provoque une obstruction intestinale. Les formes non fistulisantes et non sténosantes sont purement inflammatoires.

Liées à leur localisation, les complications de la MC sont les sténoses, les obstructions intestinales, les fistules et abcès, les hémorragies digestives et la cancérisation. Les patients atteints de MC ont trois fois plus de risque de développer un cancer du côlon par rapport à la population générale [35].

I.5.2. La rectocolite ulcéro-hémorragique

La RCH est caractérisée par une inflammation chronique évolutive touchant exclusivement le rectum et le côlon (cf. Figure 3). Les lésions débutent toujours par le rectum puis elles « remontent » vers le côlon droit. Elles s'étendent donc de façon « rétrograde » et de manière continue, sans intervalle de muqueuse saine.

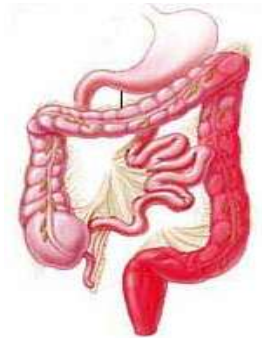


Figure 3 : Localisation des lésions digestives dans la RCH
Les lésions digestives apparaissent en rouge.

La RCH se manifeste par des douleurs abdominales, des diarrhées muco-sanglantes, des rectorragies, des ténésmes et des brûlures rectales. Comme pour la MC, des signes généraux apparaissent : fièvre, perte de poids, asthénie, altération de l'état général.

La complication la plus redoutée est la survenue d'un mégacôlon toxique, c'est-à-dire un côlon très dilaté. Cela peut provoquer une surinfection ou une perforation du côlon.

I.5.3. Les manifestations extra-digestives

Outre les manifestations intestinales, 30% des patients atteints de MICI présentent des signes extra-digestifs: manifestations articulaires, cutanéomuqueuses et hépatobiliaires.

Les manifestations articulaires sont les plus fréquentes et concernent environ 20% des patients atteints de MICI. Elles se manifestent principalement sous forme d'arthralgie mais aussi sous forme d'arthrites aiguës douloureuses. Ces arthrites concernent essentiellement les coudes, les poignets, les chevilles et la ceinture sacro-iliaque. Spécifiques aux MICI, elles sont non infectieuses et ne répondent généralement pas aux traitements classiquement utilisés dans les pathologies arthrosiques.

Les manifestations cutané-muqueuses sont diverses et concernent 15% des patients : érythème noueux, *Pyoderma gangrenosum*, aphtes buccaux, lésions oculaires.

Les troubles hépatiques sont retrouvés dans un stade sévère de MICI. Les pathologies les plus fréquentes sont une stéatose hépatique (accumulation de graisses dans le foie), une cholélithiase (présence de calculs au niveau de la vésicule et des voies biliaires) et une angiocholite sclérosante primitive. Conséquences des troubles hépatiques, des troubles de l'hémostase peuvent survenir au cours des MICI.

Des manifestations de dénutrition sont courantes au cours des MICI, et plus particulièrement, en cas de lésions au niveau de l'intestin grêle, siège d'absorption privilégié des nutriments et oligo-éléments. Lors des poussées sévères, les risques de déshydratation et d'anémie sévère sont importants et représentent donc des urgences thérapeutiques. Au stade chronique, une attention particulière est portée sur les carences.

I.5.4. Cancer

Chez les patients atteints de MICI à localisation colique, il existe une fréquence accrue de carcinomes coliques [36]. Les malades souffrant d'une RCH ou d'une MICI à localisation colique associée à une angiocholite sclérosante primitive ont un risque majoré de cancers colorectaux [37]. A partir du moment où le diagnostic en faveur d'une angiocholite sclérosante primitive est posé, une surveillance annuelle est nécessaire. Chez les patients atteints d'une MC grêlique, il existe un risque plus élevé de développer des adénocarcinomes de l'intestin grêle [38].

I.6. La prise en charge médicamenteuse

I.6.1. La stratégie thérapeutique

Le traitement des MICI dépend essentiellement de la sévérité de la maladie, de sa localisation, des complications et de la réponse aux thérapeutiques. Actuellement, aucun traitement ne permet de guérir de la maladie. L'objectif est de contrôler l'inflammation afin

d'obtenir une période de rémission la plus longue possible, de pallier les symptômes et de traiter les pathologies induites. Deux alternatives thérapeutiques sont employées au cours des MICI : le traitement médicamenteux, privilégié dans la mesure du possible et le traitement chirurgical, réservé lorsque le traitement médicamenteux seul s'avère insatisfaisant ou en cas de complications (perforation, mégacôlon toxique, fistules, sténoses) nécessitant une prise en charge chirurgicale en première ligne relayée et confortée ensuite par un traitement médicamenteux d'entretien. Les stratégies thérapeutiques sont similaires dans la MC et dans la RCH. La réponse au traitement médicamenteux est plus faible pour la MC que pour la RCH, induisant un recours plus fréquent à la chirurgie, d'autant plus que celle-ci peut être curative dans la RCH. Elle n'est que palliative pour la MC.

Deux types de stratégies médicales sont utilisés :

- La stratégie « *step-up* » propose de commencer par une médication la moins puissante, et, en cas d'un contrôle insuffisant des symptômes, de recourir aux médications plus puissantes. Les médicaments les moins « agressifs » (recul important, gestion des effets indésirables) sont donc utilisés en première intention. En cas d'échec, un recours aux traitements de plus en plus « actifs » (récents, marge thérapeutique plus étroite, rapport bénéfice/risque) est envisagé. Ainsi, dans la stratégie « *step-up* », les dérivés salicylés sont utilisés en première ligne de traitement. S'ils s'avèrent inefficaces ou partiellement efficaces, la prescription concomitante de glucocorticoïdes est mise en place. Les immunosuppresseurs seront réservés aux patients corticorésistants ou corticodépendants. Enfin, les cas de MICI résistants ou intolérants à ces traitements conventionnels peuvent être pris en charge par un médicament anti-TNF α . Les autorisations de mise sur le marché (AMM) des médicaments anti-TNF α ont été obtenues dans le cadre d'une prise en charge « *step-up* ». Cette stratégie thérapeutique reste la prise en charge recommandée dans les MICI, par l'ensemble des collègues et consensus thérapeutiques internationaux.

- A l'inverse, la stratégie « *top-down* » consiste à prescrire d'emblée, dès le diagnostic posé, un traitement « agressif », afin d'obtenir une cicatrisation rapide de la muqueuse digestive. Dans cette stratégie, les immunosuppresseurs et les anti-TNF α interviennent en première ligne de traitement.

I.6.2. Traitements médicamenteux

Il existe un large éventail de médicaments utilisés dans le traitement des MICI, regroupés en plusieurs classes thérapeutiques. On distingue les anti-inflammatoires, les corticoïdes, les immunosuppresseurs et les anti-TNF α .

I.6.2.1. Les anti-inflammatoires

Les anti-inflammatoires utilisés dans le traitement des MICI sont des dérivés de l'acide-5-aminosalicylique (5-ASA ou mésalazine). Ils représentent la première ligne de traitement dans la stratégie « *step-up* ». Les principaux médicaments utilisés sont soit l'acide 5-aminosalicylique (5-ASA) (*Pentasa*[®], *Rowasa*[®], *Fivasa*[®]), soit la sulfasalazine (*Salazopyrine*[®]). Les dérivés salicylés ont une indication dans les formes légères à modérées de MC et de RCH, avec une efficacité supérieure dans la RCH par rapport à la MC, mise à part dans le traitement de la MC à localisation colique avec un traitement à posologie importante [39].

I.6.2.2. Les glucocorticoïdes

Les glucocorticoïdes constituent un traitement puissant des poussées modérées à sévères de MICI. La corticothérapie n'est pas indiquée dans le traitement d'entretien des MICI. La période de rémission de la pathologie, obtenue grâce aux corticoïdes, reste habituellement brève, et nécessite l'instauration précoce d'un traitement d'entretien afin de maintenir la rémission de la pathologie. Les corticoïdes à effet systémique les plus couramment employés sont la prednisolone (*Solupred*[®]) et la prednisone (*Cortancyl*[®]). En traitement d'attaque des poussées modérées à sévères, la posologie de 1 mg/kg/j est recommandée. En l'absence d'amélioration des symptômes en trois à quatre semaines ou de rémission clinique en sept semaines, la poussée est dite corticorésistante. La corticorésistance survient dans 8% des cas et justifie un traitement par voie parentérale [40]. L'association avec un anti-TNF α peut être envisagée en cas d'amélioration non franche sous corticothérapie par voie parentérale.

I.6.2.3. Les immunosuppresseurs

L'azathioprine (Imurel®) et son dérivé métabolique, la 6-mercaptopurine (Purinéthol®), appartiennent à la classe des thiopurines et sont utilisés couramment dans les MICI, même si seule l'azathioprine possède l'AMM. L'azathioprine est utilisée en cas de non-réponse, d'intolérance ou de contre-indication aux dérivés salicylés, essentiellement dans la MC. Le délai d'action de la molécule est long (délai moyen de 3,1 mois) et variable en fonction du patient (entre 1 à 11 mois). Dans 20% des cas, chez les patients répondeurs, ce délai dépasse 4 mois. Chez les patients répondant positivement à un traitement par thiopurines, cela permet de réduire les doses de corticoïdes, le nombre de poussées, et le recours à la chirurgie [41]. Mais, la résistance à l'azathioprine est fréquemment rencontrée aux doses habituellement prescrites (2 à 2,5 mg/kg/jour).

Le méthotrexate a prouvé son efficacité dans l'induction de la rémission et le traitement d'entretien de la MC [42]. Il est indiqué en cas d'échec ou d'intolérance à l'azathioprine au cours de la MC. Le méthotrexate présente un intérêt majeur chez les patients souffrant de manifestations articulaires, telles qu'une spondylarthrite ankylosante du fait de son indication dans le traitement de certaines maladies articulaires telles que la polyarthrite rhumatoïde et le rhumatisme psoriasique. Son efficacité n'apparaît qu'au bout de six à huit semaines. La posologie recommandée est de 25 mg par semaine pendant quatre à six semaines en injection intramusculaire ou sous-cutanée [42]. La posologie d'entretien est de 15 à 20 mg par semaine. L'utilisation du méthotrexate dans la RCH est en cours d'étude : pour la pratique clinique, le méthotrexate n'est donc pas indiqué dans la RCH.

La ciclosporine est dépourvue d'AMM dans le traitement des MICI mais elle a pourtant prouvé son intérêt dans le traitement des poussées sévères, réfractaires, corticorésistantes de la RCH [43]. La ciclosporine n'a pas montré d'intérêt dans le traitement de la MC [44]. Dans cette indication, la ciclosporine est administrée par voie intraveineuse, à la posologie initiale de 2 mg/kg/j. Face à une réponse positive au traitement parentérale, le relais par voie orale est initié à la posologie de 4 mg/kg/j [45]. Le délai d'action de la ciclosporine est court : elle est donc utilisée dans le traitement des poussées de la RCH. Du fait de ses effets indésirables, la ciclosporine n'est pas recommandée en traitement d'entretien de la RCH.

I.6.2.4. Les biothérapies : les anticorps anti-TNF α

Deux médicaments anti-TNF α présentent des indications validées au cours des MICI : l'infliximab (Rémicade®) et l'adalimumab (Humira®). Ils possèdent l'AMM pour les mêmes indications. Mais l'infliximab possède deux indications supplémentaires en gastro-entérologie par rapport à l'adalimumab : le traitement de la RCH active sévère chez les enfants âgés de 6 à 17 ans qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel comprenant les corticoïdes et la 6-mercaptopurine ou l'azathioprine, ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués ainsi que le traitement de la MC active fistulisée, chez les patients adultes qui n'ont pas répondu malgré un traitement conventionnel approprié et bien conduit (comprenant antibiotiques, drainage et thérapie immunosuppressive). Médicament réservé à l'usage hospitalier, l'infliximab s'administre en perfusion intraveineuse lors d'une hospitalisation en hôpital de jour alors que l'adalimumab s'administre par une injection sous cutanée toutes les 2 semaines au domicile du patient.

En septembre 2013, un nouvel anti-TNF α , le golimumab (Simponi®), a obtenu une indication en gastro-entérologie, dans le traitement de la RCH active, modérée à sévère, chez les patients adultes qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel comprenant les corticoïdes et la 6-mercaptopurine ou l'azathioprine, ou chez lesquels ce traitement est mal toléré ou contre-indiqué.

II. INFLIXIMAB

II.1. Mécanisme d'action

L'infliximab (Rémicade®) agit en inhibant une cytokine produite en excès au cours des MICI : le TNF α . Il s'agit d'un anticorps monoclonal chimérique recombinant, produit grâce à la biotechnologie afin de neutraliser de façon spécifique le TNF α . Il s'agit d'un médicament appelé anti-TNF α .

II.2. Indications

En gastro-entérologie, Rémicade® possède l'AMM pour les indications suivantes :

- traitement de la MC non fistulisée active, modérée à sévère, chez les patients qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par un corticoïde et/ou un immunosuppresseur, ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré.

- traitement de la MC active fistulisée, chez les patients qui n'ont pas répondu malgré un traitement conventionnel approprié et bien conduit (comprenant antibiotiques, drainage et thérapie immunosuppressive).

- traitement de la MC active, sévère, chez les enfants âgés de 6 à 17 ans, qui n'ont pas répondu à un traitement conventionnel comprenant un corticoïde, un immunomodulateur et un traitement nutritionnel de première intention, ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués.

- traitement de la RCH active, modérée à sévère chez les patients qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel comprenant les corticoïdes et la 6-mercaptopurine ou l'azathioprine, ou chez lesquels ce traitement est mal toléré ou contre-indiqué.

- traitement de la RCH active sévère chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans, qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel comprenant les corticoïdes et la 6-mercaptopurine ou l'azathioprine, ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués [46].

II.3. Bilan pré-thérapeutique

Avant d'instaurer le traitement par infliximab, le patient doit effectuer de nombreux examens médicaux afin d'écartier de potentielles contre-indications au traitement.

On s'assure :

- de l'absence d'infection. Le TNF α participe à la lutte contre les infections. L'administration d'un anti-TNF α peut donc aggraver ou rendre plus difficile la guérison d'une infection évolutive. Des cas d'hépatite B graves et de tuberculose ont été décrits [47], [48].

On recherche des infections dont le diagnostic n'aurait pas été effectué. Des tests sanguins sont réalisés afin de rechercher une éventuelle infection par le virus de l'hépatite B et du SIDA. De plus, on vérifie l'absence d'une tuberculose passée inaperçue. Pour cela, le patient subit un interrogatoire pour connaître ses antécédents, des cas de tuberculose dans l'entourage du malade (famille, travail) ou ses facteurs de risque (voyage dans une région du monde à risque). Une vérification de la vaccination BCG est effectuée. Un test cutané (Intra-Dermo-Réaction à la tuberculine) ou un prélèvement sanguin et une radiographie pulmonaire sont réalisés. D'autres examens sont parfois nécessaires en cas d'anomalies ou de doutes.

- de l'absence d'infections gynécologiques. Un frottis est réalisé afin d'écartier la présence de *Papillomavirus*.

- de l'absence de maladie cardiaque sévère. Des cas d'aggravation d'une maladie cardiaque ont été signalés [49].

- de l'absence de cancer au cours des 5 dernières années. Une baisse d'immunité induite par le traitement faciliterait la récurrence [50].

- de l'absence de certaines maladies neurologiques (névrite optique, sclérose en plaque). De rares cas ont été signalés au cours de traitement par anti-TNF α [50].

Le carnet de vaccination doit être mis à jour : les vaccins et rappels utiles sont effectués. Comme tout médicament ayant un effet immunosuppresseur, les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués : fièvre jaune, rougeole, oreillons, rubéole, tuberculose (BCG), varicelle. Si ces vaccins sont nécessaires, ils doivent être faits au moins 3 semaines avant le début du traitement. En revanche, les vaccins inactivés, comme celui de la grippe, peuvent être réalisés.

II.4. Posologie et modalités d'administration

L'inflximab est administré selon un schéma initial, dit « d'induction », comprenant trois perfusions aux semaines 0, 2 puis 6. En cas de réponse au traitement, un traitement d'entretien par des perfusions régulières d'inflximab toutes les huit semaines est mis en place. Si les symptômes cliniques reviennent avant l'injection, l'intervalle entre deux perfusions peut être diminué à six semaines. La posologie est ajustée au poids corporel. Le

patient est donc pesé avant chaque perfusion. Elle est de 5 à 10 mg/kg selon la réponse du patient.

Les perfusions sont réalisées lors d'une courte hospitalisation. L'infliximab s'administre par une perfusion intraveineuse de 1 à 2 heures, la durée de perfusion étant allongée si des phénomènes d'intolérance surviennent. Avant la perfusion, pour en améliorer la tolérance, il est fréquent d'injecter des médicaments diminuant le risque d'allergie (corticoïdes et/ou anti-histaminiques). Une surveillance est parfois nécessaire notamment pour les premières perfusions, généralement 1 heure après la fin de la perfusion.

