



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Attribution - Pas d'Utilisation Commerciale  
- Pas de Modification 4.0 France (CC BY-NC-ND 4.0)



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.fr>



UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1  
FACULTE DE PHARMACIE  
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

THESE n°4

Pour le DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE  
Présentée et soutenue publiquement le 10 janvier 2025 par

**Monsieur COMBRISSE Benjamin**  
Né le 20 mai 2001 à Feurs (42)

\*\*\*\*\*

**Bilan de l'implantation des dispensations d'emicizumab (HEMLIBRA®) en  
pharmacie d'officine, évaluation de la cohorte lyonnaise en 2024**

\*\*\*\*\*

JURY

**Présidente du jury :** le Pr VINCIGUERRA Christine, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier  
**Directrice de thèse :** le Dr CHAMOUARD Valérie, Praticien Hospitalier  
**Tutrice pédagogique :** le Pr VINCIGUERRA Christine, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier  
**Autres membres du jury :** le Dr GILLET Benjamin, Praticien Hospitalier  
le Dr CHAUX-KER Eulalie, Pharmacien d'officine  
le Dr ROGER Gabrielle, Pharmacien d'officine

# UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

Président de l'Université	Frédéric FLEURY
Président du Conseil Académique et de la Commission Recherche	Hamda BEN HADID
Vice-Président Recherche, partenariats, innovation et ingénierie	Philippe CASSAGNAU
Vice-Président du Conseil d'Administration	Philippe CHEVALIER
Vice-Présidente de la Commission Formation	Christophe VITON
Vice-Président Relations Hospitalo-Universitaires	Jean François MORNEX
Directeur général des services	Pierre ROLLAND

## SECTEUR SANTE

Doyen de l'UFR de Médecine Lyon-Est	Gilles RODE
Doyen de l'UFR de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud - Charles Mérieux	Philippe PAPAREL
Doyen de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques (ISPB)	Claude DUSSART
Doyen de l'UFR d'Odontologie	Jean-Christophe MAURIN
Directeur de l'Institut des Sciences & Techniques de Réadaptation (ISTR)	Jacques LUAUTÉ
Présidente du Comité de Coordination des Études Médicales	Carole BURILLON

## SECTEUR SCIENCES ET TECHNOLOGIE

Directrice de l'UFR Biosciences	Kathrin GIESELER
Directeur de l'UFR Faculté des Sciences	Bruno ANDRIOLETTI
Directeur de l'UFR Sciences & Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Guillaume BODET
Directeur de Polytech Lyon	Emmanuel PERRIN
Directeur de l'Institut Universitaire de Technologie Lyon 1 (IUT)	Michel MASSENZIO
	Nicolas LEBOISNE

Directeur de l'Institut des Science Financière & Assurances (ISFA)

Directeur de l'Observatoire de Lyon

Bruno GUIDERDONI

Directeur de l'Institut National Supérieur  
du Professorat & de l'Éducation (INSPÉ)

Pierre CHAREYRON

Directrice du Département-composante Génie Électrique & des  
Procédés (GEP)

Rosaria FERRIGNO

Directrice du Département-composante Informatique

Saida BOUAZAK  
BRONDEL

Directeur du Département-composante Mécanique

Marc BUFFAT



**UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1**  
**ISPB -Faculté de Pharmacie Lyon**

**LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES**

**DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUES ET PHARMACIE  
GALENIQUE**

- **CHIMIE GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE**

Monsieur Raphaël TERREUX (PR)  
Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)

- **CHIMIE ANALYTIQUE**

Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (PR)  
Madame Anne DENUZIERE (MCU)  
Madame Christelle MACHON (MCU-PH)  
Monsieur Waël ZEINYEH (MCU)

- **PHARMACIE GALENIQUE -COSMETOLOGIE**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (PR)  
Madame Stéphanie BRIANCON (PR)  
Monsieur Fabrice PIROT (PU-PH)  
Monsieur Eyad AL MOUAZEN (MCU)  
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)  
Madame Danielle CAMPIOL ARRUDA (MCU)  
Madame Ghania HAMDİ-DEGOBERT (MCU-HDR)  
Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)  
Madame Giovanna LOLLO (MCU-HDR)  
Madame Jacqueline RESENDE DE AZEVEDO (MCU)  
Madame Eloïse THOMAS (MCU)  
Monsieur Thomas BRIOT (MCU-PH)  
Monsieur Damien SALMON (MCU-PH)

- **BIOPHYSIQUE**

Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (PR)  
Madame Laurence HEINRICH (MCU)  
Monsieur David KRYZA (MCU-PH-HDR)  
Madame Sophie LANCELOT (MCU-PH-HDR)  
Madame Elise LEVIGOUREUX (MCU-PH)  
Madame Sarah CHAIB (AHU)

**DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE**

- **DROIT DE LA SANTE**

Madame Valérie SIRANYAN (PR)  
Madame Maud CINTRAT (MCU)  
Monsieur Hojjat VAHIDI (ATER)

- **ECONOMIE DE LA SANTE**

Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (PR)  
Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU-HDR)

- **INFORMATION ET DOCUMENTATION**  
Madame Maryem RHANOUÏ (MCU)
- **INGENIERIE APPLIQUEE A LA SANTE ET DISPOSITIFS MEDICAUX**  
Monsieur Xavier ARMOIRY (PU-PH)  
Madame Claire GAILLARD (MCU)
- **QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE**  
Madame Alexandra CLAYER-MONTEMBault (PU)  
Madame Audrey JANOLY-DUMENIL (PU-PH)  
Monsieur Vincent GROS (MCU-enseignant contractuel temps partiel)  
Madame Pascale PREYNAT (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
- **MATHEMATIQUES – STATISTIQUES**  
Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU-PH-HDR)  
Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)  
Madame Marie-Paule GUSTIN (MCU-HDR)
- **SANTE PUBLIQUE**  
Monsieur Claude DUSSART (PU-PH)  
Monsieur Matthieu LEBRAT (AHU)

## DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT

- **CHIMIE ORGANIQUE**  
Monsieur Pascal NEBOIS (PR)  
Madame Amanda GARRIDO (MCU)  
Madame Christelle MARMINON (MCU)  
Madame Sylvie RADIX (MCU-HDR)  
Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU-HDR)
- **CHIMIE THERAPEUTIQUE**  
Monsieur Marc LEBORGNE (PR)  
Monsieur Thierry LOMBERGET (PR)  
Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU-HDR)  
Monsieur François HALLE (MCU)  
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
- **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**  
Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (PR)  
Madame Anne-Emmanuelle HAY DE BETTIGNIES (MCU-HDR)  
Madame Isabelle KERZAON (MCU)  
Monsieur Serge MICHALET (MCU)
- **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU MEDICAMENT**  
Madame Christelle CHAUDRAY-MOUCHOUX (PU-PH)  
Madame Catherine RIOUFOL (PU-PH)  
Madame Magali BOLON-LARGER (MCU-PH)  
Monsieur Teddy NOVAIS (MCU-PH)  
Madame Florence RANCHON (MCU-PH)  
Madame Delphine HOEGY (MCU-PH)  
Madame Céline PRUNET-SPANO (MCU)  
Madame Chloé HERLEDAN (AHU)

## DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE

- **TOXICOLOGIE**

Monsieur Jérôme GUITTON (PU-PH)  
Madame Léa PAYEN (PU-PH)  
Madame Francesca ANGILERI (MCU)  
Monsieur David BARTHELEMY (AHU)

- **PHYSIOLOGIE**

Madame Elise BELAIDI (PU)  
Madame Kiao Ling LIU (MCU)  
Monsieur Ming LO (MCU-HDR)

- **PHARMACOLOGIE**

Monsieur Laurent BOURGUIGNON (PU-PH)  
Monsieur Sylvain GOUTELLE (PU-PH)  
Monsieur Luc ZIMMER (PU-PH)  
Monsieur Roger BESANCON (MCU)  
Madame Evelyne CHANUT (MCU)  
Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)  
Monsieur Romain GARREAU (AHU)

- **COMMUNICATION**

Monsieur Ronald GUILLOUX (MCU)

- **ENSEIGNANTS CONTRACTUELS TEMPS PARTIEL**

Monsieur Sylvain BERTRAND (MCU-enseignant contractuel temps partiel)  
Madame Pauline LOUBERT (MCU-enseignant contractuel temps partiel)  
Monsieur Vincent LESCURE (MCU-enseignant contractuel temps partiel)  
Madame Hortense PRELY (MCU-enseignant contractuel temps partiel)  
Madame Aurélie SANDRE (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

## DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES A

- **IMMUNOLOGIE**

Monsieur Guillaume MONNERET (PU-PH)  
Madame Morgane GOSSEZ (MCU-PH)  
Madame Anaïs NOMBEL (AHU)

- **HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**

Madame Christine VINCIGUERRA (PU-PH)  
Madame Sarah HUET (MCU-PH)  
Monsieur Yohann JOURDY (MCU-PH)

- **MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE AUX BIOTECHNOLOGIES INDUSTRIELLES**

Monsieur Frédéric LAURENT (PU-PH)  
Madame Florence MORFIN (PU-PH)  
Madame Veronica RODRIGUEZ-NAVA (PR)  
Monsieur Didier BLAHA (MCU-HDR)  
Madame Ghislaine DESCOURS (MCU-PH)  
Monsieur Alexandre GAYMARD (MCU-PH)  
Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU-PH-HDR)  
Madame Emilie FROBERT (MCU-PH)  
Monsieur Jérôme JOSSE (MCU)  
Madame Floriane LAUMAY (MCU)