II.5. Effets indésirables

Lors de la perfusion d'une injection par infliximab, deux types d'hypersensibilité peuvent survenir : l'hypersensibilité immédiate et l'hypersensibilité tardive.

L'hypersensibilité immédiate se définit comme étant tout événement survenant pendant la perfusion ou dans les heures suivant la perfusion. Ces manifestations sont fréquentes car elles concernent 16% des patients traités par infliximab [50]. La plupart de ces réactions sont légères et non spécifiques : céphalées, nausées, douleurs abdominales, flush. Des cas d'atteintes cardiovasculaire et respiratoire avec essentiellement des dyspnées réversibles à l'arrêt de la perfusion ainsi que des cas de prurit ou urticaire ont été rapportés. Lorsque ces réactions aiguës liées à la perfusion surviennent, la perfusion doit être interrompue immédiatement. Ces réactions nécessitent tout de même rarement l'arrêt définitif du traitement. Des précautions sont mises en place lors de la perfusion suivante : allongement de la durée de perfusion et/ou administration d'un traitement anti-histaminique.

Les réactions d'hypersensibilité retardée sont moins fréquentes que les réactions d'hypersensibilité immédiate. Elles se manifestent par des myalgies, des arthralgies, de la fièvre et un rash cutané.

Le patient peut développer des anticorps humains anti-chimériques (HACA), dus à la partie murine de l'infliximab. En effet, l'infliximab est un anticorps monoclonal chimérique,

c'est-à-dire synthétisé à partir de cellules isolées d'origine humaine (75%) et de souris (25%). La prévalence des HACA est difficilement quantifiable. Chez les patients atteints de MC qui ont suivi un traitement d'entretien, des anticorps anti-infliximab sont survenus chez 3,3% des patients sous traitement immunosuppresseur et chez 13,3% des patients sans traitement immunosuppresseur [50]. La présence des HACA expose à un risque plus élevé de réactions immédiates à la perfusion ainsi qu'à une perte d'efficacité du produit au cours du temps [50]. La prise concomitante d'immunosuppresseurs diminue d'un facteur 2 à 3 la formation d'HACA [51].

L'apparition de manifestations cutanées est fréquente (une personne sur 10 à une personne sur 100) et généralement bénigne. Elles sont diverses : apparition nouvelle ou aggravation de psoriasis, urticaire, rash, prurit, sécheresse cutanée, dermatite fongique, eczéma, alopecie [50].

Plusieurs cas d'occlusion intestinale ont été relevés sous infliximab. L'occlusion intestinale provient généralement d'une sténose préexistante. La perfusion d'infliximab chez des patients porteurs d'une sténose intestinale surtout symptomatique requiert une attentive surveillance. Une aggravation de la sténose peut nécessiter une prise en charge chirurgicale.

Des cas de décompensation cardiaque lors d'une maladie cardiaque préexistante [49], ainsi que des manifestations neurologiques (neuropathie, paresthésie, névrite optique, myélite) chez des patients aux antécédents de maladies neurologiques [50] ont été relevées d'où la réalisation de bilans cardiaque et neurologique lors du bilan pré-thérapeutique.

Expliqué par le mécanisme d'action des anti-TNF α , le patient est beaucoup plus sensible aux infections, de la plus banale à la plus sévère. Le risque de survenue d'infections opportunistes, d'infections bactériennes graves et de réactivations virales (zona, herpès récurrent, hépatite B) reste une préoccupation majeure chez les patients traités par anti-TNF α . Ce risque semble majoré lors de l'association de molécules immunosuppressives, en particulier lors de l'association de thiopurines (azathioprine ou 6-mercaptopurine) et anti-TNF α (infliximab ou adalimumab) [52]. Des graves cas de tuberculose disséminée ont été observés après le traitement par un anti-TNF α , ce qui a conduit l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) à émettre un certain nombre de recommandations

nationales en Juillet 2005 avant la mise en route de ce type de traitement [53]. Dans le cas d'une tuberculose latente (IDR positivée par un diamètre d'induration supérieur à 5 mm associée à une radiographie pulmonaire normale), un traitement préventif doit alors être instauré. Il doit être débuté au moins trois semaines avant l'instauration du médicament anti-TNF α . Des cas de réactivation d'une hépatite B ont été relevés [47].

Des cas de lymphomes et de myélomes sont survenus chez des patients atteints de MC traités par infliximab. Les incidences d'apparition correspondent aux valeurs d'incidence attendues selon la littérature pour ce type de pathologie. Ce risque semble accru lors de l'association de molécules immunosuppressives, en particulier lors de l'association d'une thiopurine à un anti-TNF α [54]. Récemment, une étude a montré qu'il n'y a pas de sur-risque de cancers solides, de lymphomes, d'infections sévères ni de décès chez les patients sous anti-TNF α par rapport à ceux ayant reçu un placebo [55]. Ces résultats doivent être confirmés chez des patients traités en pratique clinique pendant plusieurs années.

Il apparaît, chez certains patients, des maux de tête suite à l'injection [50].

MISE EN PLACE DES ENTRETIENS PHARMACEUTIQUES

I. CONTEXTE

Le plan national pour l'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladies chroniques 2007-2011 a permis d'impulser la mise en place d'une politique structurée en matière de prise en charge des maladies chroniques et d'éducation thérapeutique. Un des axes définis est de « mieux connaître sa maladie pour mieux la gérer ». L'arrêté du 6 avril 2011 relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé souligne l'importance d'une intervention pluridisciplinaire auprès du patient pour une prise en charge optimale.

Les répercussions sur le quotidien sont importantes pour les malades atteints de MICI. Dans ces conditions, il est difficile de se projeter dans un avenir normal avec une vie professionnelle sans obstacle et une vie sociale sereine. Selon une enquête, réalisée par l'association François Aupetit (AFA) et menée par TNS healthcare fin 2005, 20% des malades souffrant de MICI ont renoncé aux études ou au métier souhaité, et 20% ont changé de profession ou de poste de travail. La maladie serait responsable de scénarios de rupture sentimentale dans 16% des cas. 9% des patients interrogés ont déclaré avoir fait une croix sur leur vie amoureuse et 25% ont renoncé à avoir des enfants. L'initiation d'un traitement tel que l'infliximab est une nouvelle étape compliquée à gérer pour un patient. Beaucoup de patients sont réticents. Ils craignent la mauvaise tolérance du médicament ainsi que la contrainte de l'hospitalisation. Le manque d'informations peut malheureusement conduire le patient à ne pas débiter ou interrompre le traitement. L'information doit porter sur la maladie, ses conséquences et ses traitements, sur la conduite à tenir face aux poussées, sur l'hygiène de vie et l'organisation de la vie quotidienne. L'adhésion au traitement améliore la qualité de vie en permettant au patient de prendre conscience des bénéfices du traitement.

Au Centre Hospitalier de Lens, une prise en charge pluridisciplinaire des patients atteints de MICI traités par infliximab est, par conséquent, apparue nécessaire. En collaboration avec les gastro-entérologues et l'équipe de soins, l'équipe pharmaceutique a

mis en place des entretiens pharmaceutiques afin d'optimiser la prise en charge médicamenteuse du patient.

II. OBJECTIFS

L'objectif de ce travail est la mise des entretiens pharmaceutiques destinés aux patients atteints de MICI, traités par infliximab, dans le but de fournir des informations sur la maladie et des conseils de bon usage sur le traitement. Le but est de permettre au patient d'acquérir ou maintenir les connaissances nécessaires pour gérer au mieux sa maladie et son traitement au quotidien. Afin d'évaluer l'intérêt de cette démarche et de ces entretiens, une évaluation des connaissances est réalisée deux mois plus tard.

III. MATERIELS ET METHODES

III.1. Les patients concernés

Les patients ont été recrutés sur une période de 6 mois, de janvier à juin 2014. L'entretien pharmaceutique est destiné aux patients atteints de MC et de RCH, traités par infliximab. Il est prévu pour les patients naïfs du traitement par infliximab ainsi que pour les patients en cours de traitement. Sont inclus exclusivement les adultes suivis en hôpital de jour de gastro-entérologie. Les enfants, âgés de 17ans et moins, suivis en hôpital de jour de Pédiatrie, ne sont pas concernés par cette démarche.

III.2. Le lieu et le moment

Les entretiens pharmaceutiques ont lieu lors de l'hospitalisation de jour du patient en gastro-entérologie. Ils sont réalisés par les pharmaciens ou internes en pharmacie préalablement formés. L'entretien pharmaceutique, librement consenti, se déroule dans la chambre du patient. Pour un souci de confidentialité, un bureau médical est également mis à disposition si le patient est dans une chambre « double ». Il est essentiel que le patient soit

dans la meilleure disposition possible pour une écoute attentive. Il a donc été décidé, de manière collégiale, d'effectuer l'entretien après la visite de prétraitement du gastro-entérologue. En effet, il s'agit du moment jugé le plus propice, d'une part pour l'acquisition de connaissances chez le patient et d'autre part pour un échange entre pharmacien et médecin sur les caractéristiques du patient.

Le pharmacien consulte régulièrement le planning de rendez-vous, pris à l'avance par les patients. Il s'organise ensuite afin d'être disponible pour réaliser les entretiens.

Deux cas de figure se présentent :

- Pour les patients ayant déjà eu plusieurs séances, l'entretien pharmaceutique est réalisé dès la programmation d'un nouveau rendez-vous.

- Pour les patients naïfs de tout traitement par infliximab, il a été décidé, en concertation avec les gastro-entérologues, que l'entretien pharmaceutique ne serait pas réalisé lors de la première injection du patient. En effet, les conditions ont été jugées défavorables pour une écoute attentive en raison du stress causé par l'appréhension d'une première injection. L'entretien pharmaceutique se déroule donc lors de la deuxième injection à S2 (semaine 2), c'est-à-dire quinze jours après la première injection.

III.3. Les outils

III.3.1. Le questionnaire

Un questionnaire a été élaboré afin d'évaluer les connaissances du patient (cf. Annexe 1). Il est identique pour tous les patients. Le questionnaire comporte vingt-sept questions. Il est découpé en deux parties. La première partie est composée de vingt-quatre questions. Douze questions portent sur la maladie : physiopathologie, anatomie, épidémiologie, facteurs favorisants, signes cliniques et douze questions concernent le médicament Rémicade® : mécanisme d'action, perfusion, surveillance, contre-indications, effets indésirables. La seconde partie est composée de trois questions, qui concernent le patient : l'impact de sa maladie au quotidien, son ressenti sur le niveau d'information, son interlocuteur en cas de problèmes. Ce questionnaire a été validé par les équipes de gastro-entérologie et de pharmacie.

III.3.2. Les plaquettes d'informations

Deux plaquettes d'informations ont été conçues : l'une est destinée aux patients atteints de MC (cf. Annexe 2) ; l'autre est destinée aux patients atteints de RCH (cf. Annexe 3). Ces plaquettes d'informations ont été validées par l'équipe médicale, l'équipe pharmaceutique ainsi que par le service « communication » de l'hôpital. Sous forme de livret, cet outil d'informations est remis au patient à la fin de l'entretien pharmaceutique. Il synthétise les principaux éléments abordés pendant l'entretien, permettant aux patients de retrouver les informations essentielles. Des conseils de bon usage ainsi que des numéros de téléphone et adresses utiles y figurent.

III.3.3. L'enquête de satisfaction

Une enquête de satisfaction a également été élaborée afin d'évaluer la satisfaction du patient : connaître leurs attentes ainsi que leurs besoins et améliorer l'organisation future des séances (cf. Annexe 4). Cette enquête est réalisée immédiatement après l'entretien par souci d'exhaustivité et par simplicité d'organisation. L'enquête de satisfaction est donc remise en fin d'entretien. Elle est remplie par le patient, en l'absence de la personne ayant effectué l'entretien. L'enquête de satisfaction est composée de vingt-deux questions : sept portent sur le patient (sexe, âge, métier, maladie, date du diagnostic) ; quinze portent sur le déroulement et le contenu de l'entretien : lieu, moment, durée, informations fournies, intérêt.

III.3.4. La feuille récapitulative « Entretien Rémicade® »

Pour chaque patient, une feuille récapitulative « Entretien Rémicade® » est archivée dans le dossier patient (cf. Annexe 5). Complétée lors de l'entretien pharmaceutique, elle est composée de deux onglets. Le premier onglet concerne le patient : coordonnées du patient, pathologie, caractéristiques du patient. Le second onglet, concernant l'« Entretien Rémicade® », est découpé en trois parties : le recueil du consentement, l'entretien pharmaceutique (date, durée, résultat du questionnaire, points négatifs et points positifs, satisfaction du patient) et la réévaluation à M+2, c'est-à-dire deux mois après le premier entretien (résultat du questionnaire, remarques).

III.4. Déroulement de l'entretien pharmaceutique

L'entretien pharmaceutique comporte différentes phases décrites ci-dessous (cf. Tableau 1).

Avant l'entretien		
Etapes de la tâche	Détails	Remarques
1. Confirmer la cure du patient	<ul style="list-style-type: none">▪ Appeler l'IDE de gastro-entérologie.	Tel : 1321.
2. Réunir les documents nécessaires à l'entretien	<ul style="list-style-type: none">▪ Se munir du classeur « Entretien Rémicade® ».▪ Vérifier la présence des différents documents dans le classeur : feuille récapitulative, questionnaire, guide pratique, enquête de satisfaction.	Classeur rangé dans le bureau « assistant ». En cas de manque, imprimer les documents.
3. Prendre connaissance du dossier médical	<ul style="list-style-type: none">▪ Connaître la pathologie du patient.▪ Connaître les antécédents du patient notamment tabagisme, grossesse, chirurgie.	<ul style="list-style-type: none">▪ Consulter le dossier papier, le dossier informatisé.▪ Echanger avec le gastro-entérologue.

L'entretien		
Etapes de la tâche	Détails	Remarques
1. Se présenter	<ul style="list-style-type: none">▪ Nom, Prénom, Statut.▪ Préciser le but de la visite et décrire le déroulement de l'entretien.	S'assurer qu'il s'agit du bon patient.
2. Consentement	<ul style="list-style-type: none">▪ Accord préalable du patient indispensable.	
3. Le questionnaire	<ul style="list-style-type: none">▪ Demander au patient de répondre au questionnaire.	En l'absence du pharmacien.

4. Informations au patient	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Etablir la communication avec le patient et instaurer un climat de confiance. ▪ Aborder les thèmes suivants en corrigeant en parallèle les réponses du questionnaire : 																																											
	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Thèmes</th> <th>Questions</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="6">Maladie</td> <td>Généralités</td> <td>1, 2</td> </tr> <tr> <td>Localisation</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>Epidémiologie</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>Signes cliniques et complications</td> <td>5, 6, 7</td> </tr> <tr> <td>Facteurs favorisants</td> <td>8, 9</td> </tr> <tr> <td>Physiopathologie</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td rowspan="5">Rémicade®</td> <td>Mécanisme d'action</td> <td>13, 23, 24</td> </tr> <tr> <td>Indications</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Perfusion et surveillance</td> <td>14, 15, 16, 17</td> </tr> <tr> <td>Bilan initial</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Effets secondaires et Contre-indications</td> <td>18, 21</td> </tr> <tr> <td rowspan="7">Conseils</td> <td>Tabac</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Grossesse</td> <td>22</td> </tr> <tr> <td>Vaccination</td> <td>19, 20</td> </tr> <tr> <td>Chirurgie</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Hygiène</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Alimentation</td> <td>12</td> </tr> <tr> <td>Sport</td> <td>11</td> </tr> </tbody> </table>		Thèmes		Questions	Maladie	Généralités	1, 2	Localisation	3	Epidémiologie	4	Signes cliniques et complications	5, 6, 7	Facteurs favorisants	8, 9	Physiopathologie	10	Rémicade®	Mécanisme d'action	13, 23, 24	Indications		Perfusion et surveillance	14, 15, 16, 17	Bilan initial		Effets secondaires et Contre-indications	18, 21	Conseils	Tabac		Grossesse	22	Vaccination	19, 20	Chirurgie		Hygiène		Alimentation	12	Sport	11
	Thèmes		Questions																																									
	Maladie	Généralités	1, 2																																									
		Localisation	3																																									
		Epidémiologie	4																																									
		Signes cliniques et complications	5, 6, 7																																									
		Facteurs favorisants	8, 9																																									
		Physiopathologie	10																																									
	Rémicade®	Mécanisme d'action	13, 23, 24																																									
		Indications																																										
		Perfusion et surveillance	14, 15, 16, 17																																									
		Bilan initial																																										
Effets secondaires et Contre-indications		18, 21																																										
Conseils	Tabac																																											
	Grossesse	22																																										
	Vaccination	19, 20																																										
	Chirurgie																																											
	Hygiène																																											
	Alimentation	12																																										
	Sport	11																																										
5. Répondre aux questions du patient	<p>Tout au long de l'entretien, démarche d'écoute active.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Solliciter le patient pour qu'il puisse exprimer ce qu'il pense, ce qu'il ressent. ▪ Écouter ses remarques et répondre aux différentes questions qu'il peut se poser. 																																											
6. Remettre le guide pratique	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Remettre au patient la plaquette d'informations. 	Parcourir avec le patient la plaquette et répondre à ses éventuelles questions.																																										
7. L'enquête de satisfaction	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Demander au patient de répondre à l'enquête de satisfaction. 	En l'absence du pharmacien.																																										
8. Conclure l'entretien	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Récupérer l'enquête de satisfaction. ▪ Informer le patient du nouvel entretien lors sa prochaine cure. 																																											

Après l'entretien		
Etapes de la tâche	Détails	Remarques
1. Remplir la feuille récapitulative	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Remplir la feuille récapitulative « Entretien Rémicade® ». ▪ L'archiver dans le dossier patient. 	Faire une photocopie pour l'archiver dans le classeur « Entretien Rémicade® ».
2. Echanger avec le service	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Discuter de l'entretien avec l'IDE. et /ou le médecin 	

3. Archiver	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Archiver tous les documents (feuille récapitulative, questionnaire, enquête de satisfaction) dans le classeur. 	
--------------------	--	--

Tableau 1 : Description des différentes phases du premier entretien pharmaceutique

Une procédure pour décrire le déroulement de l'entretien pharmaceutique a été rédigée (cf. Annexe 6). Elle doit permettre de fournir un cadre de fonctionnement au pharmacien réalisant l'entretien mais laisse également la place à une certaine liberté liée à la personnalité et à la sensibilité de chacun.

III.5. Evaluation des connaissances à 2 mois

Comme dans toute démarche éducative, un deuxième entretien pharmaceutique a été jugé nécessaire pour évaluer les connaissances et répondre à toutes interrogations suscitées par l'entretien initial. Ce deuxième entretien répond à une volonté évidente de consolidation des informations.

Le questionnaire effectué au deuxième entretien est identique à celui effectué lors du premier entretien afin de comparer et d'évaluer l'impact et les connaissances acquises par les patients.

Le deuxième entretien pharmaceutique se déroule en plusieurs étapes décrites ci-dessous (cf. Tableau 2).

Avant le deuxième entretien		
Étapes de la tâche	Détails	Remarques
1. Confirmer la cure du patient	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Appeler l'IDE de gastro-entérologie. 	Tel : 1321.
2. Réunir les documents nécessaires au second entretien	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Se munir du classeur « Entretien Rémicade® ». ▪ Vérifier la présence des différents documents dans le classeur : feuille récapitulative du patient concerné, questionnaire. 	Classeur rangé dans le bureau « assistant ». En cas de manque, imprimer les documents.
3. Prendre connaissance du dossier médical	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Consulter la feuille récapitulative « Entretien Rémicade® » du patient 	Si besoin, retourner dans le dossier médical du patient

Le deuxième entretien		
Étapes de la tâche	Détails	Remarques
1. Se présenter	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nom, Prénom, Statut. ▪ Préciser le but de la nouvelle visite et décrire le déroulement de l'entretien. 	<p>S'assurer qu'il s'agit du bon patient.</p> <p>Demander au patient s'il se rappelle de la première visite.</p>
2. Consentement	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Accord préalable du patient indispensable. 	
3. Le questionnaire	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Demander au patient de répondre au questionnaire. 	En l'absence du pharmacien.
4. Informations au patient	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Etablir la communication avec le patient : prendre des nouvelles du patient pour instaurer un climat de confiance. ▪ Corriger le questionnaire avec le patient. ▪ Insister sur les points non acquis. 	
5. Répondre aux questions du patient	<p>Tout au long de l'entretien, démarche d'écoute active.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Solliciter le patient pour qu'il puisse exprimer ce qu'il pense, ce qu'il ressent. ▪ Écouter ses remarques et répondre aux différentes questions qu'il peut se poser. 	
6. Conclure l'entretien	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Informer le patient qu'il peut, lors d'une séance, demander un entretien supplémentaire. 	

Après le deuxième entretien		
Étapes de la tâche	Détails	Remarques
1. Remplir la feuille récapitulative	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Remplir la feuille récapitulative « Entretien Rémicade® ». ▪ L'archiver dans le dossier patient. 	Faire une photocopie pour l'archiver dans le classeur « Entretien Rémicade® ».
2. Echanger avec le service	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Discuter de l'entretien avec l'IDE et /ou le médecin. 	
3. Archiver	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Archiver tous les documents (feuille récapitulative, questionnaire) dans le classeur. 	

Tableau 2 : Description des différentes phases du deuxième entretien pharmaceutique

III.6. Analyse statistique

Tout d'abord, les patients sont présentés de façon descriptive. Les paramètres qualitatifs sont exprimés en nombre et/ou pourcentage. Puis, trois tests statistiques ont été réalisés. Les analyses ont été faites avec le logiciel GRAPH PRISM version 5.

Les résultats du premier questionnaire entre les patients prétraités et les patients naïfs ont été comparés au moyen d'un test non paramétrique de Mann-Whitney. Compte tenu du faible effectif de l'échantillon, un test non paramétrique de Wilcoxon est utilisé afin d'évaluer l'impact de l'entretien initial. La différence des résultats des questionnaires effectués lors des deux entretiens est calculée pour chaque patient. Chaque différence est testée à l'hypothèse nulle. Un test du khi-2 a été réalisé afin de rechercher une différence significative entre les réponses des deux questionnaires pour chaque thème abordé.

Toutes les analyses statistiques ont été effectuées en utilisant un seuil de significativité de 5% ($p < 0,05$).

IV. RESULTATS

IV.1. Description de la population cible

Les patients ont été inclus sur une période de 6 mois, de janvier à juin 2014. Le tableau 3 reprend les caractéristiques de la cohorte étudiée. Le nombre de patients suivis n'a pas été constant durant l'étude (cf. Figure 4).

	Valeur	Médiane [Minimum - Maximum]
Nombre de patients	31	
Sex ratio (H/F)	1,4	
Age moyen	35 ans	30 ans [18 – 66]
Ancienneté moyenne du diagnostic	6,7 ans	6 ans [0,2 – 17]
Ancienneté moyenne du traitement par infliximab	3 ans	2,25 ans [0 – 14]
Nombre moyen de séances	18,3 séances	13 séances [2 – 60]

Tableau 3 : Caractéristiques de la cohorte

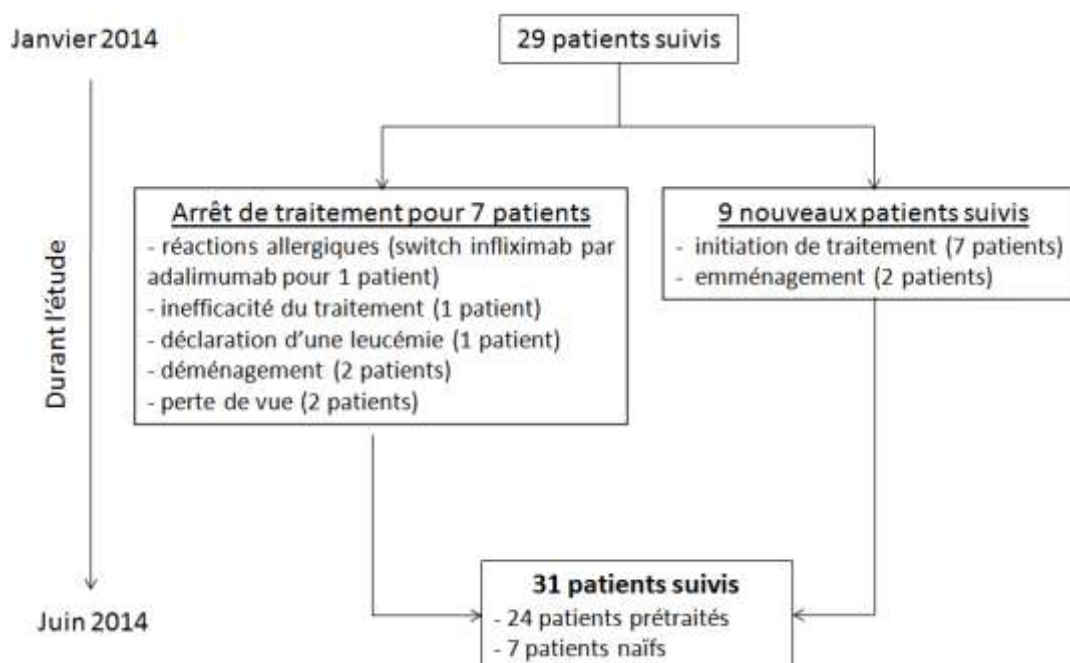


Figure 4 : Evolution du nombre de patients durant l'étude

IV.2. Résultats de l'entretien pharmaceutique

IV.2.1. Taux de participation

100% des patients ont accepté la démarche. 31 entretiens pharmaceutiques ont donc été effectués au cours des 6 mois. La durée moyenne d'un entretien pharmaceutique est de 48 minutes [30 – 80].

IV.2.2. Réponses au questionnaire effectué lors du premier entretien pharmaceutique

L'impact de la maladie au quotidien est différent chez les patients interrogés (cf. Figure 5). L'état psychologique et l'efficacité du traitement entrent en jeu dans la réponse du patient.

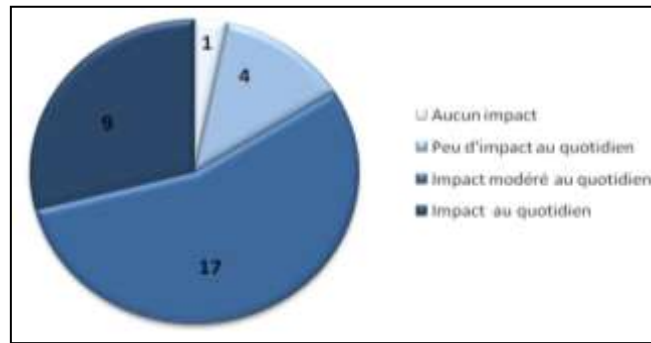


Figure 5 : Impact de la maladie au quotidien (n = 31 patients)

Sur les 31 patients, 21 contactent leur gastro-entérologue en cas de problèmes, 8 contactent leur médecin traitant et 2 ne savent pas vers qui se tourner. Les patients pensent être informés sur leur maladie et leur traitement. En effet, 10 patients déclarent être très bien informés ; 20 déclarent être plutôt bien informés et 1 patient dit ne pas du tout être informé.

IV.2.2.1. Globalement

La moyenne au questionnaire effectué lors du premier entretien est de 12,2 sur 24 (médiane : 13 [4 - 19]).

Le diagramme suivant représente le pourcentage de réponses correctes et incorrectes ainsi que le pourcentage de questions pour lesquelles le patient répond « je ne sais pas » (cf. Figure 6).

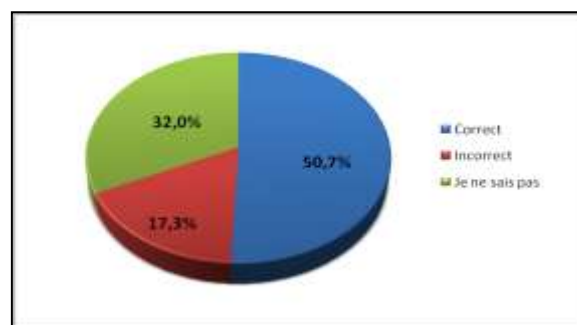


Figure 6 : Réponses obtenues au premier questionnaire
Les résultats sont exprimés en pourcentage (n = 31 patients).

Les réponses à chaque question sont récapitulées dans le tableau 4. Afin de faciliter la lisibilité du tableau, des couleurs ont été instaurées. La couleur bleue signifie que,

globalement, les réponses à la question sont correctes ; la couleur rouge, que les réponses à la question sont incorrectes ; la couleur verte, que le patient ne connaît pas la réponse.

Question	Correct	Incorrect	Je ne sais pas
1. Votre maladie est une maladie inflammatoire aiguë de l'intestin.	0%	96,8%	3,2%
2. Votre maladie est caractérisée par des poussées.	96,8%	0%	3,2%
3. Entourer le nom de la ou les zone(s) atteinte(s) par votre maladie.	77,4%	6,5%	16,1%
4. La fréquence de votre maladie est plus élevée dans les pays industrialisés que dans les pays en voie de développement.	22,6%	6,4%	71%
5. Les diarrhées dues à votre maladie sont toujours sanglantes (rectorragies).	77,4%	16,1%	6,5%
6. Vous souffrez de douleurs articulaires : cela n'est pas la conséquence de votre maladie.	35,5%	29%	35,5%
7. La fréquence des selles est un indicateur de gravité de votre maladie.	71%	9,7%	19,3%
8. Le tabac favorise le développement de votre maladie.	64,5%	3,2%	32,3%
9. Votre maladie est héréditaire : votre enfant sera forcément atteint.	71%	12,9%	16,1%
10. L'inflammation de votre tube digestif est due à une perturbation de votre immunité	38,7%	12,9%	48,4%
11. Les activités sportives ne sont pas recommandées.	80,7%	3,2%	16,1%
12. En dehors des poussées, certains aliments sont à éviter.	22,6%	71%	6,4%
13. Rémicade® agit en inhibant une molécule produite en excès au cours de votre maladie.	25,8%	9,7%	64,5%
14. Après la perfusion, Rémicade® reste dans l'organisme 15 jours.	48,4%	6,4%	45,2%
15. La durée de la perfusion intraveineuse du Rémicade® varie selon la tolérance au Rémicade®.	41,9%	19,4%	38,7%
16. Après la fin de la perfusion, la surveillance varie d'un patient à un autre.	61,3%	16,1%	22,6%
17. Rémicade® peut être administré à domicile par une infirmière habilitée.	51,6%	9,7%	38,7%
18. Le traitement par Rémicade® contre-indique l'exposition au soleil pendant les 7 jours suivants la perfusion.	51,6%	3,2%	45,2%
19. La vaccination antigrippale est contre-indiquée si vous êtes traité(e) par Rémicade®.	48,4%	6,4%	45,2%
20. Vous projetez de partir au Sénégal. Vous devez donc envisager le vaccin contre la fièvre jaune. Votre voyage n'est pas remis en question car vous pouvez être vacciné(e).	9,7%	19,3%	71%
21. Votre traitement par Rémicade® implique une surveillance des infections y compris la tuberculose avant, pendant et après le traitement.	48,4%	12,9%	38,7%
22. Vous envisagez d'avoir un enfant avec votre conjoint(e) : Rémicade® vous en empêche.	58%	9,7%	32,3%
23. L'efficacité du Rémicade® peut diminuer après quelques cures.	35,5%	22,6%	41,9%
24. Rémicade® permet de guérir de la maladie.	77,4%	12,9%	9,7%

Tableau 4 : Réponses obtenues aux questions du premier questionnaire
Les résultats sont exprimés en pourcentage (n = 31 patients).

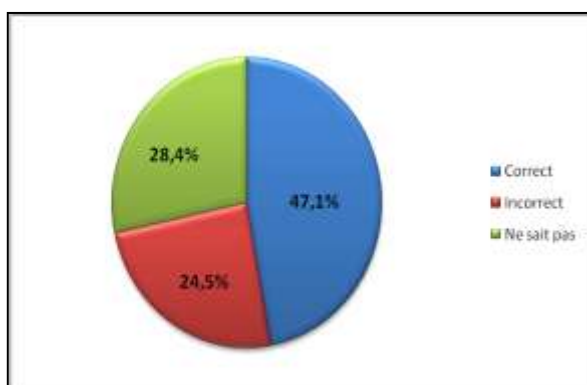
IV.2.2.2. Par thème

Les questions ont été regroupées par thème pour faciliter l'interprétation des résultats (cf. Tableau 5).

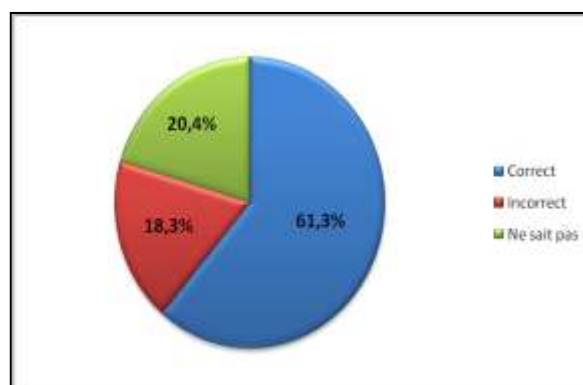
Thèmes	Numéro(s) de question(s)
Généralités sur la maladie	1 2 3 4 10
Signes cliniques	5 6 7
Facteurs favorisants	8 9
Hygiène de vie et maladie	11 12
Généralités sur Rémicade®	13 14 23 24
Perfusion et surveillance	15 16 17
Effets indésirables et contre-indications	18 19 20 21
Rémicade® et grossesse	22

Tableau 5 : Regroupement des questions par thème

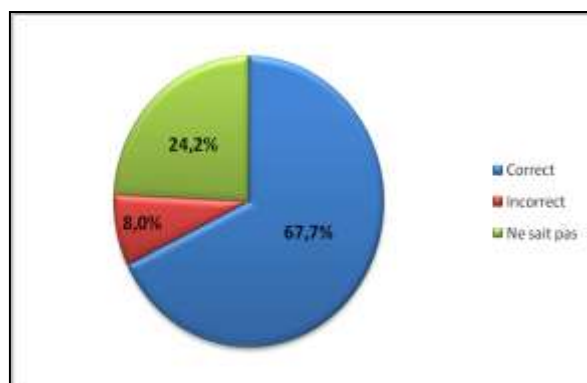
Les résultats par thème sont illustrés par les graphiques suivants (cf. Figure 7).