- **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE**  
Monsieur Philippe LAWTON (PR)  
Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)  
Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU-HDR)

## **DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B**

- **BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE - BIOTECHNOLOGIE**  
Madame Caroline MOYRET-LALLE (PR)  
Madame Carole FERRARO-PEYRET (PU-PH)  
Madame Emilie BLOND (MCU-PH)  
Monsieur Karim CHIKH (MCU-PH)  
Monsieur Anthony FOURIER (MCU-PH)  
Monsieur Boyan GRIGOROV (MCU-HDR)  
Monsieur Alexandre JANIN (MCU-PH)  
Monsieur Hubert LINCET (MCU-HDR)  
Monsieur Olivier MEURETTE (MCU-HDR)  
Madame Angélique MULARONI (MCU)  
Madame Stéphanie SENTIS (MCU)  
Monsieur Jordan TEOLI (AHU)
- **BIOLOGIE CELLULAIRE**  
Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALAND (MCU)  
Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU-HDR)

## **INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (PR)  
Monsieur Philippe LAWTON (PR)  
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)  
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)  
Madame Alexandra MONTEMBault (MCU)  
Madame Angélique MULARONI (MCU)  
Madame Marie-Françoise KLUCKER (MCU-enseignant contractuel temps partiel)  
Madame Valérie VOIRON (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

**PR** : Professeur des Universités

**PU-PH** : Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

**PHU** : Praticien hospitalo-universitaire

**MCU** : Maître de Conférences des Universités

**MCU-PH** : Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier

**HDR** : Habilitation à Diriger des Recherches

**AHU** : Assistant Hospitalier Universitaire

**ATER** : Attaché temporaire d'enseignement et de recherche

# Remerciements

*Aux membres de mon jury,*

**A ma présidente de thèse, Mme Christine VINCIGUERRA**, pour avoir accepté de présider ma thèse. Je vous suis sincèrement reconnaissant de l'honneur que vous m'accordez.

**A ma directrice de thèse, Mme Valérie CHAMOUARD**, pour avoir accepté de diriger ma thèse et de travailler une nouvelle fois sur ce thème. Merci pour ta confiance, ta disponibilité, ta bienveillance et tes nombreux conseils.

**A M. Benjamin GILLET**, pour avoir accepté de faire partie de mon jury. Soyez assuré de l'honneur que vous me faites.

**A Mme Eulalie CHAUX-KER et à Mme Gabrielle ROGER**, pour avoir eu la gentillesse d'accepter d'être membres de mon jury.

*A l'équipe de Caen,*

**A Zoé MARRE**, récemment thésée, dirigée par M. Benjamin GILLET, pour cette collaboration qui a enrichi notre travail.

*A ma famille,*

**A mes parents.** Merci pour tout ce que vous m'avez apporté. Je vous suis profondément reconnaissant. Je ne serais pas arrivé jusqu'ici sans vous. Merci maman d'avoir pris le temps de relire ma thèse, merci papa aussi, je sais que ton soutien était là.

**A Mel.** Merci pour tous ces moments partagés ensemble : nos week-ends parisiens, le concert d'Hervé en pleine période de covid, la découverte folle de *Sans lactose* en live, sans oublier les bals à Ste Co !

**A Alice.** Merci pour ton enthousiasme et tes encouragements. Tu es une véritable source de bonheur pour moi. J'ai hâte de te faire découvrir autant de choses que toi, tu m'en apprends avec passion sur le monde équestre.

**A mes grands-parents.** Merci à pépé, mémé, et papy pour votre soutien. Merci à mamie, je pense à toi, je suis ici parce qu'un jour, je t'ai aidée à faire ton pilulier.

**A Lucie, ma Lulu.** Je te dois tellement. Merci d'être à mes côtés chaque jour, merci pour ton soutien infaillible dans mes moments de doute. Merci pour ta relecture précieuse. Et un immense merci d'avoir choisi de faire ton internat de médecine générale à Lyon. Je te souhaite de t'épanouir pleinement dans ce métier merveilleux. Je t'admire profondément et je n'ai aucun doute sur ta réussite, surtout lorsque j'écoute tes récits passionnés et tes anecdotes de consultations. J'ai hâte de passer encore plus de moments avec toi ! Je t'aime.

*A mes amis,*

**A Aurore, Camille, Carla, Sara.** Tellement de bons moments partagés durant ces cinq années passées à Lyon. Merci pour tous ses fous rires en cours, en soirée... Je me souviendrai toute ma vie de ce WED en Espagne. Et pour vous je n'ai qu'un mot (ou peut-être deux) : *Fuera Fuera* !

**A Maëva.** Meilleur duo de TP préparations magistrales, on gère les rendements !

**Aux amis de Ste Co, Servane, Alexia, Emma et Coline.** Nous ne nous voyons pas fréquemment, mais chaque instant passé ensemble est un beau moment de joie et de rires partagés.

**Aux amis de la fac, à ceux rencontrés lors des soirées, aux copains du basket.**

*A toute l'équipe de la Pharmacie du Mûrier,*

Merci pour tous ces samedis matin, pour vos conseils, votre bonne humeur à toute épreuve. J'ai tant appris à vos côtés.

# Table des matières

Liste des tableaux .....	14
Liste des figures .....	15
Tables des abréviations .....	17
Introduction.....	19
A.    L'hémophilie A.....	20
1.    Définition.....	20
2.    Transmission.....	20
3.    Manifestation clinique .....	21
3.1.    Hémarthrose .....	21
3.2.    Hématome.....	22
4.    Diagnostic de l'hémophilie.....	22
4.1.    Diagnostic biologique .....	22
4.2.    Diagnostic différentiel .....	23
4.3.    Diagnostic génétique.....	23
5.    Organisation de la prise en charge des maladies rares en France.....	23
5.1.    Les Plans Nationaux Maladies Rares .....	23
5.2.    Les filières de santé maladies rares.....	24
5.3.    Le Centre de Référence Maladie Rare et les Centres de Ressources et de Compétences.....	24
B.    Prise en charge de l'hémophilie A.....	26
1.    Traitement substitutif .....	26
1.1.    FVIII plasmatiques .....	26
1.1.    FVIII recombinants.....	27
1.2.    Indications thérapeutiques des facteurs VIII anti-hémophiliques .....	28
2.    Stratégie thérapeutique .....	28

2.1.	Traitement à la demande .....	28
2.2.	Prophylaxie .....	29
3.	Complications des traitements .....	30
3.1.	L'apparition d'inhibiteurs .....	30
3.2.	Complications infectieuses.....	31
4.	Agents by-passants.....	31
5.	Nouvelles approches de traitement de l'hémophilie A .....	32
5.1.	FVIII à demi-vie prolongée.....	32
5.2.	Traitements non substitutifs.....	33
5.3.	Thérapie génique.....	33
5.4.	Thérapie cellulaire.....	34
6.	Autres traitements .....	34
6.1.	Acide tranexamique .....	34
6.2.	Desmopressine .....	34
6.3.	Les hémostatiques locaux en pharmacie d'officine .....	35
7.	Education thérapeutique du patient hémophile A .....	35
C.	emicizumab (HEMLIBRA®).....	37
1.	Généralités .....	37
2.	Indications thérapeutiques .....	37
3.	Place dans la stratégie thérapeutique .....	38
4.	Présentation d'emicizumab .....	38
5.	Posologie .....	39
5.1.	Dose de charge .....	39
5.2.	Dose d'entretien.....	39
5.3.	Présentation des kits d'administration .....	40
5.4.	Calcul du volume d'HEMLIBRA® à injecter .....	41



6.	Mode d'administration .....	41
6.1.	Préparation à l'injection .....	42
6.2.	Injection du médicament .....	43
6.3.	Elimination des déchets .....	44
6.4.	Traçabilité .....	44
6.5.	Précaution d'emploi .....	44
7.	Oubli ou retard d'administration .....	45
8.	Conservation .....	45
9.	Renseignements administratifs.....	45
9.1.	Prix du médicament .....	45
10.	Modification des tests biologiques sous emicizumab .....	46
11.	Effets indésirables .....	47
12.	Le double circuit de dispensation .....	48
12.1.	Fiche de coordonnées des intervenants .....	49
12.2.	Fiche de liaison .....	50
13.	Formation des pharmaciens d'officine à la dispensation d'HEMLIBRA®.....	50
D.	Maillage pharmaceutique en France .....	53
1.	Maillage territorial des pharmacies à usage intérieur .....	53
2.	Maillage territorial des pharmacies d'officine .....	54
3.	Grille communale de densité .....	56
E.	L'accès aux médicaments.....	58
1.	La notion d'accès aux soins .....	58
2.	L'accès aux soins des patients hémophiles en Rhône-Alpes .....	59
3.	Etude PHAREO .....	60
4.	Une étude nationale : PASO DOBLE DEMI .....	62

F. Enquête : Retour d'expérience sur la dispensation d'emicizumab (HEMLIBRA®) en pharmacie d'officine de la population caennaise .....	64
G. Bilan de l'implantation des dispensations d'emicizumab (HEMLIBRA®) en pharmacie d'officine, évaluation de la cohorte lyonnaise en 2024 .....	67
1. Présentation de l'étude.....	67
2. Aspects éthiques .....	67
4. Matériel et méthode .....	67
4.1. Population étudiée .....	67
4.2. Collecte des données .....	68
5. Résultats .....	69
6. Discussion .....	85
7. Conclusion .....	90
Bibliographie .....	93