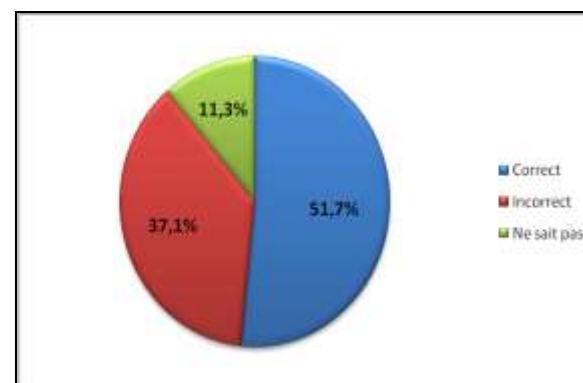
Généralités sur la maladie



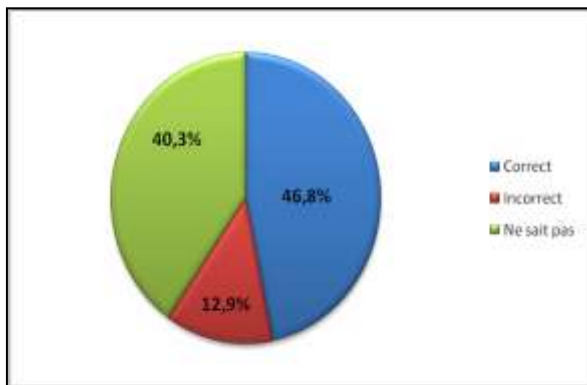
Signes cliniques



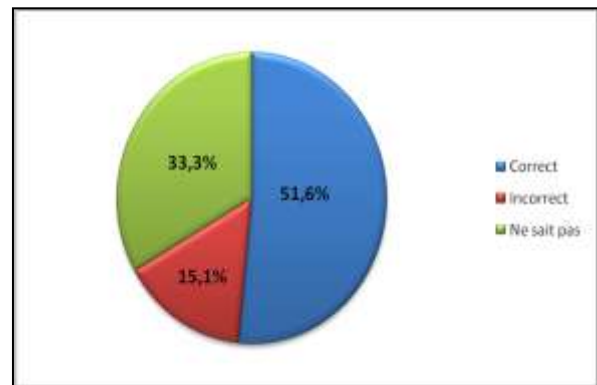
Facteurs favorisants



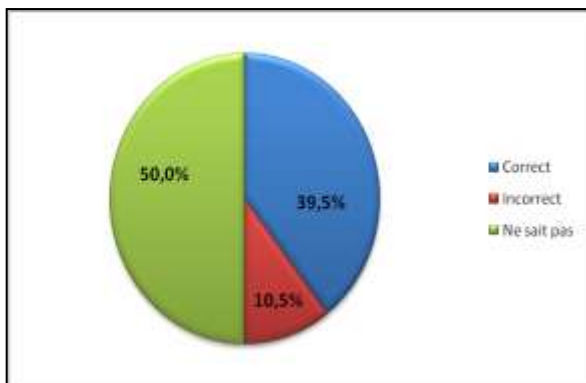
Hygiène de vie et maladie



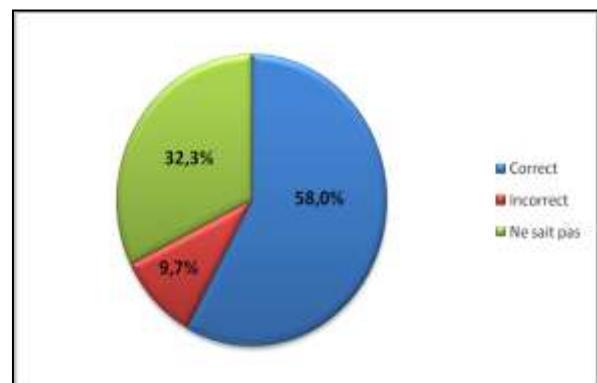
Généralités du Rémicade®



Perfusion et surveillance



Effets indésirables et contre-indications



Rémicade® et grossesse

Figure 7 : Réponses obtenues au premier questionnaire par thème
Les résultats sont exprimés en pourcentage (n = 31 patients).

IV.2.2.3. Comparaison patients naïfs/patients prétraités

Un test de Mann – Withney a été réalisé pour comparer les résultats au questionnaire entre les patients naïfs et les patients prétraités (cf. Figure 8). Il existe une différence significative entre ces résultats ($p = 0,0162$). Concernant les patients prétraités, la moyenne au questionnaire est de 11,3 sur 24 (médiane : 11 [4 – 17]). Concernant les patients naïfs, la moyenne au questionnaire est de 15 sur 24 (médiane : 15 [10 – 19]).

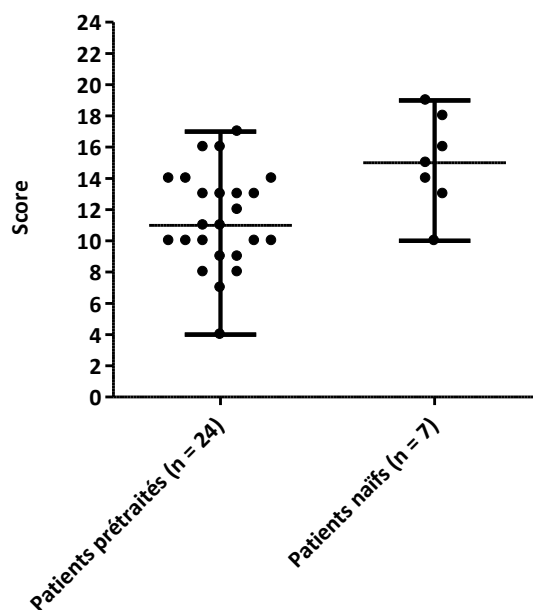


Figure 8 : Scores obtenus au premier questionnaire pour les patients prétraités et naïfs
Chaque point représente le score d'un patient.

IV.2.3. Résultats de l'enquête de satisfaction

Les résultats de l'enquête de satisfaction sont récapitulés ci-dessous (cf. Tableau 6) :

	Tout à fait	Plutôt	Pas vraiment	Pas du tout
Le lieu vous a-t-il semblé approprié ?	96,8%	3,2%	0%	0%
Le moment vous a-t-il semblé approprié ?	93,6%	6,4%	0%	0%

	Adaptée	Trop longue	Trop courte
La durée de l'entretien vous a semblé	100%	0%	0%

	Oui	Non
Ce type d'entretien vous convient-il ?	100%	0%
Auriez-vous préféré une séance collective ?	0%	100%
Auriez-vous préféré avoir cet entretien à l'initiation du traitement ?*	53,2%	46,8%

* Seuls les patients ayant déjà eu plusieurs injections ont répondu à cette question.

	Tout à fait	Plutôt	Pas vraiment	Pas du tout
Les informations données lors de l'entretien vous ont-elles paru claires ?	93,6%	6,4%	0%	0%
L'entretien vous a-t-il semblé bénéfique ?	87,1%	12,9%	0%	0%
L'entretien vous a-t-il semblé complet ?	100%	0%	0%	0%
L'outil d'informations donné en fin d'entretien vous semble-t-il adapté ?	67,7%	32,3%	0%	0%

Tableau 6 : Résultats de l'enquête de satisfaction
Les résultats sont exprimés en pourcentage (n = 31 patients).

Globalement, 71% des patients sont très satisfaits de l'entretien, 29% étant plutôt satisfaits. Suite à l'entretien, 74,2% des patients sont rassurés, aucun étant plus angoissé. Pour l'ensemble des patients, la démarche doit être poursuivie. 81% des patients souhaiteraient un nouvel entretien plus tard.

IV.3. Résultats de l'évaluation des connaissances deux mois plus tard

Sur les 31 patients vus en premier entretien, 25 patients, soit 80,6%, ont été vus deux mois plus tard pour un nouvel entretien. 23 patients ont accepté la démarche. 2 patients ont refusé de remplir à nouveau le questionnaire.

La moyenne au deuxième questionnaire est de 16,8 sur 24 (médiane : 17 [7 – 23]).

Le diagramme suivant représente le pourcentage de réponses correctes et incorrectes ainsi que le pourcentage de questions pour lesquelles le patient répond « je ne sais pas » (cf. Figure 9).

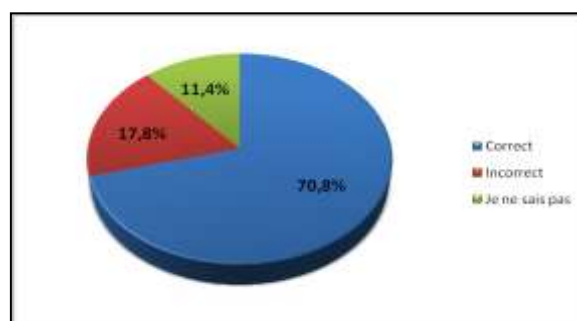


Figure 9 : Réponses obtenues au deuxième questionnaire
Les résultats sont exprimés en pourcentage (n = 23 patients).

IV.3.1. Comparaison des résultats au questionnaire entre les deux entretiens

Pour les 23 patients, la différence entre le score au deuxième questionnaire et le score au premier questionnaire a été calculée (cf. Figure 10). Un test de Wilcoxon a été utilisé pour savoir si la différence est significativement supérieure à 0.

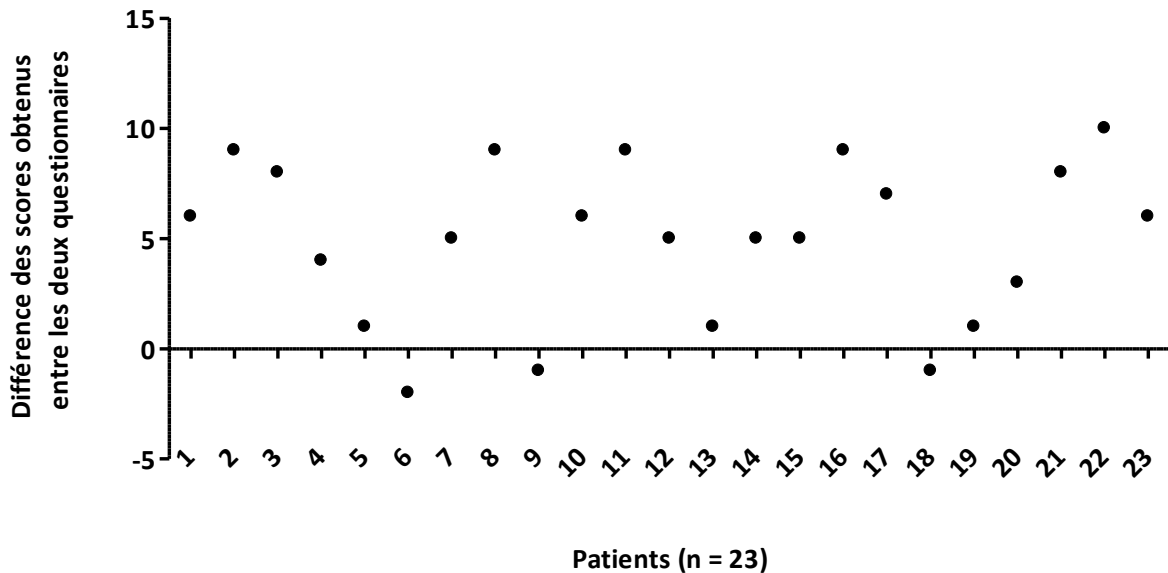


Figure 10 : Différence des scores obtenus entre les deux questionnaires pour chaque patient (n = 23 patients)

Les résultats montrent une différence significative ($p = 0,0001$), ce qui prouve que les résultats sont meilleurs au deuxième questionnaire par rapport au premier.

IV.3.2. Comparaison des résultats entre les deux entretiens pour chaque thème du questionnaire

Pour chaque thème du questionnaire, un test du khi-2 a été réalisé pour connaître l'évolution des résultats entre les deux entretiens et ainsi mettre en évidence les domaines acquis par les patients.

Les graphiques suivants représentent, pour chaque thème, le nombre de réponses « correct », « incorrect », « je ne sais pas » aux deux questionnaires (cf. Figure 11).

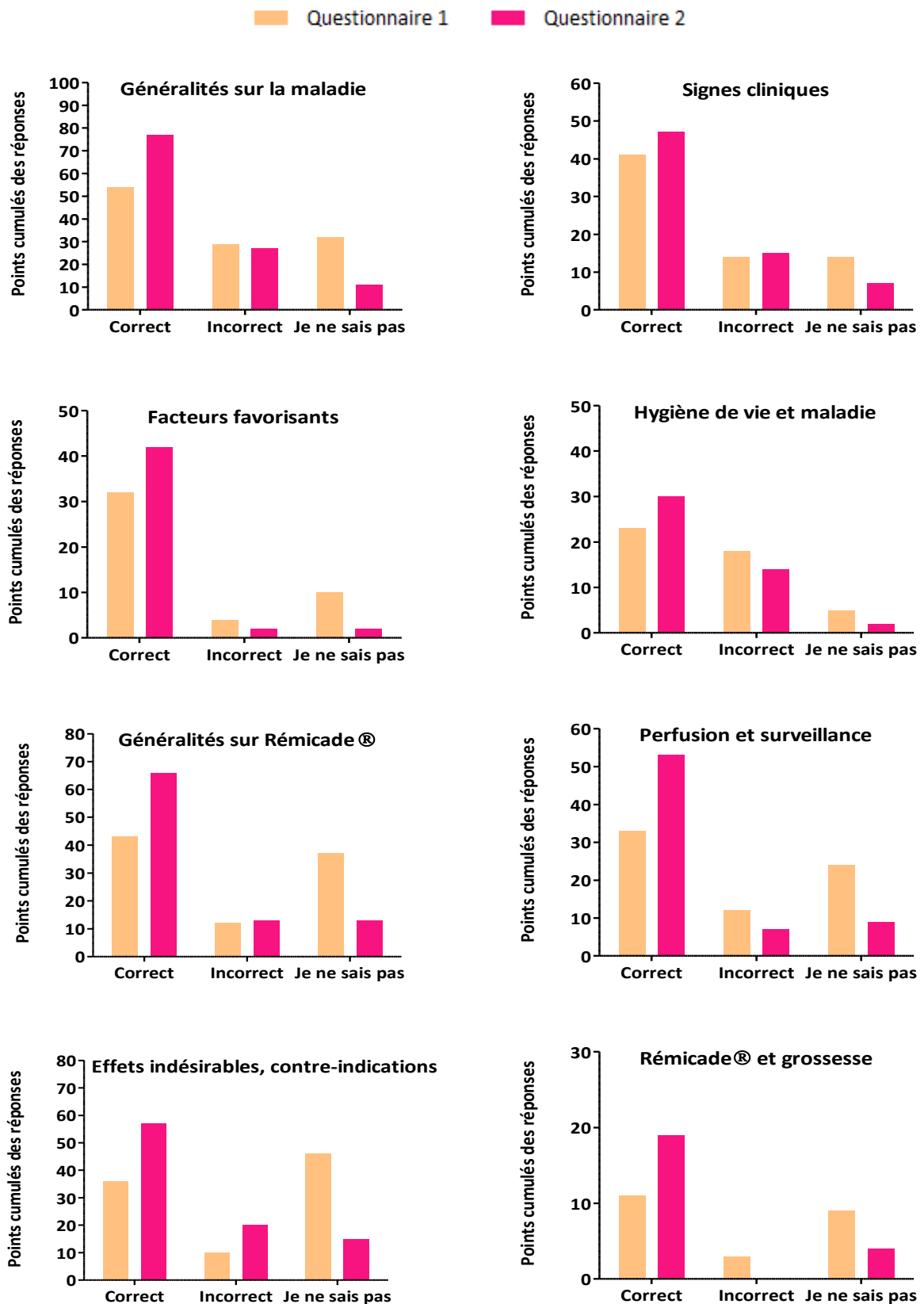


Figure 11 : Réponses obtenues aux questions regroupées par thème au premier et au deuxième questionnaire
*Les réponses aux questions ont été cumulées par thème pour les 23 patients.
 Les résultats sont exprimés en points cumulés.*

Entre les deux questionnaires, les résultats sont significativement différents pour les thèmes suivants : généralités sur la maladie ($p = 0,0008$), facteurs favorisants ($p = 0,0253$), généralités sur Rémicade® ($p = 0,0003$), perfusion et surveillance ($p = 0,0017$), effets indésirables et contre-indications ($p < 0,0001$), grossesse ($p = 0,0294$). Il y a, en effet, pour ces thèmes, une amélioration significative des résultats au deuxième questionnaire. Par contre, la différence n'est pas significative en ce qui concerne les signes cliniques ($p = 0,2495$) et l'hygiène de vie ($p = 0,2579$).

V. DISCUSSION

V.1. Interprétation des résultats

V.1.1. Point sur les connaissances avant le premier entretien

Même si le patient se dit globalement informé sur sa maladie et son traitement avant le premier entretien, on constate que de nombreuses notions ne sont pas acquises. De plus, on note un important taux de réponses « je ne sais pas ». Deux explications découlent de cette observation : il s'agit, soit de la méconnaissance du patient sur la maladie et son traitement, soit d'un problème de formulation et de compréhension des questions.

Lors du premier questionnaire, on remarque que les domaines connus par les patients sont des notions qui impactent la vie quotidienne : la localisation des lésions, les phases de poussées avec les signes digestifs, le sport, le tabac, l'hérédité, la surveillance suite à leur injection, le rythme d'administration ainsi que le caractère « incurable » de la maladie malgré le traitement. Leurs connaissances sont, en effet, basées sur leur vécu et leur propre expérience.

Les lacunes observées chez les patients portent sur les généralités de la maladie notamment l'épidémiologie et la physiopathologie, les signes extradiagnostiques dus à la maladie, les généralités sur l'infliximab notamment son mécanisme d'action, les précautions d'emploi et la surveillance ainsi que le risque d'infections et la vaccination. Tous ces points non

maîtrisés sont principalement d'ordre culturel. Afin d'améliorer l'information au patient, le pharmacien complète et précise les discours médicaux et soignants. De plus, le pharmacien informe naturellement le patient sur le bon usage, la surveillance du médicament et conseille sur le mode de vie à adopter avec le traitement. La mise en place d'un entretien pharmaceutique prend alors tout son sens. Tous les thèmes ont été évoqués durant l'entretien, avec une attention particulière pour les notions non maîtrisées.

Au moment d'aborder la question n°17 « Rémicade® peut être administré à domicile par une infirmière habilitée », il est apparu intéressant de savoir si le patient connaissait la raison pour laquelle la séance est obligatoirement réalisée au sein d'un établissement de santé. A cela, aucun patient n'a évoqué le fait que Rémicade® soit un médicament à réserve hospitalière, un médicament à risque ou qu'une surveillance et une prémédication soient obligatoires lors des premières injections. 65% des patients ont exprimé leur souhait de venir à l'hôpital pour faire leurs injections, plutôt que de les réaliser à domicile. Ils ont certes évoqué la contrainte de l'hospitalisation toutes les 6 ou 8 semaines, mais ils se disent sécurisés d'être dans un cadre hospitalier avec une prise en charge médicale lors de l'injection. L'administration du médicament étant réalisée à l'hôpital, les entretiens pharmaceutiques mis en place n'ont pas pour but de sensibiliser le patient à l'observance. Ils apportent au patient les connaissances de la maladie et du traitement ainsi que les conseils sur le mode de vie à adapter avec la prise en charge thérapeutique.

V.1.2. Acquis et impact de l'entretien

Les patients sont globalement rassurés et très satisfaits de l'entretien réalisé. Le lieu et le type d'entretien ainsi que le moment lors de la séance semblent appropriés.

La remise de la plaquette d'informations en fin d'entretien est appréciée par le patient. Lors du deuxième entretien, il serait intéressant de questionner le patient sur la plaquette, pour en connaître son utilité ainsi que pour l'améliorer : « L'avez-vous lu ? », « A quelle fréquence vous en êtes-vous servi ? », « Quel chapitre vous-a-t-il été utile ? », « Qu'ajouteriez-vous à cette plaquette ? ».

Au deuxième questionnaire, on constate un taux de réponses « je ne sais pas » beaucoup plus faible qu'au premier questionnaire. L'acquisition des connaissances est significative dans de nombreux domaines : généralités sur la maladie et le traitement, les facteurs favorisants de la maladie, l'activité sportive, la grossesse, la perfusion et la surveillance ainsi que les effets indésirables et les contre-indications. Beaucoup d'informations sont données au patient lors de l'entretien initial. On observe, en effet, la difficulté qu'ont les patients à assimiler un grand nombre de notions simultanément. Certains points ne sont donc pas acquis. Le deuxième questionnaire révèle notamment des difficultés persistantes concernant les signes cliniques extradigestifs, l'alimentation et la vaccination. La non acquisition de certaines notions due à l'excès d'informations fournies démontre une nécessité de réaliser un deuxième entretien afin de cibler les points non acquis pour chaque patient.

Deux patients ont refusé le deuxième entretien. Ces deux patients ont un profil assez différent. L'un est âgé de 61 ans, traité depuis 5 ans par Rémicade®. Lors du premier entretien, son résultat au questionnaire a été de 13/24. Il a exprimé, lors de l'enquête de satisfaction, qu'il ne désirait pas de nouvel entretien. L'autre est âgé de 21 ans, traité depuis un an par Rémicade®. Son résultat au premier questionnaire a été de 9/24. Il avait, par contre, émis le souhait d'un nouvel entretien. Leurs scores aux premiers questionnaires confortent l'idée que les refus ne sont pas corrélés aux besoins. Pour la personne effectuant l'entretien, les patients réfractaires sont un échec dans la démarche d'informations au patient. Susciter l'intérêt des patients réfractaires ayant un réel besoin d'informations est un des véritables challenges de l'éducation. Ces deux patients n'ont pas souhaité réaliser le deuxième entretien, notamment lorsqu'ils ont remarqué que le deuxième questionnaire était identique. Malgré une brève explication, ils n'ont pas voulu continuer la démarche. La présentation d'un nouveau questionnaire aurait sans doute stimulé l'adhésion.

Trois patients ont eu, au deuxième questionnaire, un score inférieur à celui du premier questionnaire. Pour deux de ces patients, le deuxième entretien a été réalisé alors que les patients n'étaient pas en forme (soucis familiaux, douleurs articulaires, fatigue intense). Il aurait fallu, pour ces deux patients, remettre l'entretien à la prochaine séance. En effet, si le patient n'est pas dans la meilleure disposition pour une écoute attentive, il faut savoir reporter l'entretien pour qu'il soit optimal. Concernant le troisième patient ayant eu

un score inférieur au deuxième questionnaire, son score est passé de 14 à 13 : les notions non acquises ont été réabordées. En tant que personne pharmacien, il est difficile d'accepter les échecs. Ils sont pourtant utiles pour progresser. Pour ce type de patient, il faut savoir se limiter à un ou deux objectifs prioritaires.

Trois patients n'ont pas progressé entre les deux questionnaires : ils n'ont obtenu qu'un point de plus. Pour deux de ces patients, la marge de progression était très faible du fait d'un score déjà très élevé au premier questionnaire. Concernant le troisième patient, le moment était inopportun pour remplir le questionnaire. En effet, il était très fatigué et avait donc une capacité de concentration et de patience limitée. Pour les raisons déjà évoquées, il aurait fallu remettre à plus tard le deuxième entretien. Il serait envisageable de mettre en place des réunions pluridisciplinaires afin de mieux comprendre et cibler le patient ainsi que de mutualiser les connaissances du patient.

Les entretiens pharmaceutiques « infliximab » semblent donc permettre au patient de mieux comprendre sa maladie et les principes de son traitement. Par conséquent, on peut espérer que ces entretiens permettent au patient de mieux gérer sa maladie et son traitement au quotidien et ainsi améliorer sa qualité de vie. Une prise en charge pluridisciplinaire est une valeur ajoutée pour le patient. Il faut tenter de multiplier ce type d'expériences pour les médicaments à risque, en particulier dans les maladies chroniques.

Actuellement, la mise en place de ces entretiens pharmaceutiques est une démarche d'informations au patient. La répétition d'informations grâce aux deux entretiens proposés et le fait de cibler certains points non acquis tendent vers une démarche éducative. Celle-ci permet d'accéder à des notions d'acquisition des compétences (conduite à tenir, signes d'alerte) ainsi qu'à une autonomisation du patient.

V.2. Réflexion sur l'amélioration du questionnaire

Avant de débiter les entretiens pharmaceutiques, le questionnaire a été élaboré de manière collégiale. Afin de le valider, de nombreux critères ont été pris en compte : termes compréhensibles sans équivoque, questions courtes, ordre logique des questions, textes et consignes compréhensibles, mise en forme adaptée, questionnaire conforme à l'objectif

recherché. Lors de sa préparation, on peut s'interroger sur la complexité de celui-ci : Quel score doit-on attendre d'un questionnaire ? Faut-il mettre les patients en situation de réussite ou d'échec ? Il aurait sans doute fallu effectuer une phase de pré-test sur un petit échantillon de population. Conscient de cet écueil, il paraît donc nécessaire de remanier le questionnaire suite à ce travail : suppression, ajout ou reformulation de questions.

A l'affirmation n°1 « Votre maladie est une maladie inflammatoire aiguë de l'intestin », tous les patients ont répondu « vrai ». Après avoir questionné les patients, ces derniers ne comprennent pas le terme « aiguë » et se focalisent sur les termes « inflammatoire » et « intestin ». L'incompréhension de la notion « aiguë » est également prouvée par la faible évolution du taux de réponses correctes entre le premier et le deuxième entretien : de 0% à 13%. Les affirmations n°1 et n°2 seraient donc regroupées : l'affirmation va devenir « Votre maladie est une maladie inflammatoire chronique de l'intestin, caractérisée par des périodes de poussées ».

Les patients ne savent pas répondre à la question n°10 « L'inflammation de votre tube digestif est due à une perturbation de votre immunité ». La notion d'immunité reste abstraite et difficile à appréhender pour la majorité des patients. L'interrogation sur le bien fondé de cette question est en cours de réflexion. Deux prises de position sont possibles et justifiables. Soit, l'affirmation reste inchangée car la notion d'immunité est jugée comme nécessaire à la compréhension de la physiopathologie de la maladie. Conscient que le patient ne connaîtra pas la réponse, cette question permettrait d'introduire la physiopathologie de la maladie au cours de l'entretien. Soit, l'affirmation est modifiée : la physiopathologie serait alors abordée plus simplement lors de l'entretien.

Concernant l'alimentation en dehors des poussées, un faible pourcentage des patients répondent correctement. Lors de la discussion avec les patients, on constate que la formulation de la question portait à confusion. En effet, aucun aliment en particulier n'est à éviter en dehors des poussées. Mais le patient se connaît : il sait les aliments qu'il ne supporte pas, pour lesquels il va déclencher des diarrhées, voire des poussées. Ces aliments bien précis (et différents pour chaque patient) sont donc à éviter pour lui, d'où la réponse « vrai » à l'affirmation « En dehors des poussées, certains aliments sont à éviter ». L'affirmation n°12 doit donc être reformulée. La nouvelle formulation pourrait être : « Un

régime alimentaire doit être suivi lors des phases de poussées ». Cela amènera tout de même à discuter de la non restriction alimentaire en dehors des poussées afin d'éviter les carences.

Les patients ne savent pas répondre aux questions concernant la vaccination. Lors de l'entretien, on remarque que les patients ne voyagent que très peu. Ils ne se sentent donc pas concernés par la question n°20 « Vous projetez de partir au Sénégal. Vous devez donc envisager le vaccin contre la fièvre jaune. Votre voyage n'est pas remis en question car vous pouvez être vacciné(e) ». Par contre, les patients semblent très intéressés par la question n°19 concernant la vaccination antigrippale. Il est important d'informer le patient sur le fait que certains vaccins sont contre-indiqués en cas d'injections d'infliximab. Il faut donc insister sur les vaccins qui sont susceptibles d'être administrés aux patients en France. La question n°20 va être modifiée : « Vous pouvez voyager à l'étranger sans prendre de précaution particulière ». Cette question permettra d'introduire la discussion sur la gestion de la maladie et du traitement lors d'un voyage ainsi que sur la vaccination.

En fin de questionnaire, le patient doit indiquer l'impact de sa maladie au quotidien. La légende des « smileys » doit être modifiée. En effet, il manque le degré de sévérité de l'impact. La notion « impact au quotidien » va devenir « impact important au quotidien ».

Lors des deux entretiens pharmaceutiques, les questionnaires sont identiques : il s'agit du moyen le plus simple pour évaluer l'acquisition des connaissances des patients. Mais ce choix est discutable, en particulier pour les patients ayant déjà un score élevé lors du premier entretien. Dans ce contexte, réaliser un nouveau questionnaire avec des questions plus ciblées paraît judicieux. Il s'agit, de plus, d'une porte ouverte à la mise en place d'un nouvel entretien.

V.3. Question du patient

Malgré un entretien jugé complet par les patients, une notion non abordée a été, à plusieurs reprises, évoquée par les patients durant l'entretien pharmaceutique.

De nombreux patients naviguent sur différents sites internet et forums pour se renseigner sur leur maladie et leur traitement. Deux patients ont exprimé leur crainte en apprenant l'origine de l'infliximab : « On m'injecte par voie intraveineuse une molécule provenant de souris. ». Ils ont donc demandé des explications sur le mode de fabrication de l'infliximab.

On explique aux patients que l'infliximab est un anticorps monoclonal chimérique, c'est-à-dire que l'infliximab est synthétisé à partir de cellules isolées d'origine humaine (elles assurent la fabrication d'environ 75% de la molécule) et de souris (25%). Il n'y a aucun risque de contamination mais il existe un risque de production d'anticorps contre la partie murine de l'infliximab. On expose que, chez les patients atteints MC qui ont suivi un traitement d'entretien, des anticorps anti-infliximab sont survenus chez 3,3% des patients sous traitement immunosuppresseur et chez 13,3% des patients sans traitement immunosuppresseur. On rassure les patients en leur détaillant que ces anticorps anti-infliximab peuvent engendrer des réactions immédiates à la perfusion mais que celles-ci sont, le plus souvent, légères et non spécifiques (céphalées, nausées, douleurs abdominales, flush), d'où la surveillance lors des premières injections [50]. De plus, on explique que ces anticorps anti-infliximab peuvent entraîner une perte d'efficacité du produit au cours du temps [50].

V.4. Quand revoir le patient ?

La moyenne des scores des questionnaires aux premiers entretiens des patients naïfs est significativement supérieure à celle des patients prétraités. Ce constat s'explique facilement. Lors de l'annonce de l'instauration du traitement par infliximab, l'équipe médicale informe le patient sur les différents aspects du traitement (mécanisme d'action, modalités d'administration, effets indésirables, contre-indications) et lui remet une fiche explicative, rédigée par le Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du tube Digestif (GETAID). Le patient, lors de sa première injection, a donc reçu des informations. Au bout de quelques mois ou années de traitement, le patient oublie une grande partie de ces informations. On pourrait envisager de demander aux patients, lors du premier entretien, s'ils ont lu la fiche explicative et ce qu'ils en ont retenu.

L'entretien pharmaceutique, lors de l'initiation du traitement par infliximab, est important afin de compléter le message transmis par le médecin et de développer certains points plus spécifiques du domaine de compétence pharmaceutique.

Au fil du temps, les connaissances sur les maladies et les traitements évoluent. C'est d'autant plus vrai pour la MC et la RCH car la physiopathologie de ces maladies reste encore obscure. Il est donc important de tenir informé les patients des éventuelles nouvelles notions. De plus, la répétition d'informations est le meilleur moyen pour que le patient progresse dans l'acquisition de ses connaissances. Par ailleurs, la mise en place d'un entretien annuel contribuerait à une « formation continue du patient » et permettrait d'adapter le discours à l'actualité scientifique et au mode de vie présent du patient.

V.5. Formations des personnes effectuant les entretiens

Toute personne effectuant les entretiens pharmaceutiques a été, au préalable, formée. Actuellement, cette formation est basée sur une information complète sur la maladie et le traitement. L'étape suivante indispensable est de réaliser une réelle habilitation formalisée de la personne effectuant les entretiens pharmaceutiques. Une fois la personne formée, celle-ci doit faire face à une évaluation de ses compétences grâce à une grille de connaissances.

Pour uniformiser le discours et ainsi proposer la meilleure qualité possible de l'entretien pharmaceutique, un guide d' « Aide à l'Entretien Rémicade® » va être créé pour chaque maladie (MC et RCH). Sous forme de livret, il reprendra chaque thème afin que le contenu de l'entretien ne diffère pas selon la personne le réalisant. La figure 12 en représente un exemple.