## Liste des tableaux

Tableau I : Les trois formes d'hémophilies en fonction du taux de facteur de coagulation et leur fréquence .....	20
Tableau II : Spécialités pharmaceutiques de FVIII plasmatiques disponibles en France .....	26
Tableau III : Spécialités pharmaceutiques de FVIII recombinants disponibles en France.....	27
Tableau IV : Taux de FVIII à atteindre et fréquence d'administration en fonction du risque hémorragique.....	29
Tableau V : Schéma posologique de la prophylaxie par FVIII à demi-vie standard.....	30
Tableau VI : Spécialités pharmaceutiques à base d'agents by-passants disponible .....	32
Tableau VII : Correspondance entre le schéma d'administration et la dose de médicament à administrer .....	39
Tableau VIII : Présentation du contenu des kits d'administration CK6 et CK7 .....	40
Tableau IX : Etapes à réaliser avant l'injection du médicament.....	42
Tableau X : Etapes à réaliser lors de l'injection du médicament.....	43
Tableau XI : Prix des spécialités pharmaceutiques HEMLIBRA® en pharmacie d'officine au 23 octobre 2024 .....	46
Tableau XII : Tests biologiques modifiés et non modifiés par emicizumab.....	47
Tableau XIII : Détails de la formation HEMOPHAR PLUS .....	51
Tableau XIV : Description de la grille communale de densité à 7 niveaux selon l'INSEE .....	57
Tableau XV : Calculs des taux de participation à l'étude.....	70
Tableau XVI Participation des pharmaciens par officine .....	70
Tableau XVII : Nombre d'années d'expérience des pharmaciens d'officine ayant participé à l'étude .....	75
Tableau XVIII : Nombre de patients hémophiles représentés dans l'étude.....	76
Tableau XIX : Verbatim des pharmaciens d'officine inclus dans l'étude .....	84

## Liste des figures

Figure 1 : Schémas de la transmission de l'hémophilie .....	21
Figure 2 : Carte du réseau français de prise en charge des maladies hémorragiques rares....	25
Figure 3 : Schéma du mécanisme d'action d'emicizumab .....	37
Figure 4 : Schéma des six dosages d'emicizumab disponibles.....	38
Figure 5 : Schéma de coordination entre les intervenants dans le cadre de la dispensation d'emicizumab en pharmacie d'officine .....	49
Figure 6 : Certificat de formation HEMOPHAR PLUS.....	52
Figure 7 : Densité des pharmacies à usage intérieur en France métropolitaine .....	53
Figure 8 : Cartographie des pharmacies à usage intérieur autorisées à la rétrocession en Auvergne-Rhône-Alpes.....	53
Figure 9 : Densité de pharmacies d'officines en France métropolitaine.....	54
Figure 10 : Nombre de pharmacies d'officine en Auvergne-Rhône-Alpes.....	54
Figure 11 : Carte représentant le nombre de pharmacies d'officine par région et le nombre de pharmacies hospitalières par région d'après l'étude PASO DOBLE DEMI.....	55
Figure 12 : Répartition des pharmacies d'officines selon la taille de la commune.....	56
Figure 13 : Carte de la grille de densité communale en région Auvergne-Rhône-Alpes, d'après l'observatoire des territoires.....	57
Figure 14 : Accessibilité spatiale en termes de temps d'accès aux concentrés de facteurs de coagulation dans la région Rhône-Alpes .....	59
Figure 15 : Distribution spatiale des patients d'après l'étude PHAREO. ....	61
Figure 16 : Résultat de l'étude EVAFOR.....	63
Figure 17 : Répartition des formations suivies par les pharmaciens d'officine dans la population caennaise .....	64
Figure 18 : Répartition des notions évoquées lors de la dispensation d'emicizumab dans la population caennaise .....	65
Figure 19 : Implication de l'équipe officinale dans le circuit d'emicizumab dans la population caennaise.....	66
Figure 20 : Bilan des inclusions et exclusions des pharmacies et pharmaciens d'officine dans l'étude .....	69

Figure 21 : Représentation des densités communales des pharmacies d'officine incluses dans l'étude .....	71
Figure 22 : Carte représentant l'implantation géographique de notre population de pharmacies d'officine dans la Métropole de Lyon. ....	72
Figure 23 : Carte représentant l'implantation géographique de notre population de pharmacies d'officine sur le territoire d'influence du centre lyonnais .....	73
Figure 24 : Taux de participation et la répartition des densités communales dans notre population .....	74
Figure 25 : Statut des pharmaciens d'officine ayant participé à l'étude.....	74
Figure 26 : La répartition des durées écoulées entre la dernière formation suivie et la participation à l'étude. ....	75
Figure 27 : Fréquences de l'indication explicite du dosage des flacons à commander sur la prescription .....	77
Figure 28 : Répartition des durées de validée de l'ordonnance .....	77
Figure 29 : Répartition des formations suivies par les pharmaciens d'officine .....	78
Figure 30 : Répartition des conseils évoquées lors de la dispensation d'emicizumab .....	79
Figure 31 : Fréquences d'anticipation par le patient du renouvellement de son ordonnance avant sa venue à la pharmacie d'officine .....	80
Figure 32 : Répartition du délai moyen d'approvisionnement d'emicizumab par le grossiste-répartiteur .....	81
Figure 33 : Fréquence des problèmes d'approvisionnement de la part du grossiste répartiteur rencontrés par les pharmaciens.....	81
Figure 34 : Implication de l'équipe officinale dans le circuit d'emicizumab .....	82

# Tables des abréviations

ACT : Temps de Coagulation Activé

AFH : Association Française des Hémophiles

ALD : Affection Longue Durée

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ARS : Agence Régionale de Santé

AURA : Auvergne-Rhône-Alpes

BHK : Baby Hamster Kidney

CEPS : Comité Economique des Produits de Santé

CHO : Chinese Hamster Ovary

CIP : Code Identifiant de Présentation

CRC-MHR : Centres de Ressources et de Compétences des Maladies Hémorragiques Rares

CRH : Centre de Référence Hémophilie

EMA : Agence Européenne du Médicament

ETP : Education thérapeutique du patient

EVAFOR : EVALuation des FORMations suivies par les pharmaciens pour la dispensation d'emicizumab en pharmacie d'officine

EVAPAT : EVALuation de la satisfaction des PATients pour la dispensation d'emicizumab

FII : Facteur II de la coagulation

Filière MHEMO : Filière des Maladies HEMOrragiques constitutionnelles

FIX : Facteur IX de la coagulation

FIX : Facteur IX de la coagulation

FVII : Facteur VII de la coagulation

FVIIa : Facteur VII de la coagulation activé

FVIII : Facteur VIII de la coagulation

FXa : Facteur X de la coagulation activé

HAS : Haute Autorité de Santé

HCL : Hospices Civils de Lyon

HEK : Human Embryonic Kidney

Ig : Immunoglobuline

INSEE : Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques

ITI : Induction de Tolérance Immunitaire

RPPS : Répertoire Partagé des Professionnels de Santé

PASO DOBLE DEMI : Parcours de Soins du patient dans le contexte de la mise en place du DOuBLE circuit de Dispensation d'EMlcizumab

PERMEDES : Plateforme d'Echange et de Recherche sur les Médicaments Dérivés du Sang et leurs analogues recombinants

PFHT : Prix Fabricant Hors Taxes

PHAREO : Prophylaxie et traitement à la demande des personnes atteintes d'Hémophilie et autres déficits de la coagulation : Accessibilité Ressentie et Observée.

PNDS : Protocole National de Diagnostic et de Soins

PNMR : Plan National Maladie Rare

PPR : Patient Parent Ressource

PPTTC : Prix Public Toutes Taxes Comprises

PUI : Pharmacie à Usage Intérieur

rFVII : Facteur VII recombinant

rFVIII : Facteur VIII recombinant

rFVIII : Facteur VIII recombinant

SFPC : Société Française de Pharmacie Clinique

SC : Site Constitutif

TCA : Temps de Céphaline Activée

TFPI : Tissue Factor Pathway Inhibitor

THE3P : Therapeutic education for Patients Parents and Professionnals

TP : Temps de Prothrombine

TT : Temps de Trombine

TutoFacCoag : Tutoriel pour l'auto-traitement par facteur de coagulation

UB : Unité Bethesda

UI : Unité Internationale

VHC : Virus de l'Hépatite C

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

vWF : Facteur von Willebrand

# Introduction

L'hémophilie A est une maladie hémorragique constitutionnelle rare. La prise en charge conventionnelle était le traitement substitutif par injections intraveineuses de FVIII d'origine plasmatisque dans les années 1960 ou recombinante à partir de 1992, à la demande pour le traitement d'un accident hémorragique. Depuis les années 2000, la prophylaxie est devenue la modalité de traitement de référence. Cette prise en charge évolue lors de la commercialisation en 2018 d'emicizumab (HEMLIBRA®), anticorps monoclonal injectable par voie sous cutanée. Initialement indiqué en prophylaxie chez les patients atteints d'hémophilie A ayant développé des inhibiteurs, il obtient une extension d'indication en prophylaxie chez les patients sans inhibiteurs avec une forme d'hémophilie sévère dans un premier temps puis chez les patients hémophiles modérés avec un phénotype hémorragique sévère en 2024. Depuis le 15 juin 2021, emicizumab est le premier traitement de l'hémophilie disponible en pharmacie d'officine à la suite de la mise en place d'un double circuit de dispensation ville-hôpital. Afin d'évaluer l'amélioration du parcours de soins des patients hémophiles A dans le contexte de l'arrivée en pharmacie d'officine de ce médicament, l'étude nationale PASO DOBLE DEMI a été initiée en France en 2022 sous l'égide du Centre national de Référence Hémophilie.