Le Tabac
<i>Insister sur cet item si le patient est fumeur</i>
Notions à aborder
<p><u>Tabac = Facteur favorisant</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Augmentation du risque de développer une MC (le double par rapport aux non-fumeurs) <p><u>Tabac et évolution de la maladie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Augmentation du risque de poussées (chaque année 50% de plus par rapport aux non-fumeurs) ● Augmentation du risque de recours à une corticothérapie ou à des immunosuppresseurs ● Augmentation du risque de récurrence post chirurgicale ● Augmentation du risque de complications perforantes (abcès, fistules) <p><u>Arrêt du tabac</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Effet bénéfique de l'arrêt du tabac non immédiat : taux annuel d'interventions et symptomatologie moindres après quelques mois, voire quelques années d'abstention ● Consultation avec une tabacologue possible

Figure 12 : Exemple du guide « Aide à l'entretien Maladie de Crohn et Rémicade® » concernant l'item du tabac

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Satisfaits par la démarche mise en place, les patients traités par infliximab atteints de MICI ont appris de nouvelles notions sur leur maladie et leur traitement. Les entretiens pharmaceutiques, intégrés au parcours de soins, constituent un moyen efficace de transmettre l'information et ainsi jouer pleinement notre rôle de conseils et de respect du bon usage des thérapeutiques à risque. En s'associant aux discours médicaux et paramédicaux, le pharmacien contribue, par la pluridisciplinarité, à une meilleure appropriation des traitements par le patient.

Répéter les entretiens pharmaceutiques en ciblant des objectifs spécifiques à chaque patient et ainsi basculer vers une approche éducative est une des volontés de notre démarche. Sans opter obligatoirement pour un programme d'éducation thérapeutique agréé, notre implication future doit s'orienter vers une recherche d'autonomisation et d'acquisition des compétences avec une concertation plus étroite avec les équipes de soins.

Suite à ce travail, une optimisation des outils et de l'organisation paraît nécessaire. Par la suite, il serait envisageable de réunir tous les outils indispensables à la réalisation et à la formation des entretiens pharmaceutiques « infliximab en gastro-entérologie » dans un même kit. Celui-ci pourrait être proposé et mis à disposition pour d'autres établissements de santé souhaitant mettre en place cette démarche. Les perspectives concernant l'évolution de l'organisation sont de mettre en place un suivi longitudinal, d'intégrer le reste du traitement, ou encore de partager les informations avec le réseau de ville.

ANNEXES

Annexe 1 : Le questionnaire

QUESTIONNAIRE : Rémicade® et la maladie

R FE AP REM PMED 01

Nom - Prénom :

Date :

De quelle maladie êtes-vous atteint ? Maladie de Crohn Rectocolite hémorragique

Depuis quand connaissez-vous votre diagnostic ?

→ Questions sur votre maladie

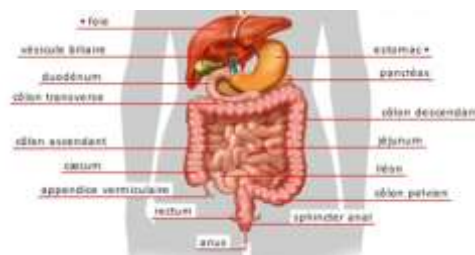
1. Votre maladie est une maladie inflammatoire aiguë de l'intestin.

- Vrai Faux Je ne sais pas

2. Votre maladie est caractérisée par des poussées.

- Vrai Faux Je ne sais pas

3. Entourer le nom de la ou les zone(s) atteinte(s) par votre maladie.



4. La fréquence de votre maladie est plus élevée dans les pays industrialisés que dans les pays en voie de développement.

- Vrai Faux Je ne sais pas

5. Les diarrhées dues à votre maladie sont toujours sanglantes (rectorragies).

- Vrai Faux Je ne sais pas

6. Vous souffrez de douleurs articulaires : cela n'est pas la conséquence de votre maladie.

- Vrai Faux Je ne sais pas

7. La fréquence des selles est un indicateur de gravité de votre maladie.

- Vrai Faux Je ne sais pas

8. Le tabac favorise le développement de votre maladie.

- Vrai Faux Je ne sais pas

9. Votre maladie est héréditaire : votre enfant sera forcément atteint.

- Vrai Faux Je ne sais pas

10. L'inflammation de votre tube digestif est due à une perturbation de votre immunité.

- Vrai Faux Je ne sais pas

11. Les activités sportives ne sont pas recommandées.

- Vrai Faux Je ne sais pas

12. En dehors des poussées, certains aliments sont à éviter.

- Vrai Faux Je ne sais pas

→ **Questions sur votre traitement par Rémicade®**

13. Rémicade® agit en inhibant une molécule produite en excès au cours de votre maladie.
 Vrai Faux Je ne sais pas
14. Après la perfusion, Rémicade® reste dans l'organisme 15 jours.
 Vrai Faux Je ne sais pas
15. La durée de la perfusion intraveineuse du Rémicade® varie selon la tolérance au Rémicade®.
 Vrai Faux Je ne sais pas
16. Après la fin de la perfusion, la surveillance varie d'un patient à un autre.
 Vrai Faux Je ne sais pas
17. Rémicade® peut être administré à domicile par une infirmière habilitée.
 Vrai Faux Je ne sais pas
18. Le traitement par Rémicade® contre-indique l'exposition au soleil pendant les 7 jours suivants la perfusion.
 Vrai Faux Je ne sais pas
19. La vaccination antigrippale est contre-indiquée si vous êtes traité(e) par Rémicade®.
 Vrai Faux Je ne sais pas
20. Vous projetez de partir au Sénégal. Vous devez donc envisager le vaccin contre la fièvre jaune. Votre voyage n'est pas remis en question car vous pouvez être vacciné(e).
 Vrai Faux Je ne sais pas
21. Votre traitement par Rémicade® implique une surveillance des infections y compris la tuberculose avant, pendant et après le traitement.
 Vrai Faux Je ne sais pas
22. Vous envisagez d'avoir un enfant avec votre conjoint(e) : Rémicade® vous en empêche.
 Vrai Faux Je ne sais pas
23. L'efficacité du Rémicade® peut diminuer après quelques cures.
 Vrai Faux Je ne sais pas
24. Rémicade® permet de guérir de la maladie.
 Vrai Faux Je ne sais pas

Si vous avez une question ou si vous ressentez un symptôme inhabituel qui vous préoccupe, qui contactez-vous ?

- Votre médecin traitant Votre gastro-entérologue Je ne sais pas vers qui me tourner

Avez-vous le sentiment d'être suffisamment informé sur votre maladie et vos traitements ?

- Tout à fait Plutôt Plutôt pas Pas du tout

Si vous deviez déterminer l'impact de la maladie sur votre vie, à quel niveau vous situeriez-vous ?



Aucun impact



Impact au quotidien

Annexe 2 : Plaquette d'informations « Maladie de Crohn et Rémicade® »



Centre Hospitalier de Lens



R FI AP REM PMED 01

MALADIE DE CROHN ET REMICADE®

Petit outil d'information sur Rémicade® et votre maladie



Adresses et numéros utiles

- AFA (Association François Aupetit)
32 rue de Cambrai 75019 PARIS
Tel : 08 11 09 16 23
www.afa.asso.fr
- SNFGE (Société Nationale Française de Gastro-entérologie)
www.snfge.asso.fr
- CREGG (Club de réflexion des cabinets et Groupes d'Hépatogastroentérologie)
- INTESTINFO
www.intestinfo.com
- Bon usage des anti-TNFα
www.lesantitnf.fr
- Centre hospitalier de Lens – HDJ Gastroentérologie
Tel : 03 21 69 12 34
- Centre hospitalier de Lens – Service pharmacie
Tel : 03 21 69 10 84

Ma Maladie : la maladie de Crohn

Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin (MICI)
Périodes de poussées / Périodes de rémissions

Plus fréquent chez les adolescents/jeunes adultes (15-30ans)
Plus fréquent dans les pays industrialisés.



Touche le Tube Digestif
Côlon / Partie finale de l'intestin grêle (iléon)

Symptômes

Signes Généraux	Signes Digestifs	Autres
- Fièvre - Perte de poids - Fatigue - Altération de l'état général	- Douleurs abdominales - Diarrhée - Atteintes anales et péri-anales (fissures, abcès, fistules)	- Douleurs articulaires - Inflammation des yeux - Problèmes cutanés - Calculs biliaires



Consultez votre médecin en cas de :

- Constipation, ballonnement, crampes, nausées et vomissements inhabituels : signes d'une éventuelle obstruction du tube digestif
- Vomissement sanglant, émission par l'anus de selles noires : signes d'une éventuelle hémorragie digestive
- Ecoulement de pus survenant autour de l'anus : signe d'une éventuelle fistule

Comment expliquer ma maladie ?

Facteurs alimentaires

Modification de la composition de la flore intestinale

Aliments délétères	Aliments bénéfiques
- Protéines animales : Lait, fromage, bœuf, gibier, thon, morue	- Oméga 3 : Saumon, hareng, sardine, légumes, verts à feuilles : salade, chou, noix
- Oméga 6 : Huiles végétales	- Vitamine D : Huile de poisson

Agents infectieux spécifiques

- Infections intestinales
- Bactéries : Mycobacterium, Listeria
- Virus : Rougeole ?

Antibiotiques

Traitement antibiotique pendant l'enfance

Aluminium

Alimentation, eau de boisson, médicaments

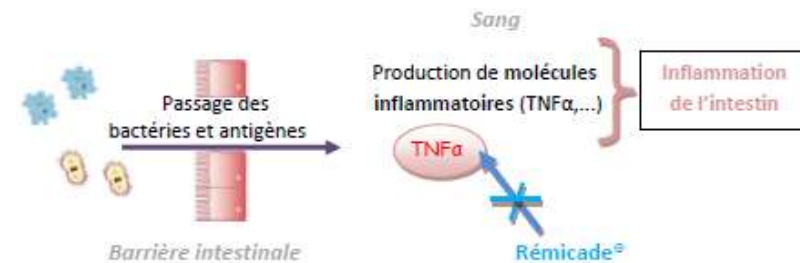
Tabac

Développement de la maladie +++
Aggrave les poussées

Prédisposition génétique

Mutation d'un gène

Tous ces facteurs peuvent favoriser :
→ L'augmentation de la perméabilité intestinale
→ Le déséquilibre qualitatif et quantitatif de la flore microbiologique intestinale
→ La perturbation de l'immunité



Mon Traitement : Rémicade®



Comment agit-il ?

Rémicade® : Anticorps contre le TNF α : neutralise spécifiquement le TNF α .
⇒ Diminution de l'inflammation et réduction des symptômes

Indications

Traitement de la maladie de Crohn active, modérée à sévère ou active fistulisée, chez les patients qui n'ont pas répondu malgré les traitements habituels ou chez lesquels ces traitements sont contre-indiqués ou mal tolérés.

Possible association avec les corticoïdes et/ ou les immunosuppresseurs (Imurel®, Methotrexate®)

La perfusion

Traitement d'induction : semaine 0, 2 puis 6
Puis traitement d'entretien toutes les 6 à 8 semaines.



Avant chaque cure, venir avec les résultats de votre prise de sang.
(NFS, ionogramme, bilan hépatique, CRP, albumine ...)

Perfusion de 1 à 2 heures
En hôpital de jour

Surveillance selon la tolérance au traitement :
Surveillance importante lors des 2 premières injections puis allègement voire sortie immédiate après la perfusion

Réactions liées à la perfusion

Nausées, vomissements, vertiges, frissons, bouffées de chaleur, réactions cutanées

Réactions allergiques

Gêne respiratoire, sensation de malaise, fièvre, éruption cutanée, gonflement du visage, baisse de la pression artérielle

Bilan initial

Vérifier l'absence d'infections
- Recherche de l'hépatite B et du VIH
- Recherche de signes en faveur d'une tuberculose
- Vérification du carnet de vaccination
- Vaccination contre la grippe recommandée
- Vaccin anti-pneumocoque recommandé chez des patients à risque

Vérifier l'absence de cancer
Absence de cancer au cours des 5 dernières années

Consultation cardiologique

Vérifier l'absence de certaines maladies neurologiques
- Névrite optique
- Sclérose en plaques

Consultation dermatologique

Consultation gynécologique
Chez les femmes

Risques d'effets secondaires

Risque d'infections

- * Apparition de la tuberculose chez des patients ayant une infection latente non traités (diminution du risque suite aux mesures de dépistage réalisées lors du bilan initial)
- * Aggravation d'une hépatite B non traitée.
- * Infections urinaires, ORL ...

Réactions cutanées

Ressemblance à de l'eczéma

Maux de tête

} Un traitement par une pommade à base de corticoïdes et des antalgiques peuvent être proposés afin de soulager ces effets indésirables.

Quelques conseils ...



TABAC

L'arrêt du tabac diminue la fréquence et la gravité des poussées.
Consultez votre médecin pour prendre des mesures pour arrêter de fumer.

GROSSESSE

Informez votre médecin en cas de désir de grossesse ou de grossesse débutante.
L'administration du Rémicade® est à éviter au dernier trimestre de la grossesse mais possible en cas de nécessité.



VACCINATION

Vérifier le carnet de vaccination avec votre médecin lors du bilan initial afin de mettre à jour vos vaccins.
Certains vaccins sont contre-indiqués : BCG, vaccin rougeole-oreillon-rubéole, fièvre jaune, varicelle, vaccin anti-poliomyélite oral.

⚠ Certains vaccins sont recommandés lors d'un voyage.

Liste des vaccins recommandés suivant les destinations consultable sur le site de l'institut Pasteur. Lien internet : <https://www.pasteur.fr/fr/map>
N'hésitez pas à contacter votre médecin pour plus de précisions.



CHIRURGIE

Prévenir votre chirurgien et votre dentiste.

HYGIENE

Une bonne hygiène permet de diminuer le risque d'infections.
Se laver les mains régulièrement.
Changer de brosse à dents fréquemment.



ALIMENTATION



- En dehors des phases de poussées, mangez ce que vous tolérez !
- Durant les phases de poussées, régime sans résidu afin de diminuer le volume des selles, le transit intestinal et l'irritation de la muqueuse intestinale.

Interdits : les légumes et fruits crus et cuits, les céréales complètes, les viandes fibreuses tendineuses, la charcuterie, les abats et le lait.

A éviter : Graisses cuites

- Après un régime sans résidu, réintroduire les aliments interdits de la façon suivante :

Consommer les légumes cuits en potage et en purée en commençant par les moins riches en fibres (pommes de terre, carottes).

Consommer les fruits en compote, au sirop, puis consommer les fruits bien mûrs (bananes, poires).



Attention aux carences !!

Mangez des repas variés et équilibrés le plus fréquemment possible.

SPORT

Tous les sports sont autorisés.

Après une période de poussée, reprendre les activités sportives douces (marche, vélo, natation).



Annexe 3 : Plaquette d'informations « Rectocolite hémorragique et Rémicade® »



Centre Hospitalier de Lens



R FI AP REM PMED 02

RECTOCOLITE HEMORRAGIQUE ET REMICADE®

Petit outil d'information sur Rémicade® et votre maladie



Adresses et numéros utiles

- **AFA (Association François Aupetit)**
32 rue de Cambrai 75019 PARIS
Tel : 08 11 09 16 23
www.afa.asso.fr
- **SNFGE (Société Nationale Française de Gastro-entérologie)**
www.snfge.asso.fr
- **CREGG (Club de réflexion des cabinets et Groupes d'Hépatogastroentérologie)**
- **INTESTINFO**
www.intestinfo.com
- **Bon usage des anti-TNFα**
www.lesantitnf.fr
- **Centre hospitalier de Lens – HDJ Gastroentérologie**
Tel : 03 21 69 12 34
- **Centre hospitalier de Lens – Service pharmacie**
Tel : 03 21 69 10 84

Ma Maladie : la rectocolite hémorragique

Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin (MICI)
Périodes de poussées / Périodes de rémissions

Plus fréquent chez les adolescents/jeunes adultes
Plus fréquent dans les pays industrialisés.




Touche uniquement le côlon et le rectum.
Atteinte initiale du rectum puis « remontée vers le côlon ».