Dans la continuité des travaux précédemment menés, notre travail donne suite à l'étude PASO DOBLE DEMI. L'objet de cette thèse est d'évaluer la pratique de dispensation officinale d'emicizumab pour l'ensemble des patients concernés de la cohorte lyonnaise et à distance de la mise en place du double circuit de dispensation, avec un recul de plus de 3 ans. Ce travail vise également à recueillir un retour d'expérience des pharmaciens d'officine sur cette dispensation, sur leur formation et leur relation avec le patient hémophile A ou son aidant. Enfin, il permettra d'évaluer l'implantation géographique des dispensations d'emicizumab pour les patients suivis par le Centre de Référence Hémophilie de Lyon.

Cette thèse est organisée en plusieurs parties. Tout d'abord, un rappel sur l'hémophilie A et sa prise en charge sera présenté. Ensuite, une réflexion sur l'accès aux soins sera menée. Enfin, la partie expérimentale portera sur l'évaluation de la pratique de dispensation officinale d'emicizumab.



## A. L'hémophilie A

### 1. Définition

L'hémophilie est une maladie hémorragique génétique, liée à l'absence totale ou partielle d'un facteur de la coagulation. On parle d'hémophilie A, en cas de déficit du facteur VIII (FVIII) et d'hémophilie B, en cas de déficit du facteur IX (FIX) (1). L'hémophilie est une maladie rare, elle touche moins d'une personne sur 2000 (2).

Le taux de facteur de coagulation conditionne le degré de gravité de l'hémophilie, on distingue 3 situations cliniques : la forme sévère, la forme modérée et la forme mineure (*Tableau I*). Ce degré de sévérité est identique au sein d'une même famille.

*Tableau I : Les trois formes d'hémophilies en fonction du taux de facteur de coagulation et leur fréquence(3)*

Forme d'hémophilie	Sévère	Modérée	Mineure
Taux de facteur de coagulation	< 1 %	Entre 1 – 5 %	Entre 5 – 40 %
Fréquence	35 %	15 %	50 %

L'incidence de l'hémophilie A est de 1 cas sur 5 000 naissances masculines (4). En France, d'après le « World Federation of Hemophilia Report on the Annual Global Survey » en 2023 8 031 patients hémophiles A ont été recensés, corroborant les données du réseau FranceCoag (5).

### 2. Transmission

La transmission de cette maladie génétique est dite récessive et liée à l'X. Le gène du facteur VIII disposé sur le chromosome X présente une mutation. Elle se révèle essentiellement chez les hommes. Les femmes porteuses d'une mutation sur l'un des chromosomes X sont conductrices de la maladie et peuvent également être exceptionnellement atteintes (6). La transmission de l'hémophilie dans le cas d'une femme conductrice et d'un homme atteint sont illustrés par la *Figure 1*(3).

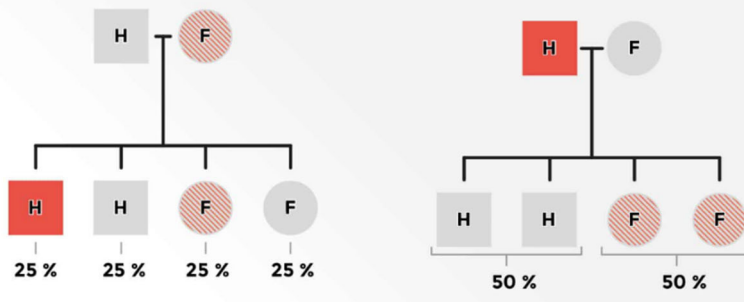


Figure 1 : Schéma de la transmission de l'hémophilie (3)

### 3. Manifestation clinique

L'expression clinique de l'hémophilie est variable et se caractérise principalement par des hémorragies, dont la gravité est généralement proportionnelle à la sévérité du déficit (7).

Dans les formes sévères, l'hémophilie se manifeste par des saignements spontanés au niveau des articulations (hémarthroses) et des muscles (hématomes musculaires), ainsi que par des saignements traumatiques liés à un choc ou un acte chirurgical. Dans les formes modérées, les saignements sont majoritairement traumatiques, survenant après un choc ou une chirurgie, et restent rares de manière spontanée. Enfin, les patients atteints d'hémophilie mineure présentent également des saignements traumatiques ou liés à des interventions chirurgicales, mais cette forme n'entraîne pas de saignement spontané (3,8).

En l'absence d'antécédents familiaux, la découverte de l'hémophilie a lieu dans la première année de vie de l'enfant, lors du début de la marche avec l'apparition de saignements superficiels, ecchymoses, hématomes, pour la forme sévère. En ce qui concerne les formes modérée et mineure les symptômes apparaîtront plus tardivement (8).

#### 3.1. Hémarthrose

L'hémarthrose correspond à un épanchement sanguin dans la cavité synoviale d'une articulation (9). Ces saignements apparaissent de manière spontanée ou traumatique en fonction de la sévérité de l'hémophilie. Les chevilles sont les articulations les plus touchées, suivies par les coudes et les genoux (10). Une sensation de gonflement de l'articulation, de compression, une douleur et une gêne à la mobilité sont les symptômes que le patient peut ressentir lors d'une hémarthrose. La présence de sang dans l'articulation provoque des dégradations de la membrane synoviale et du cartilage, ce qui conduit à une destruction progressive de l'articulation et à l'apparition d'une arthropathie chronique, appelée

l'arthropathie hémophilique. Cette arthropathie hémophilique est la complication clinique majeure de la maladie et elle cause une diminution des mouvements, un handicap fonctionnel à long terme et une douleur à la mobilisation, voire au repos (7,8).

### 3.2. Hématome

L'hématome est une collection de sang à l'intérieur d'un tissu suite à un traumatisme, une rupture vasculaire ou un trouble de la crase sanguine (11). On distingue les hématomes superficiels (dans le tissu sous cutané), des hématomes profonds (dans le tissu musculaire) (1). Chez les patients hémophiles, les hématomes sont majoritairement des saignements au niveau des muscles, on parle d'hématomes musculaires. Ils peuvent toucher toutes les parties du corps. Près de la moitié des enfants atteints d'hémophilie sévère développent un hématome musculaire entre 6 et 8 mois, au moment où leur activité physique augmente (10). La sévérité des hématomes est déterminée par leur emplacement, leur capacité d'expansion ainsi que par les dangers vitaux ou fonctionnels qu'ils présentent, notamment en raison des risques de compression vasculo-nerveuse et de perte sanguine (12). L'hématome du muscle ilio-psoas est l'un des hématomes musculaires le plus fréquemment observé (13). Sa répercussion est locorégionale avec une compression du nerf fémoral. Les autres saignements musculaires présentent différents risques en fonction de leur localisation. Par exemple, un syndrome des loges qui nécessite une décompression chirurgicale urgente (14), un développement de pseudotumeurs, une compression du nerf sciatique, une contracture ischémique de Volkmann ou bien une anémie sévère (13). Autant de complications susceptibles de causer un handicap et de réduire la qualité de vie des patients hémophiles (13).

## 4. Diagnostic de l'hémophilie

### 4.1. Diagnostic biologique

Le diagnostic biologique est basé sur les tests de coagulation, le temps de prothrombine (TP) et le temps de céphaline activée (TCA). Dans le cas de l'hémophilie, le TP sera normal et le TCA augmenté. Ce qui caractérise une anomalie de la voie intrinsèque de la coagulation. La confirmation du diagnostic repose sur le dosage de l'activité en facteur VIII et IX. Un taux de facteur inférieur à 40 IU/dL (c'est-à-dire inférieur à 40% du niveau normal) définit l'hémophilie. La sévérité de l'hémophilie sera elle aussi définie en fonction du taux de déficit en facteur (10).

Les résultats biologiques seront analysés en fonction du contexte clinique car l'inflammation, l'âge élevé et la grossesse peuvent masquer un déficit en facteur (15). Un taux de facteur VIII anormal, sur un échantillon de sang prélevé du cordon ombilical, permet de diagnostiquer immédiatement à la naissance l'hémophilie A (16).

#### 4.2. Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel permet de discerner l'hémophilie constitutionnelle d'autres troubles de la coagulation qui peuvent présenter un phénotype similaire notamment en cas d'absence d'antécédents familiaux d'hémophilie. On distinguera l'hémophilie de la maladie de Willebrand, y compris le type 2N, de l'hémophilie A acquise et du déficit combiné en facteur V et VIII (1,17). L'analyse génétique est l'un des outils utilisé pour réaliser ce diagnostic différentiel (15).

#### 4.3. Diagnostic génétique

L'analyse génétique peut confirmer le diagnostic d'hémophilie. Elle est recommandée chez tous les patients dans le but d'identifier la mutation du gène F8 en cause. Elle permet de repérer les femmes qui pourraient être conductrices, retracer les schémas d'hérédité de la maladie et aider à évaluer la probabilité de développement d'inhibiteurs, une des complications du traitement (10,15). Il est bon de savoir que dans environ 30% des cas, les patients n'ont pas d'antécédent familial d'hémophilie, il s'agit d'une néo-mutation (10).

### 5. Organisation de la prise en charge des maladies rares en France

#### 5.1. Les Plans Nationaux Maladies Rares

En France, l'organisation de la prise en charge des patients atteints de maladies rares a été structurée grâce à la mise en place de quatre Plans Nationaux Maladies Rares (PNMR) :

- PNMR1/ PNMR en 2005-2008
- PNMR2 / PNMR en 2011-2024
- PNMR3 / PNMR en 2018-2022
- PNMR4 annoncé le 29 février 2024 (18).