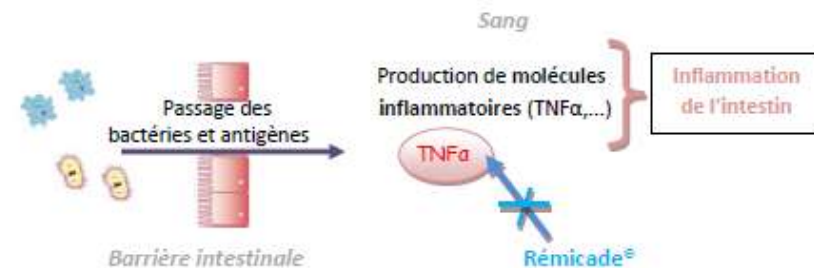
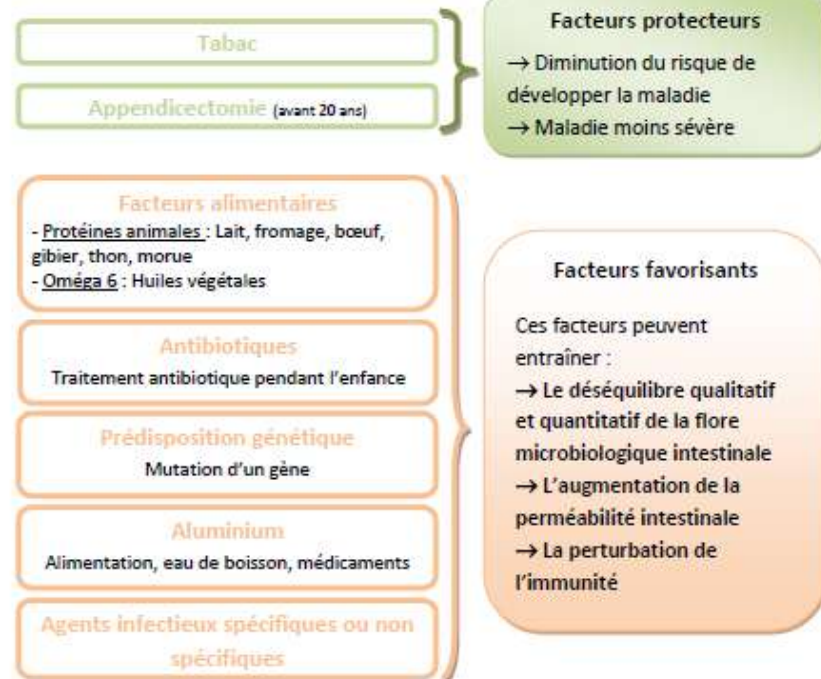
Symptômes

Signes Généraux	Signes Digestifs	Autres
- Fièvre	- Douleurs abdominales	- Douleurs articulaires
- Perte de poids	- Diarrhée sanglante	- Inflammation des yeux
- Fatigue	- Emission de sang par l'anus (rectorragie)	- Problèmes cutanés
- Altération de l'état général	- Brûlures rectales	- Calculs biliaires

Complication : risque de développer une dilatation du côlon (colectasie)

 Consultez votre médecin en cas de symptômes inhabituels et/ou de symptômes persistants.

Comment expliquer ma maladie ?



Mon Traitement : Rémicade®



Comment agit-il ?

Rémicade® : Anticorps contre le TNF α : neutralise spécifiquement le TNF α .
⇒ Diminution de l'inflammation et réduction des symptômes

Indications

Traitement de la rectocolite hémorragique active, modérée à sévère chez les patients qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel comprenant les corticoïdes et la 6-mercaptopurine ou l'azathioprine, ou chez lesquels ce traitement est mal toléré ou contre-indiqué.

Possible association avec les corticoïdes et/ ou les immunosuppresseurs (Imurel®, Methotrexate®)

La perfusion

Traitement d'induction : semaine 0, 2 puis 6
Puis traitement d'entretien toutes les 6 à 8 semaines.



Avant chaque cure, venir avec les résultats de votre prise de sang.
(NFS, ionogramme, bilan hépatique, CRP, albumine ...)

Perfusion de 1 à 2 heures
En hôpital de jour

Surveillance selon la tolérance au traitement :
Surveillance importante lors des 2 premières injections puis allègement voire sortie immédiate après la perfusion

Réactions liées à la perfusion

Nausées, vomissements, vertiges, frissons, bouffées de chaleur, réactions cutanées

Réactions allergiques

Gêne respiratoire, sensation de malaise, fièvre, éruption cutanée, gonflement du visage, baisse de la pression artérielle

Bilan initial

Vérifier l'absence d'infections
- Recherche de l'hépatite B et du VIH
- Recherche de signes en faveur d'une tuberculose
- Vérification du carnet de vaccination
- Vaccination contre la grippe recommandée
- Vaccin anti-pneumocoque recommandé chez des patients à risque

Vérifier l'absence de cancer
Absence de cancer au cours des 5 dernières années

Consultation cardiologique

Vérifier l'absence de certaines maladies neurologiques
- Névrite optique
- Sclérose en plaques

Consultation dermatologique

Consultation gynécologique
Chez les femmes

Risques d'effets secondaires

Risque d'infections

- * Apparition de la tuberculose chez des patients ayant une infection latente non traités (diminution du risque suite aux mesures de dépistage réalisées lors du bilan initial)
- * Aggravation d'une hépatite B non traitée.
- * Infections urinaires, ORL ...

Réactions cutanées

Ressemblance à de l'eczéma

Maux de tête

Un traitement par une pommade à base de corticoïdes et des antalgiques peuvent être proposés afin de soulager ces effets indésirables.

Quelques conseils ...



TABAC

Mettre en balance le bénéfice digestif et ses conséquences extradiigestives délétères.
L'arrêt du tabac doit être discuté au cas par cas avec le médecin.

GROSSESSE

Informez votre médecin en cas de désir de grossesse ou de grossesse débutante.
L'administration du Rémicade® est à éviter au dernier trimestre de la grossesse mais possible en cas de nécessité.



VACCINATION

Vérifier le carnet de vaccination avec votre médecin lors du bilan initial afin de mettre à jour vos vaccins.
Certains vaccins sont contre-indiqués : BCG, vaccin rougeole-oreillon-rubéole, fièvre jaune, varicelle, vaccin anti-poliomyélite oral.

⚠ Certains vaccins sont recommandés lors d'un voyage.

Liste des vaccins recommandés suivant les destinations consultable sur le site de l'institut Pasteur. Lien internet : <https://www.pasteur.fr/fr/map>
N'hésitez pas à contacter votre médecin pour plus de précisions.



CHIRURGIE

Prévenir votre chirurgien et votre dentiste.

HYGIENE

Une bonne hygiène permet de diminuer le risque d'infections.
Se laver les mains régulièrement.
Changer de brosse à dents fréquemment.



ALIMENTATION



- En dehors des phases de poussées, mangez ce que vous tolérez !
- Durant les phases de poussées, régime sans résidu afin de diminuer le volume des selles, le transit intestinal et l'irritation de la muqueuse intestinale.

Interdits : les légumes et fruits crus et cuits, les céréales complètes, les viandes fibreuses tendineuses, la charcuterie, les abats et le lait.

A éviter : Graisses cuites

- Après un régime sans résidu, réintroduire les aliments interdits de la façon suivante :

Consommer les légumes cuits en potage et en purée en commençant par les moins riches en fibres (pommes de terre, carottes).

Consommer les fruits en compote, au sirop, puis consommer les fruits bien mûrs (bananes, poires).



Attention aux carences !!

Mangez des repas variés et équilibrés le plus fréquemment possible.

SPORT

Tous les sports sont autorisés.

Après une période de poussée, reprendre les activités sportives douces (marche, vélo, natation).



Annexe 4 : L'enquête de satisfaction



R FE AP REM PMED 02

A l'intention des patients ayant bénéficié d'un « Entretien Rémicade® »
Afin de mieux répondre à vos attentes, nous souhaitons recueillir votre appréciation.
Merci de bien vouloir répondre à ce questionnaire.

▲ Pour mieux vous connaître

1. Vous êtes : Une femme Un homme
2. Votre âge :
3. Votre profession :
4. Votre maladie : Maladie de Crohn Rectocolite hémorragique
5. Depuis quand votre maladie a-t-elle été diagnostiquée ?
6. Depuis quand êtes-vous traités par Rémicade®?
7. A quelle fréquence avez-vous une cure de Rémicade® ?

▲ Concernant votre « Entretien Rémicade® »

L'entretien s'est déroulé dans la chambre, en hôpital de jour de gastro-entérologie.

8. Ce lieu vous a-t-il semblé approprié ?

- Tout à fait
- Plutôt
- Pas vraiment
- Pas du tout

9. Le moment vous a-t-il semblé approprié ?

- Tout à fait
- Plutôt
- Pas vraiment
- Pas du tout

10. Ce type d'entretien vous convient-il ?

- Oui
- Non

Si non, pourquoi ?.....

11. Auriez-vous préféré une séance collective ?

- Oui
- Non

12. La durée de l'entretien vous a semblé :

- Adaptée
- Trop longue
- Trop courte

13. Les informations données lors de l'entretien vous ont-elles paru claires ?

- Tout à fait
- Plutôt
- Pas vraiment
- Pas du tout

14. L'entretien vous a-t-il semblé bénéfique ?

- Tout à fait : vous avez appris des notions importantes.
- Plutôt : vous n'avez pas appris de nouvelles notions mais le rappel vous a paru utile.
- Pas du tout : vous n'avez pas appris de nouvelles notions et la séance ne vous a pas paru utile.

15. L'entretien vous a-t-il semblé complet ?

- Oui
- Non

Si non, quels thèmes auriez-vous voulu approfondir ou aborder ?

.....

16. Quel est votre sentiment en fin d'entretien ?

- Rassuré
- Angoissé
- Ni l'un ni l'autre

17. Des supports d'informations vous ont été donnés durant la séance. Ces outils vous ont semblé :

- Tout à fait adaptés
- Plutôt adaptés
- Pas vraiment adaptés
- Pas du tout adaptés

- Utiles
- Inutiles

18. Globalement, concernant l'entretien, vous êtes :

- Très satisfait
- Plutôt satisfait
- Pas satisfait
- Pas du tout satisfait

19. Auriez-vous préféré avoir cet entretien à l'initiation du traitement ?

- Oui
- Non

20. Aimerez-vous bénéficier d'un nouvel entretien plus tard ?

- Oui
- Non

21. Pensez-vous que cette démarche doit être poursuivie ?

- Oui
- Non

22. Avez-vous des commentaires ou suggestions pour améliorer l'entretien ?



.....

Annexe 5 : La feuille récapitulative « patient »

Feuille récapitulative "Entretien Rémicade"		
		R FE AP REM PMED 03
Patient		
Nom/Prénom :	Age :	
Coordonnées :		
Pathologie :		
Gastroentérologue :		
Date du diagnostic :		
Remarques (dossier patient) :		
.....		
.....		
.....		
Entretien "Rémicade"		
Consentement		
Entretien : <input type="radio"/> Accepté <input type="radio"/> Refusé		
Lors de l'entretien		
Date de l'entretien :	Durée :	
Nombre de cures par Rémicade* :		
Questionnaire effectué : <input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non	Résultat :	
Notions abordées lors de l'entretien :		
Points forts	Points faibles	Commentaires
Enquête de satisfaction effectuée : <input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non		
Si oui, globalement		
Autre consultation demandée par le patient : <input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non		
Questionnaire M + 2		
Questionnaire effectué : <input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non	Résultat :	
Remarques :		
.....		
.....		

Annexe 6 : Procédure « Réalisation des entretiens pharmaceutiques « infliximab » en gastro-entérologie »

 <p>Centre Hospitalier de Lens PHARMACIE MEDICAMENTS</p>	<p>PROCEDURE ORGANISATIONNELLE</p> <p>REALISATION DES ENTRETIENS PHARMACEUTIQUES « INFLIXIMAB » EN GASTRO-ENTEROLOGIE</p>	<p>REF : R PO AP REM PMED 01 DATE : 06/2014</p> <p>Version : 01 Page : 1/5</p>
---	--	--

C GEORGEL	Rédaction : 	B FRIMAT	Approbation : 
-----------	--	----------	---

POURQUOI ?

L'objectif de ce document est de décrire les grandes étapes permettant d'assurer la réalisation des entretiens pharmaceutiques.

QUI ?

Ce document s'adresse aux pharmaciens et internes en pharmacie, préalablement formés aux entretiens pharmaceutiques.

OU ?

Ces entretiens pharmaceutiques sont destinés aux patients traités par infliximab dans le cadre de la prise en charge des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique), en hôpital de jour de gastro-entérologie.

QUAND ?

Elle est utilisée dès la réalisation d'un entretien pharmaceutique.

 <p>Centre Hospitalier de Lens PHARMACIE MEDICAMENTS</p>	<p><u>PROCEDURE ORGANISATIONNELLE</u></p> <p>REALISATION DES ENTRETIENS PHARMACEUTIQUES « INFLIXIMAB » EN GASTRO-ENTEROLOGIE</p>	<p>REF : R PO AP REM PMED 01 DATE : 06/2014</p> <p>Version : 01 Page : 2/5</p>
---	---	--

COMMENT ?

1. PROGRAMMATION DES ENTRETIENS

Le pharmacien consulte régulièrement le planning de rendez-vous, pris à l'avance par les patients.

Pour les patients ayant déjà eu plusieurs séances, l'entretien pharmaceutique est réalisé dès la programmation d'un nouveau rendez-vous. Pour les patients naïfs de tout traitement par infliximab, l'entretien pharmaceutique se déroule à S2 lors de la deuxième injection à S2 (semaine 2).

Un deuxième entretien pharmaceutique est effectué deux mois après le premier entretien pour évaluer les connaissances et répondre à toutes les interrogations suscitées par l'entretien initial.

2. DEROULEMENT DU PREMIER ENTRETIEN PHARMACEUTIQUE

Avant l'entretien		
Etapas de la tâche	Détails	Remarques
1. Confirmer la cure du patient	<ul style="list-style-type: none"> Appeler l'IDE de gastroentérologie 	Tel : 1321
2. Réunir les documents nécessaires à l'entretien	<ul style="list-style-type: none"> Se munir du classeur « Entretien Rémicade® ». Vérifier la présence des différents documents dans le classeur: feuille récapitulative, questionnaire, guide pratique, enquête de satisfaction. 	Classeur rangé dans le bureau « assistant » En cas de manque, imprimer les documents
3. Prendre connaissance du dossier médical	<ul style="list-style-type: none"> Connaître la pathologie du patient Connaître les antécédents du patient notamment tabagisme, grossesse, chirurgie. 	<ul style="list-style-type: none"> Consulter le dossier papier, le dossier informatisé Echanger avec le gastro-entérologue

L'entretien		
Etapas de la tâche	Détails	Remarques
1. Se présenter	<ul style="list-style-type: none"> Nom, Prénom, Statut. Préciser le but de la visite et décrire le déroulement de l'entretien. 	S'assurer qu'il s'agit du bon patient.
2. Consentement	<ul style="list-style-type: none"> Accord préalable du patient indispensable 	
3. Le questionnaire	<ul style="list-style-type: none"> Demander au patient de répondre au questionnaire. 	En l'absence du pharmacien

4. Informations au patient	<ul style="list-style-type: none"> • Etablir la communication avec le patient et instaurer un climat de confiance • Aborder les thèmes suivants en corrigeant en parallèle les réponses du questionnaire : 																																													
	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Thèmes</th> <th>Questions</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="6" style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">Maladie</td> <td>Généralités</td> <td>1, 2</td> </tr> <tr> <td>Localisation</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>Epidémiologie</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>Signes cliniques et complications</td> <td>5, 6, 7</td> </tr> <tr> <td>Facteurs favorisants</td> <td>8,9</td> </tr> <tr> <td>Physiopathologie</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td rowspan="4" style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">Rémicade®</td> <td>Mécanisme d'action</td> <td>13, 23, 24</td> </tr> <tr> <td>Indications</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Perfusion et surveillance</td> <td>14, 15, 16, 17</td> </tr> <tr> <td>Bilan initial</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>Effets secondaires et Contre-indications</td> <td>18, 21</td> </tr> <tr> <td rowspan="6" style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">Conseils</td> <td>Tabac</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Grossesse</td> <td>22</td> </tr> <tr> <td>Vaccination</td> <td>19, 20</td> </tr> <tr> <td>Chirurgie</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Hygiène</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Alimentation</td> <td>12</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Sport</td> <td>11</td> </tr> </tbody> </table>			Thèmes	Questions	Maladie	Généralités	1, 2	Localisation	3	Epidémiologie	4	Signes cliniques et complications	5, 6, 7	Facteurs favorisants	8,9	Physiopathologie	10	Rémicade®	Mécanisme d'action	13, 23, 24	Indications		Perfusion et surveillance	14, 15, 16, 17	Bilan initial			Effets secondaires et Contre-indications	18, 21	Conseils	Tabac		Grossesse	22	Vaccination	19, 20	Chirurgie		Hygiène		Alimentation	12		Sport	11
		Thèmes	Questions																																											
	Maladie	Généralités	1, 2																																											
		Localisation	3																																											
		Epidémiologie	4																																											
		Signes cliniques et complications	5, 6, 7																																											
		Facteurs favorisants	8,9																																											
		Physiopathologie	10																																											
	Rémicade®	Mécanisme d'action	13, 23, 24																																											
		Indications																																												
		Perfusion et surveillance	14, 15, 16, 17																																											
		Bilan initial																																												
	Effets secondaires et Contre-indications	18, 21																																												
Conseils	Tabac																																													
	Grossesse	22																																												
	Vaccination	19, 20																																												
	Chirurgie																																													
	Hygiène																																													
	Alimentation	12																																												
	Sport	11																																												
5. Répondre aux questions du patient	Tout au long de l'entretien, démarche d'écoute active <ul style="list-style-type: none"> • Solliciter le patient pour qu'il puisse exprimer ce qu'il pense, ce qu'il ressent. • Écouter ses remarques et répondre aux différentes questions qu'il peut se poser 																																													
6. Remettre le guide pratique	<ul style="list-style-type: none"> • Remettre au patient la plaquette d'informations 	Parcourir avec le patient la plaquette et répondre à ses éventuelles questions.																																												
7. L'enquête de satisfaction	<ul style="list-style-type: none"> • Demander au patient de répondre à l'enquête de satisfaction 	En l'absence du pharmacien																																												
8. Conclure l'entretien	<ul style="list-style-type: none"> • Récupérer l'enquête de satisfaction • Informer le patient du nouvel entretien lors sa prochaine cure 																																													

Après l'entretien		
Etapes de la tâche	Détails	Remarques
1. Remplir la feuille récapitulative	<ul style="list-style-type: none"> • Remplir la feuille récapitulative « entretien Rémicade® » • L'archiver dans le dossier patient 	Faire une photocopie pour l'archiver dans le classeur « entretien Rémicade® »
2. Echanger avec le service	<ul style="list-style-type: none"> • Discuter de l'entretien avec l'IDE et /ou le médecin 	
3. Archiver	<ul style="list-style-type: none"> • Archiver tous les documents (feuille récapitulative, questionnaire, enquête de satisfaction) dans le classeur. 	

 <p>Centre Hospitalier de Lens PHARMACIE MEDICAMENTS</p>	<p>PROCEDURE ORGANISATIONNELLE</p> <p>REALISATION DES ENTRETIENS PHARMACEUTIQUES « INFLIXIMAB » EN GASTRO-ENTEROLOGIE</p>	<p>REF : R PO AP REM PMED 01 DATE : 06/2014</p> <p>Version : 01 Page : 4/5</p>
---	--	--

3. DEROULEMENT DU PREMIER ENTRETIEN PHARMACEUTIQUE

Avant le deuxième entretien		
Etapas de la tâche	Détails	Remarques
1. Confirmer la cure du patient	<ul style="list-style-type: none"> Appeler l'IDE de gastroentérologie 	Tel : 1321
2. Réunir les documents nécessaires au second entretien	<ul style="list-style-type: none"> Se munir du classeur « Entretien Rémicade® ». Vérifier la présence des différents documents dans le classeur: feuille récapitulative du patient concerné, questionnaire. 	Classeur rangé dans le bureau « assistant » En cas de manque, imprimer les documents
3. Prendre connaissance du dossier médical	<ul style="list-style-type: none"> Consulter la feuille récapitulative « Entretien Rémicade® » du patient 	Si besoin, retourner dans le dossier médical du patient

Le deuxième entretien		
Etapas de la tâche	Détails	Remarques
1. Se présenter	<ul style="list-style-type: none"> Nom, Prénom, Statut. Préciser le but de la nouvelle visite et décrire le déroulement de l'entretien. 	S'assurer qu'il s'agit du bon patient. Demander au patient s'il se rappelle de la première visite
2. Consentement	<ul style="list-style-type: none"> Accord préalable du patient indispensable 	
3. Le questionnaire	<ul style="list-style-type: none"> Demander au patient de répondre au questionnaire. 	En l'absence du pharmacien
4. Informations au patient	<ul style="list-style-type: none"> Etablir la communication avec le patient : prendre des nouvelles du patient pour instaurer un climat de confiance Corriger le questionnaire avec le patient Insister sur les points non acquis 	
5. Répondre aux questions du patient	<ul style="list-style-type: none"> Tout au long de l'entretien, démarche d'écoute active Solliciter le patient pour qu'il puisse exprimer ce qu'il pense, ce qu'il ressent. Écouter ses remarques et répondre aux différentes questions qu'il peut se poser 	
6. Conclure l'entretien	<ul style="list-style-type: none"> Informé le patient qu'il peut, lors d'une séance, demander un entretien supplémentaire 	

Après le deuxième entretien		
Etapas de la tâche	Détails	Remarques
1. Remplir la feuille récapitulative	<ul style="list-style-type: none"> Remplir la feuille récapitulative « Entretien Rémicade® » L'archiver dans le dossier patient 	Faire une photocopie pour l'archiver dans le classeur « Entretien Rémicade® »
2. Echanger avec le service	<ul style="list-style-type: none"> Discuter de l'entretien avec l'IDE et/ou le médecin 	
3. Archiver	<ul style="list-style-type: none"> Archiver tous les documents (feuille récapitulative, questionnaire) dans le classeur. 	

 <p>Centre Hospitalier de Lens PHARMACIE MEDICAMENTS</p>	<p><u>PROCEDURE ORGANISATIONNELLE</u></p> <p>REALISATION DES ENTRETIENS PHARMACEUTIQUES « INFLIXIMAB » EN GASTRO-ENTEROLOGIE</p>	<p>REF : R PO AP REM PMED 01 DATE : 06/2014</p> <p>Version : 01 Page : 5/5</p>
---	---	--

4. DOCUMENTS RATTACHES

- R FE AP REM PMED 01 : Questionnaire « Rémicade® et la maladie »
- R FI AP REM PMED 01 : Plaquette d'informations : « Maladie de Crohn et Rémicade® »
- R FI AP REM PMED 02 : Plaquette d'informations : « Rectocolite hémorragique et Rémicade® »
- R FE AP REM PMED 02 : Enquête de satisfaction
- R FE AP REM PMED 03 : Feuille récapitulative « Entretien Rémicade® »

BIBLIOGRAPHIE

1. Loftus, E.V., Jr., Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*, 2004. 126(6): p. 1504-17.
2. Cosnes, J., et al., Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*, 2011. 140(6): p. 1785-94.
3. Chouraki, V., et al., The changing pattern of Crohn's disease incidence in northern France: a continuing increase in the 10- to 19-year-old age bracket (1988-2007). *Aliment Pharmacol Ther*. 33(10): p. 1133-42.
4. Hugot, J.P., et al., Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*, 2001. 411(6837): p. 599-603.
5. Ogura, Y., et al., A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*, 2001. 411(6837): p. 603-6.
6. Inohara, N., et al., Host recognition of bacterial muramyl dipeptide mediated through NOD2. Implications for Crohn's disease. *J Biol Chem*, 2003. 278(8): p. 5509-12.
7. Girardin, S.E., et al., Nod2 is a general sensor of peptidoglycan through muramyl dipeptide (MDP) detection. *J Biol Chem*, 2003. 278(11): p. 8869-72.
8. Schreiber, S., et al., Genetics of Crohn disease, an archetypal inflammatory barrier disease. *Nat Rev Genet*, 2005. 6(5): p. 376-88.
9. Lesage, S., et al., CARD15/NOD2 mutational analysis and genotype-phenotype correlation in 612 patients with inflammatory bowel disease. *Am J Hum Genet*, 2002. 70(4): p. 845-57.
10. Economou, M. and G. Pappas, New global map of Crohn's disease: Genetic, environmental, and socioeconomic correlations. *Inflamm Bowel Dis*, 2008. 14(5): p. 709-20.
11. Ahmad, T., et al., The molecular classification of the clinical manifestations of Crohn's disease. *Gastroenterology*, 2002. 122(4): p. 854-66.
12. Russell, R.K. and J. Satsangi, IBD: a family affair. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2004. 18(3): p. 525-39.
13. Laharie, D., et al., Inflammatory bowel disease in spouses and their offspring. *Gastroenterology*, 2001. 120(4): p. 816-9.
14. Calkins, B.M., A meta-analysis of the role of smoking in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*, 1989. 34(12): p. 1841-54.
15. Cosnes, J., Tabac et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Hépatogastro*, 2000. 7(1): p. 33-8.
16. Motley, R.J., et al., Time relationships between cessation of smoking and onset of ulcerative colitis. *Digestion*, 1987. 37(2): p. 125-7.
17. Cosnes, J., et al., Effects of appendectomy on the course of ulcerative colitis. *Gut*, 2002. 51(6): p. 803-7.
18. Racine, A., M.C. Boutron, and F. Carbonnel, Les facteurs de l'environnement au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Hépatogastro*, 2013. 20(3): p. 175-9.

19. Jantchou, P., E. Monnet, and F. Carbonnel, Les facteurs d'environnement dans la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique (tabac et appendicectomie exclus) *Gastroentérologie clinique et biologique*, 2006. 30(6-7): p. 859-867.
20. Ananthakrishnan, A.N., Environmental Risk Factors for Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol*, 2013. 9(6): p. 367–374.
21. Shaw, S.Y., J.F. Blanchard, and C.N. Bernstein, Association between the use of antibiotics and new diagnoses of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*, 2011. 106(12): p. 2133-42.
22. Virta, L., et al., Association of repeated exposure to antibiotics with the development of pediatric Crohn's disease--a nationwide, register-based finnish case-control study. *Am J Epidemiol*, 2012. 175(8): p. 775-84.
23. Mann, E.A. and S.A. Saeed, Gastrointestinal infection as a trigger for inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol*, 2012. 28(1): p. 24-9.
24. Hugot, J.P., et al., Crohn's disease: the cold chain hypothesis. *Lancet*, 2003. 362(9400): p. 2012-5.
25. Meinzer, U., et al., Yersinia pseudotuberculosis effector YopJ subverts the Nod2/RICK/TAK1 pathway and activates caspase-1 to induce intestinal barrier dysfunction. *Cell Host Microbe*, 2012. 11(4): p. 337-51.
26. Darfeuille-Michaud, A., et al., High prevalence of adherent-invasive Escherichia coli associated with ileal mucosa in Crohn's disease. *Gastroenterology*, 2004. 127(2): p. 412-21.
27. Ekblom, A., et al., Perinatal measles infection and subsequent Crohn's disease. *Lancet*, 1994. 344(8921): p. 508-10.
28. Ekblom, A., et al., Crohn's disease after in-utero measles virus exposure. *Lancet*, 1996. 348(9026): p. 515-7.
29. Morris, D.L., et al., Measles vaccination and inflammatory bowel disease: a national British Cohort Study. *Am J Gastroenterol*, 2000. 95(12): p. 3507-12.
30. Rook, G.A., et al., Mycobacteria and other environmental organisms as immunomodulators for immunoregulatory disorders. *Springer Semin Immunopathol*, 2004. 25(3-4): p. 237-55.
31. Kabeerdoss, J., et al., Exposure to hookworms in patients with Crohn's disease: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011. 34(8): p. 923-30.
32. Lerebours, E., et al., Stressful life events as a risk factor for inflammatory bowel disease onset: A population-based case-control study. *Am J Gastroenterol*, 2007. 102(1): p. 122-31.
33. Pineton de Chambrun, G., et al., Aluminum enhances inflammation and decreases mucosal healing in experimental colitis in mice. *Mucosal Immunol*, 2013. 7(3): p. 589-601.
34. Seirafi, M., S. Cunningham, and A. Hadengue, Le microbiote dans les maladies du foie et du tube digestif : la révolution annoncée. *Rev Med Suisse*, 2011. 7: p. 1696-1700.
35. Friedman, S., Cancer in Crohn's disease. *Gastroenterol Clin North Am*, 2006. 35(3): p. 621-39.
36. Bernstein, C.N., et al., Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study. *Cancer*, 2001. 91(4): p. 854-62.
37. Jayaram, H., J. Satsangi, and R.W. Chapman, Increased colorectal neoplasia in chronic ulcerative colitis complicated by primary sclerosing cholangitis: fact or fiction? *Gut*, 2001. 48(3): p. 430-4.

38. Palascak-Juif, V., et al., Small bowel adenocarcinoma in patients with Crohn's disease compared with small bowel adenocarcinoma de novo. *Inflamm Bowel Dis*, 2005. 11(9): p. 828-32.
39. Hanauer, S.B. and U. Stromberg, Oral Pentasa in the treatment of active Crohn's disease: A meta-analysis of double-blind, placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2004. 2(5): p. 379-88.
40. Modigliani, R., et al., Clinical, biological, and endoscopic picture of attacks of Crohn's disease. Evolution on prednisolone. Groupe d'Etude Therapeutique des Affections Inflammatoires Digestives. *Gastroenterology*, 1990. 98(4): p. 811-8.
41. Cosnes, J., et al., Impact of the increasing use of immunosuppressants in Crohn's disease on the need for intestinal surgery. *Gut*, 2005. 54(2): p. 237-41.
42. McDonald, J.W., et al., Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012. 12: p. CD003459.
43. Lichtiger, S., et al., Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med*, 1994. 330(26): p. 1841-5.
44. Feagan, B.G., et al., Low-dose cyclosporine for the treatment of Crohn's disease. The Canadian Crohn's Relapse Prevention Trial Investigators. *N Engl J Med*, 1994. 330(26): p. 1846-51.
45. Van Assche, G., et al., Randomized, double-blind comparison of 4 mg/kg versus 2 mg/kg intravenous cyclosporine in severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 2003. 125(4): p. 1025-31.
46. Haute Autorité de Santé. Commission de la transparence Avis Rémicade. 2013.
47. Esteve, M., et al., Chronic hepatitis B reactivation following infliximab therapy in Crohn's disease patients: need for primary prophylaxis. *Gut*, 2004. 53(9): p. 1363-5.
48. Milenkovic, B., et al., Anti-TNF treatment and miliary tuberculosis in Crohn's disease. *Srp Arh Celok Lek*, 2011. 139(7-8): p. 514-7.
49. Kwon, H.J., et al., Case reports of heart failure after therapy with a tumor necrosis factor antagonist. *Ann Intern Med*, 2003. 138(10): p. 807-11.
50. Résumé des caractéristiques du produit. Rémicade.
51. Vermeire, S., et al., Effectiveness of concomitant immunosuppressive therapy in suppressing the formation of antibodies to infliximab in Crohn's disease. *Gut*, 2007. 56(9): p. 1226-31.
52. Toruner, M., et al., Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 2008. 134(4): p. 929-36.
53. Agence nationale de sécurité du médicament, Prévention et prise en charge des tuberculoses survenant sous anti-TNF α . 2005.
54. Reddy, J.G. and E.V. Loftus, Jr., Safety of infliximab and other biologic agents in the inflammatory bowel diseases. *Gastroenterol Clin North Am*, 2006. 35(4): p. 837-55.
55. Mackey, A.C., et al., Hepatosplenic T cell lymphoma associated with infliximab use in young patients treated for inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2007. 44(2): p. 265-7.

Melle Constance GEORGEL

Mise en place d'entretiens pharmaceutiques « infliximab » en gastro-entérologie

Mots-clés : Entretiens pharmaceutiques ; Infliximab ; Maladie inflammatoire chronique de l'intestin

Résumé :

En France, on estime que plus de 200 000 personnes sont atteintes d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI). Premier anti-TNF α indiqué dans le traitement des MICI, l'infliximab est, aujourd'hui, l'anti-TNF α le plus largement utilisé. De part le caractère invalidant de la maladie, la crainte d'une mauvaise tolérance de l'infliximab et la contrainte de l'hospitalisation, le patient vit difficilement sa maladie et son traitement au quotidien.

Des entretiens pharmaceutiques ont été mis en place, de janvier à juin 2014, dans le but de fournir des informations sur la maladie et des conseils de bon usage sur le traitement. Afin d'apprécier l'intérêt de cette démarche et de ces entretiens, une évaluation des connaissances est réalisée au bout de deux mois.

Suite à la conception des outils nécessaires, les entretiens pharmaceutiques se sont déroulés sur une période de six mois. 31 patients, soit l'ensemble de la file active du Centre Hospitalier de Lens traitée par infliximab, ont participé au premier entretien et 25 patients au deuxième entretien. Lors du premier entretien, il apparaît logiquement que les connaissances sont basées sur le vécu et l'expérience. La majorité des notions non maîtrisées sont d'ordre culturel. Afin d'améliorer l'information au patient, le pharmacien complète et précise les discours médicaux et soignants. Il informe le patient sur les conseils de bon usage du traitement. Au vu de l'amélioration du score au deuxième questionnaire, les entretiens pharmaceutiques « infliximab » semblent donc permettre au patient de mieux comprendre sa maladie et les principes de son traitement. Par conséquent, on peut espérer que ces entretiens permettent au patient de mieux gérer sa maladie et son traitement au quotidien et ainsi améliorer sa qualité de vie.

Les perspectives sont, d'abord, la mise en place d'un entretien annuel qui pourrait permettre d'informer le patient sur l'actualité de la maladie et de son traitement mais aussi d'évaluer l'évolution du mode de vie du patient ; ensuite, de basculer vers une démarche éducative pour accéder au domaine de l'acquisition des compétences et ainsi autonomiser le patient.

Membres du jury :

Président : Monsieur le Professeur Bertrand DECAUDIN

Assesseurs : Monsieur le Docteur Ivan TOUZE
Madame le Docteur Vanessa BLOCH

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Bruno FRIMAT