Ces PNMR, pilotés par le Ministère des Solidarités et de la Santé dans le cadre de la lutte contre les maladies rares (une des cinq priorités de santé publique en 2004), ont permis la mobilisation de l'ensemble des acteurs du domaine des maladies rares afin de créer des structures de prise en charge et de suivi des patients (6).

## 5.2. Les filières de santé maladies rares

En France, vingt-trois filières de santé maladies rares sont labélisées lors du PNMR2.

La filière des maladies hémorragiques constitutionnelles, la filière MHEMO, est constituée de trois centres de référence des maladies hémorragiques : le Centre de Référence Hémophilie (CRH), le Centre de Référence Maladie de Willebrand et le Centre de Référence Pathologies Plaquettaires Constitutionnelles. Elle coordonne les actions entre de multiples acteurs que sont les centres de référence, les Centres de Ressources et de Compétences des Maladies Hémorragiques Rares (CRC-MHR), les professionnels de santé, les laboratoires de diagnostic, les unités de recherche, les universités, les structures éducatives, sociales et médico-sociales et l'Association Française des Hémophiles (AFH) (3,19). Cette filière MHEMO contribue à l'amélioration de la prise en charge globale des patients. En effet, elle participe à la surveillance épidémiologique grâce au déploiement du réseau FranceCoag, le registre national des maladies hémorragiques rares (20). Via la plateforme Orphanet, elle favorise la connaissance des professionnels de santé et du grand public (21). Elle soutient l'harmonisation des pratiques grâce à la rédaction des Protocoles Nationaux de Diagnostic et de Soins (PNDS) et en répertoriant les structures et les professionnels de santé experts. Elle soutient la recherche, coordonne et améliore la visibilité de ses projets de recherche au niveau national et international. Elle collabore avec le réseau européen de référence des maladies hémorragiques rares, EuroBloodNet (22).

## 5.3. Le Centre de Référence Maladie Rare et les Centres de Ressources et de Compétences

Chaque filière de santé maladies rares dispose d'un Centre de Référence Maladie Rare multisite constitué d'un site coordinateur et d'un ou plusieurs Sites Constitutifs (SC). Le Centre de Référence Hémophilie et autres déficits constitutionnels en protéines de la coagulation est créé à Lyon à la suite du PNMR1. Il s'agit du site coordinateur basé aux Hospices Civils de Lyon (HCL) (4). Ce site d'expertise et de recours regroupe une équipe pluridisciplinaire spécialisée dans le domaine de l'hémophilie et des autres déficits constitutionnels en protéines de la coagulation. Le CRH participe à la prise en charge diagnostique et thérapeutique des patients, tout en déployant des missions d'enseignement, de formation et de recherche. Les trois sites constitutifs sont situés à Paris Kremlin-Bicêtre, Paris Necker et à Rennes.

Afin d'améliorer la couverture territoriale, les Centres de Ressources et de Compétences – Maladies Hémorragiques Rares (CRC-MHR) sont créés en région (Figure 2). Ils permettent la prise en charge et le suivi des patients à proximité de leur domicile et participent à l'ensemble des missions du CRH (6).

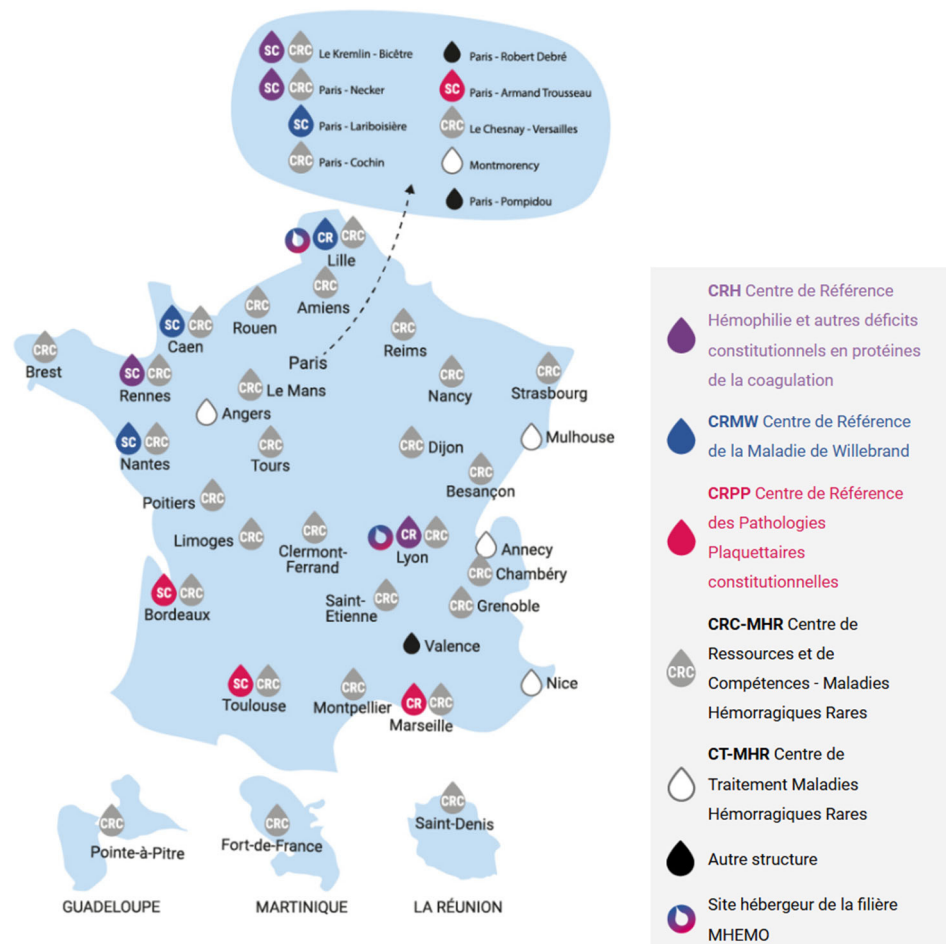


Figure 2 : Carte du réseau français de prise en charge des maladies hémorragiques rares (6)

## B. Prise en charge de l'hémophilie A

L'objectif principal de la prise en charge thérapeutique du patient hémophile A est l'amélioration de la qualité de vie. Après une identification des situations à risques hémorragiques, plusieurs stratégies thérapeutiques peuvent être mises en place en fonction de la sévérité de l'hémophilie, de l'existence ou non d'arthropathie hémophilique, de douleurs ou de complications du traitement. Cette prise en charge thérapeutique s'intègre dans le parcours de soin global du patient au sein du CRC-MHR (1).

### 1. Traitement substitutif

Le traitement substitutif consiste en l'administration de FVIII standard ou à demi-vie allongé. Ces facteurs anti-hémophiliques peuvent être d'origine plasmatique (*Tableau II*) ou recombinante (*Tableau III*). Toutes les spécialités pharmaceutiques de FVIII sont présentées sous forme de poudre à reconstituer à l'aide du solvant fourni (Eau Pour Préparation Injectable ou NaCl) et sont à administrer par voie intraveineuse dont le débit maximal en mL/min est spécifique à chaque médicament.

#### 1.1. FVIII plasmatiques

*Tableau II : Spécialités pharmaceutiques de FVIII plasmatiques disponibles en France (1,23)*

Spécialité	Dosage(s)	Forme	Etapes de sécurisation
<b>FACTANE® FVIII humain</b>	250UI/2,5mL 500UI/5mL 1000UI/5mL 2000UI/10mL	Poudre	Traitement Solvant Détergent Nanofiltration 15-35 nm
<b>OCTANATE® FVIII humain</b>	250UI/5mL	Poudre	Traitement Solvant Détergent Chauffage à sec
<b>OCTANATE LV® FVIII humain + vWF</b>	500UI/5mL 1000UI/5mL		

## 1.1. FVIII recombinants

Tableau III : Spécialités pharmaceutiques de FVIII recombinants disponibles en France (1,23)

Spécialité	Lignée cellulaire de production	Dosages	Forme	Etapas de sécurisation
<b>ADVATE®</b> <b>Octocog alpha</b>	Cellule CHO rFVIII pleine longueur	250UI/2mL 500UI/2mL 1000UI/2mL 15000UI/2mL 2000UI/5mL 3000UI/5mL	Poudre	Traitement Solvant Détergent
<b>AFSTYLA®</b> <b>Lonoctocog alfa</b>	Cellule CHO rFVIII simple chaîne	250UI/2,5mL 500UI/2,5mL 1000UI/2,5mL 1500UI/5mL 2000UI/5mL 2500UI/5mL 3000UI/5mL	Poudre	Traitement Solvant Détergent Filtration 20 nm
<b>ELOCTA®</b> <b>Efmoroctoco g alfa</b>	Cellule HEK 293 rFVIII pleine longueur Fusion fragments Fc d'Ig	250UI/3mL 500UI/3mL 750UI/3mL 1000UI/3mL 1500UI/3mL 2000UI/3mL 3000UI/3mL 4000UI/3mL	Poudre	Traitement Solvant Détergent Filtration 15 nm
<b>KOVALTRY®</b> <b>Octocog alfa</b>	Cellule BHK rFVIII pleine longueur	250UI/2,5mL 500UI/2,5mL 1000UI/2,5mL 2000UI/5mL 3000UI/5mL	Poudre	Filtration 20 nm
<b>NOVOEIGHT®</b> <b>Turoctocog alfa</b>	Cellule CHO rFVIII Tronqué/déléte	250UI/4mL 500UI/4mL 1000UI/4mL 1500UI/4mL 2000UI/4mL 3000UI/4mL	Poudre	Traitement Solvant Détergent Filtration 20 nm
<b>NUWIQ®</b> <b>Simoctocog alfa</b>	Cellule HEK 293 rFVIII Tronqué/déléte	250UI/2,5mL 500UI/2,5mL 1000UI/2,5mL 2000UI/2,5mL 2500UI/2,5mL 3000UI/2,5mL 4000UI/2,5mL	Poudre	Traitement Solvant Détergent Filtration 20 nm
<b>REFACTO AF®</b> <b>Moroctocog alfa</b>	Cellule CHO rFVIII Tronqué/déléte	250UI/4mL 500UI/4mL 1000UI/4mL 2000UI/4mL 3000UI/4mL	Poudre	Traitement Solvant Détergent Filtration 35 nm



La spécialité ELOCTA® est le seul FVIII recombinant à demi-vie augmentée grâce à la fusion du FVIII recombinant à un fragment Fc d'immunoglobuline. Cette étape permet d'augmenter l'intervalle entre deux injections et d'alléger le fardeau du traitement (23).

### 1.2. Indications thérapeutiques des facteurs VIII anti-hémophiliques

Les médicaments à base de facteur VIII, qu'ils soient d'origine plasmatique ou recombinante sont indiqués dans le traitement et la prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients de tous âges atteints d'hémophilie A (1).

## 2. Stratégie thérapeutique

La stratégie thérapeutique varie en fonction de la sévérité de l'hémophilie A du patient. On distingue deux situations : le traitement à la demande et le traitement prophylactique. Chez le patient hémophile sévère, avec ou sans inhibiteur, le traitement de référence est la prophylaxie. Lors de la survenue d'un épisode hémorragique, le traitement à la demande est utilisé (1).

### 2.1. Traitement à la demande

Le traitement à la demande consiste en l'injection de facteur VIII anti-hémophilique lors de la survenue d'un épisode hémorragique. Cette injection doit avoir lieu le plus tôt possible après un traumatisme ou l'apparition des premiers symptômes évocateurs afin de stopper le saignement rapidement. La dose de facteur VIII à administrer dépend du niveau de risque hémorragique de l'accident hémorragique ou du type d'intervention chirurgicale, comme présenté dans le *Tableau IV*.

Tableau IV : Taux de FVIII à atteindre et fréquence d'administration en fonction du risque hémorragique (1)

Niveau du risque hémorragique/ type d'intervention chirurgicale	Objectif cible des taux de FVIII à atteindre (%) (UI/dL)	Fréquence d'administration (heures)/durée du traitement (jours) pour les médicaments à demi vie standard
Risque hémorragique mineur : saignement musculaire ou buccal.	30-50	A titre indicatif : 15 à 20 UI/kg Renouveler l'injection toutes les 12 à 24 heures pendant au moins 1 jour, jusqu'à la fin de l'épisode hémorragique indiquée par la disparition de la douleur ou l'obtention d'une cicatrisation
Risque hémorragique modéré : hématome, hémarthrose.	50-80	A titre indicatif : 25 à 40 UI/kg Renouveler l'injection toutes les 12 à 24 heures pendant 3 à 4 jours ou plus jusqu'à disparition de la douleur
Risque hémorragique majeur : hémorragie mettant en jeu le pronostic vital	80-100	A titre indicatif : 50 à 70 UI/kg Renouveler l'injection toutes les 8 à 24 heures jusqu'à disparition du risque vital
Chirurgie mineure dont extraction dentaire	50-80	Renouveler l'injection toutes les 24 heures pendant au moins 1 jour jusqu'à cicatrisation
Chirurgie majeure	80-100	Renouveler l'injection toutes les 8, 12 puis 24 heures jusqu'à cicatrisation satisfaisante, puis poursuivre le traitement pendant au moins 7 jours supplémentaires afin de maintenir une activité coagulante du FVIII plasmatique de 30 % à 60 % (UI/dL)

En principe, quelle que soit la spécialité de FVIII, lors de l'injection d'1UI/kg de FVIII le taux de facteur VIII circulant augmente de 2% environ. Cela correspond au taux de récupération qui est de 2 pour le FVIII. Il permet de calculer la dose de FVIII à administrer à l'aide de la formule suivante :

$$\text{Nombre d'UI à administrer} = \text{augmentation souhaitée du taux de FVIII (\% ou UI/dL)} \times \text{Poids (kg)} \times \frac{1}{n}$$

avec  $n$  le taux de récupération individuel observé ou calculé lors une épreuve de pharmacocinétique chez le patient.

## 2.2. Prophylaxie

La prophylaxie a pour objectif la prévention des hémarthroses spontanées, de l'arthropathie hémophilique et des saignements graves notamment intracrâniens. On parle de prophylaxie primaire si l'instauration débute avant l'âge de trois ans et avant la deuxième hémarthrose et de prophylaxie secondaire voire tertiaire si elle est mise en place après une arthropathie. Pour les patients atteints d'hémophilie A modérée ou mineure, le traitement prophylactique est envisagé au cas par cas, en tenant compte du profil hémorragique de chaque patient.

La prophylaxie repose sur des injections intraveineuses périodiques de FVIII. Le schéma posologique prévoit une intensification progressive du traitement, palier par palier, afin de favoriser l'adhésion thérapeutique à long terme et d'assurer une meilleure acceptabilité

initiale pour l'enfant et ses aidants. Le traitement débute par une posologie de 50 UI/kg, de FVIII, administrée en une injection hebdomadaire (*Tableau V*). L'évaluation et l'ajustement du traitement sont effectués au minimum tous les trois mois, lors des consultations médicales systématiques. Si l'objectif clinique immédiat n'est pas atteint, notamment en cas d'apparition d'une hémarthrose, la posologie est augmentée au palier supérieur et ainsi de suite.

*Tableau V : Schéma posologique de la prophylaxie par FVIII à demi-vie standard (1)*

<b>Palier 1</b>	50 UI/kg 1 fois par semaine
<b>Palier 2</b>	30 UI/kg 2 fois par semaine (jours fixes)
<b>Palier 3</b>	Soit 30 UI/kg 3 fois par semaine (jours fixes) Soit 30 UI/kg toutes les 72 heures (tous les 3 jours)
<b>Palier 4</b>	25 à 30 UI/kg toutes les 48 heures

En raison de sa demi-vie allongée, le schéma posologique de la spécialité ELOCTA® est de 50 UI de FVIII par kg de poids corporel tous les 3 à 5 jours, les doses pouvant être ajustées de 25 à 65 UI/kg en fonction de la réponse clinique (1).

### 3. Complications des traitements

#### 3.1. L'apparition d'inhibiteurs

Les inhibiteurs sont des anticorps de type IgG polyclonaux qui neutralisent spécifiquement l'activité coagulante du FVIII administré. Ils sont titrés en Unités Bethesda (UB/mL), ainsi un inhibiteur de titre élevé est défini comme ayant 5 UB ou plus, et un inhibiteur de titre faible comme étant compris entre 0,6 UB et 5 UB (10). Le titre élevé rend le traitement par facteurs anti-hémophiliques inefficace. Chez les patients atteints d'hémophilie A sévère, des inhibiteurs apparaissent chez 30% des cas au cours des 20 à 30 premiers jours d'exposition au FVIII.

Des facteurs de risque de développement d'inhibiteurs ont été identifiés. On pourra citer l'origine ethnique, un antécédent familial d'inhibiteurs, l'intensité d'exposition aux concentrés de facteurs et certains marqueurs génétiques. Les études visant à déterminer l'immunogénicité des différents FVIII selon leur origine (plasmatique ou recombinante) sont controversées (1). La mortalité est plus élevée chez les patients présentant des inhibiteurs, comparée à ceux qui n'en ont pas, que ce soit dans les formes sévères ou non sévères de l'hémophilie. Une surveillance clinique et biologique est donc indispensable chez tous les patients traités par un FVIII afin de détecter le plus tôt possible d'apparition d'un inhibiteur.

Chez les patients ayant développés des inhibiteurs, l'induction d'une tolérance immune peut être utilisée afin d'éradiquer les anticorps anti-FVIII et ainsi restaurer l'efficacité du traitement par facteur anti-hémophilique. Ce traitement est lourd, prolongé, contraignant et onéreux. Depuis l'arrivée d'emicizumab, l'utilisation de l'induction d'une tolérance immune est à discuter. Cette stratégie est amenée à évoluer (1).

### 3.2. Complications infectieuses

Depuis la mise en place des techniques d'inactivation virale dans les années 1990, aucune contamination virale liée à l'utilisation de FVIII d'origine plasmatique n'a été déclarée. Cependant le risque de transmission d'agents infectieux, y compris ceux dont la nature est encore inconnue, ne peut être définitivement exclu. La vaccination contre l'hépatite A et B est recommandée chez les patients recevant des facteurs anti-hémophiliques d'origine plasmatique. Selon le rapport annuel de FranceCoag en 2022, 22% des patients hémophiles A ont été infectés par le VHC et 6% par le VIH (24). C'est la raison pour laquelle ces médicaments d'origine plasmatique bénéficient d'une traçabilité sanitaire rigoureuse, les FVIII analogues recombinants en bénéficient également par analogie au risque de contaminations auxquelles les hémophilies ont été exposés par le passé.

## 4. Agents by-passants

A la suite de l'apparition d'un anticorps neutralisant dirigé contre le FVIII à un taux supérieur ou égal à 5 UB, le traitement par administration de facteur anti-hémophilique devient inefficace. Les agents by-passants (*Tableau VI*) permettent d'induire une coagulation en contournant l'action du FVIII.

Tableau VI : Spécialités pharmaceutiques à base d'agents by-passants disponible en France (1,23)

Spécialité	Origine	Dosages	Forme	Etapes de sécurisation
<b>FEIBA®</b> <b>Complexe prothombique activé (FII, FVII, FIX, FXa, trace de FVIIa, thrombine)</b>	Plasmatique	500UI/10mL 1000UI/20mL 2000UI/50mL	Poudre	Pasteurisation Nanofiltration 35 nm
<b>NovoSeven®</b> <b>Eptacog alpha (rFVII activé)</b>	Recombinante Cellule BHK	1mg/1mL 2mg/2mL 5mg/5mL 8mg/8mL	Poudre	Traitement Solvant Détergent
<b>Obizur®</b> <b>Susoctocog alfa (rFVIII porcin dépourvu du domaine B)</b>	Recombinante Cellule BHK	500UI/1mL	Poudre	Traitement Solvant Détergent Nanofiltration 15 nm

## 5. Nouvelles approches de traitement de l'hémophilie A

### 5.1. FVIII à demi-vie prolongée

L'efanesoctocog alfa (ALTUVOCT®) a obtenu un avis favorable de la Haute Autorité de Santé (HAS) pour son remboursement le 5 décembre 2024, dans le traitement et la prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A (25). Ce facteur VIII recombinant est associé à un domaine Fc, un domaine spécifique de liaison du facteur von Willebrand (VWF) au FVIII et de deux polypeptides XTEN. Cette technologie empêche l'interaction du FVIII avec le VWF endogène, ce qui prolonge sa demi-vie. En conséquence, il possède une demi-vie significativement allongée (environ 43 heures) par rapport aux autres FVIII disponibles sur le marché, permettant ainsi d'espacer les injections intraveineuses à une injection intraveineuse par semaine (26).

## 5.2. Traitements non substitutifs

Une nouvelle stratégie consiste en un rééquilibrage de la coagulation par une augmentation de la formation de thrombine grâce à l'inhibition des anticoagulants naturels que sont l'antithrombine, la protéine C activée et l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (anti-TFPI). Les inhibiteurs de l'antithrombine (fitusiran) et de la protéine C activée (serpinPC) sont en cours d'étude clinique (27). Un anticorps monoclonal inhibiteur de la voie du facteur tissulaire le marstacimab (HYMPAVZI®) a obtenu son Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en Europe le 20 novembre 2024 et le concizumab (ALHEMO®) a reçu le 17 octobre 2024 un avis favorable du comité des médicaments à usage humain de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) pour une AMM (28,29). Des événements thrombotiques ont été observés au cours des essais cliniques avec ces nouveaux médicaments dans certaines situations particulières, ce qui souligne la marge étroite entre l'activation de l'hémostase et la survenue d'une thrombose. Une surveillance continue du risque thrombotique chez le patient doit donc être mise en place (30).

Un anticorps monoclonal bispécifique de nouvelle génération (mim8) est en cours d'essai clinique. Il se distingue d'emicizumab par sa structure moléculaire et sa reconnaissance d'épitopes différents. Ce nouvel anticorps permettrait une meilleure normalisation du taux de thrombine en comparaison à emicizumab (30).

## 5.3. Thérapie génique

Un seul médicament est actuellement autorisé en Europe pour les patients atteints d'hémophilie A ; valoctogene roxaparvovec (ROCTAVIAN®) (23,25). Cependant, il n'est pas encore disponible en France. Le principe de ce médicament est d'apporter le gène du FVIII à l'aide d'un vecteur dérivé du virus adénoassocié dans les hépatocytes du patient et permettre la synthèse endogène du facteur de coagulation déficitaire. Une seule perfusion intraveineuse est nécessaire. Les limites de ce traitement sont la durabilité de l'expression stable du gène à long terme et la réponse immunitaire du patient. En effet, certains patients sont immunisés contre le vecteur viral qui transporte le gène ce qui diminue l'efficacité du médicament (31,32).

Une autre technologie consiste en une approche non virale. L'utilisation de nanoparticules lipidiques ou de polymères synthétiques afin d'introduire le gène thérapeutique. Cette technique serait moins immunogène que l'utilisation d'un vecteur viral, mais la livraison du gène au noyau de la cellule est plus difficile (31).

Enfin, la technique CRISPR-Cas9, une approche innovante qui a fait ses preuves dans la drépanocytose notamment est en étude dans l'hémophilie (33). Cette technique permet d'éditer un gène et de corriger les mutations qui causent la pathologie (31). Elle doit être sûre et efficace car une modification du génome hors de la cible initiale est possible et irréversible (32).

#### 5.4. Thérapie cellulaire.

Cette technique consiste à injecter des cellules modifiées (cellules souches hématopoïétiques, fibroblastes) pour produire le FVIII. Les défis de ce traitement sont la survie et l'expression stable dans le temps des cellules transportées (31,34).

### 6. Autres traitements

#### 6.1. Acide tranexamique

Les spécialités pharmaceutiques à base d'acide tranexamique sont utilisées dans la prévention et le traitement des hémorragies localisées au niveau des muqueuses des sphères ORL (épistaxis...), buccale (extractions dentaires...) et gynécologique (métrorragies...). L'acide tranexamique possède une action antihémorragique par inhibition des activités fibrinolytiques de la plasmine. Il forme un complexe avec le plasminogène ou la plasmine et prévient ainsi la fixation du plasminogène ou de la plasmine à la fibrine. On retrouve les spécialités EXACYL® (solution injectable, solution buvable, comprimé) et SPOTOF® (solution buvable) (1,35).

#### 6.2. Desmopressine

Les spécialités pharmaceutiques à base de desmopressine sont utilisées en prévention et traitement des accidents hémorragiques chez les patients hémophiles A mineurs et chez les femmes conductrices d'hémophilie A susceptibles de saigner. La desmopressine est un analogue de l'hormone antidiurétique humaine. Elle permet la libération du FVIII et du facteur de Willebrand intracellulaire endothélial. Son efficacité et sa durée d'action sont limitées et variables entre les individus, c'est pour cela qu'un test de réponse thérapeutique doit être réalisé avant la première utilisation. On retrouve les spécialités MINIRIN® (solution injectable),

OCTIM® (solution pour pulvérisation nasale) et OCTOSTIM® (solution injectable) (1,36). Le médicament OCTIM® fait l'objet de difficultés liées à la production. Il est remplacé par le médicament OSTOSTIM®, importé d'Autriche et disponible en rétrocession hospitalière. Un guide d'utilisation à destination des patients a été produit par le laboratoire en concertation avec l'AFH et les professionnels de santé concernés (37,38).

### 6.3. Les hémostatiques locaux en pharmacie d'officine

Plusieurs spécialités d'hémostatiques locaux sont disponibles en pharmacie d'officine. Tels que :

- COALGAN® - Eponge hémostatique à base de fibres d'alginate de calcium
- ALGOSTERIL® - Compresses et mèche à base de fibres d'alginate de calcium
- BLOXANG® - Eponge hémostatique à base de gélatine
- BLOXANG TOPIC® - Pommade à base d'acide gras saturés, acide protéique de levure, vitamine E, cire d'abeille, huile de soja, calcium, magnésium et potassium.
- HEC® - Pommade à base de phénazone, hamamélis et acide tannique

(liste non exhaustive)

Ces hémostatiques locaux peuvent être conseillés par le pharmacien d'officine en cas de survenue d'épisode hémorragique de faible importance de type épistaxis ou plaies superficielles par exemple (1).

## 7. Education thérapeutique du patient hémophile A

L'éducation thérapeutique du patient (ETP) fait partie intégrante de la prise en charge du patient (39). Selon la HAS et l'Organisation Mondiale de la Santé, elle pourrait se définir comme « *l'acquisition et le maintien par le patient de compétences d'auto-soins et de sécurité* » et « *la mobilisation ou l'acquisition de compétences d'adaptation* » dans le but d'améliorer ou de maintenir la qualité de vie, l'autonomie et l'adhésion thérapeutique du patient en réduisant ou évitant les complications, les rechutes et les hospitalisations (40). L'éducation thérapeutique est à destination des patients mais également de leurs proches tels que les parents, les aidants...



Le groupe de travail THE3P pour « *Therapeutic education for Patients Parents and Professionals* », publie en 2012 un référentiel de compétences des patients atteints d'hémophilie sévère. Ce document est une ressource pour la création des programmes d'ETP par les CRC-MHR car il recense toutes les compétences à acquérir par les patients et leurs proches (41). L'éducation thérapeutique est proposée à toutes les personnes prises en charge dans un CRC-MHR (patients, proches). Chaque CRC-MHR possède un ou plusieurs programmes d'éducation thérapeutique à destination du patient et/ou de ses proches validés par l'Agence Régionale de Santé (ARS). Les séances, collectives ou individuelles, font intervenir une équipe interdisciplinaire composée d'un médecin spécialiste de l'hémostase, d'un pharmacien, d'un infirmier, d'un kinésithérapeute, d'un psychologue, d'un psychomotricien, d'un spécialiste de l'activité physique adaptée et d'un Patient Parent Ressource (PPR).

Le statut de PPR a été créé par l'AFH en 2008. Il permet à une personne hémophile, modérée ou sévère, confrontée régulièrement à l'auto-traitement ou à un parent d'enfant hémophile, ayant eu au minimum une expérience d'auto-traitement de trois ans avec son enfant, de coanimer, aux côtés des soignants, les séances d'un programme d'ETP (après l'obtention d'une formation validante en ETP de quarante heures). Cette relation de collaboration soignant/patient permet de transmettre en plus du savoir académique du professionnel de santé, le savoir expérientiel du PPR.

## C. emicizumab (HEMLIBRA®)

### 1. Généralités

Arrivé sur le marché en 2018, emicizumab (HEMLIBRA®) est un anticorps monoclonal humanisé de type immunoglobuline G4 bispécifique, d'une demi-vie de 27 jours. Il mime l'action du FVIIIa, en se liant au facteur IXa et au facteur X afin de restaurer une hémostasie partiellement efficace chez les patients atteints d'hémophilie A. (Figure 3)

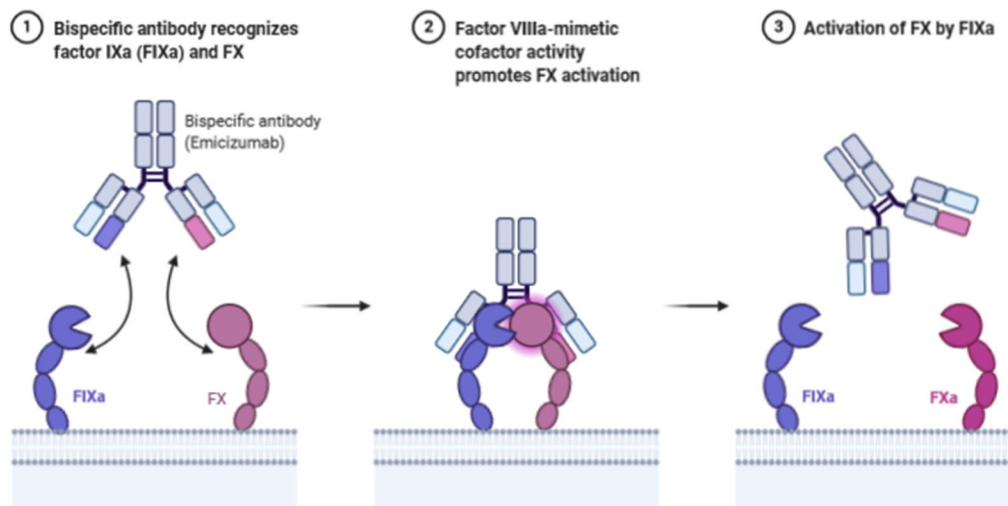


Figure 3 : Schéma du mécanisme d'action d'emicizumab (42)

Emicizumab n'a pas de similitude structurelle ni d'homologie de séquence avec le FVIII. Ainsi il ne peut pas être neutralisé par les inhibiteurs dirigés contre le FVIII (1). Il s'agit du premier traitement non substitutif disponible dans l'hémophilie A.

### 2. Indications thérapeutiques

Emicizumab est indiqué en prophylaxie pour prévenir les épisodes hémorragiques :

- chez les patients atteints d'hémophilie A avec inhibiteurs anti-facteur VIII
- chez les patients atteints d'hémophilie A sévère sans inhibiteur
- chez les patients atteints d'hémophilie A modérée avec un phénotype hémorragique sévère.

De plus, ce médicament peut être utilisé chez toutes les tranches d'âge.

### 3. Place dans la stratégie thérapeutique

Emicizumab est utilisé dans la prophylaxie à long terme pour prévenir les accidents hémorragiques, constituant une alternative à la prophylaxie par FVIII, notamment chez les patients présentant des difficultés d'accès veineux. Il réduit les saignements spontanés, tout en améliorant la qualité de vie des patients hémophiles A, qu'ils soient porteurs ou non d'inhibiteurs. L'amélioration de l'hémostase ainsi obtenue permet aux patients atteints d'hémophilie A sévère d'avoir un risque hémorragique similaire à celui d'un patient présentant une forme mineure (1).

Emicizumab n'est pas un médicament d'urgence. Lors d'un événement hémorragique ou de chirurgie, les patients traités par emicizumab sans inhibiteur doivent être pris en charge par des FVIII anti-hémophiliques. En revanche, chez les patients sous emicizumab avec inhibiteurs, l'utilisation d'agents by-passants, notamment le rFVIIa (NOVOSEVEN®) constitue le traitement de premier choix. Cette recommandation s'appuie sur le risque de micro-angiopathies thrombotiques associé à l'utilisation concomitante d'emicizumab et d'un complexe prothrombique activé (FEIBA®) (1,42). Ainsi, il est possible que les patients disposent à domicile d'au moins une dose de FVIII (sans inhibiteur) ou de NOVOSEVEN® (en présence d'inhibiteurs), à utiliser en cas d'urgence hémorragique. Cependant, cela peut complexifier leur parcours de soins, car ils doivent se rendre dans une pharmacie à usage hospitalière disposant d'une rétrocession et d'un stock de doses d'urgence.

### 4. Présentation d'emicizumab

Ce médicament se présente en flacons à usage unique, contenant une solution pour injection prête à l'emploi. Deux concentrations de 30 mg/mL et 150 mg/mL sont disponibles et six dosages différents existent. Chaque dosage se distingue par la couleur du flacon comme représenté sur la *Figure 4*.

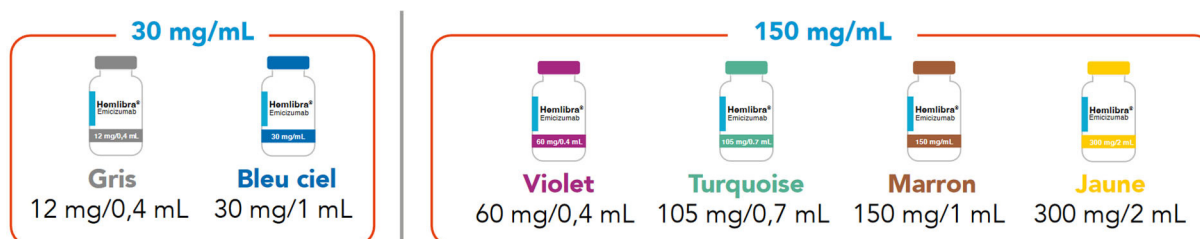


Figure 4 : Schéma des six dosages d'emicizumab disponibles (44)

## 5. Posologie

Ce médicament présente la caractéristique d’être administré par voie sous cutanée, ce qui facilite le mode d’administration par rapport aux traitements substitutifs administrables par voie intraveineuse.

### 5.1. Dose de charge

Une dose de charge à la posologie de 3mg/kg/semaine est recommandée pendant les quatre premières semaines suivant l’initiation, ce qui permet l’obtention d’un plateau de concentration résiduelle. Ces injections se déroulent au CRC-MHR afin que le patient ou son aidant soit formé à l’auto-injection ou à l’injection du médicament.

### 5.2. Dose d’entretien

A partir de la cinquième semaine, les injections ont lieu au domicile du patient, par le patient lui-même ou son aidant. Trois schémas posologiques sont utilisables en fonction du rythme d’injection convenu entre le prescripteur et le patient (*Tableau VII*), offrant tous une exposition équivalente au médicament.


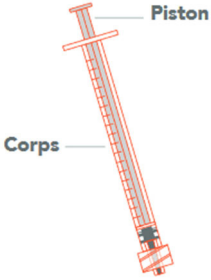
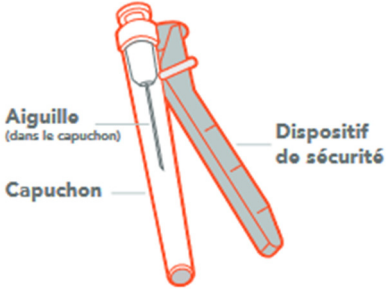
*Tableau VII : Correspondance entre le schéma d’administration et la dose de médicament à administrer (43)*

Schéma d’administration	Dose/kg
1 injection par semaine	1,5 mg/kg
1 injection toutes les 2 semaines	3 mg/kg
1 injection toutes les 4 semaines	6 mg/kg

### 5.3. Présentation des kits d'administration

Le kit d'administration est mis à disposition par le laboratoire Roche. Il est à commander séparément du médicament par le pharmacien d'officine auprès de son grossiste-répartiteur. Depuis le 26 août 2024, deux nouveaux kits (CK6 et CK7) sont disponibles. Le contenu de ces kits sont présentés dans le *Tableau VIII*.

Tableau VIII : Présentation du contenu des kits d'administration CK6 et CK7

Schéma des dispositifs médicaux	Kit d'administration CK6	Kit d'administration CK7
	12 adaptateurs pour flacon avec filtre	24 adaptateurs pour flacon avec filtre
	12 seringues avec piston à faible volume mort de 1 mL	12 seringues avec piston à faible volume mort de 2 mL
	12 aiguilles d'injection (26 gauges) de 9 mm avec dispositif de sécurité	

Ces kits CK6 et CK7 viennent remplacer les kits CK4 et CK5, qui restent disponibles auprès du grossiste-répartiteur jusqu'à la fin de l'année 2024. Les kits CK4 et CK5 étaient composés d'aiguilles de transfert avec filtre, de seringues et d'aiguille d'injection (26 gauges) de 13 mm.

#### 5.4. Calcul du volume d'HEMLIBRA® à injecter

Après détermination de la dose par kg à administrer et à partir de la concentration du flacon utilisé, le volume de médicament à injecter peut-être calculé à l'aide de la formule suivante :

$$\text{Volume d'HEMLIBRA® à injecter (mL)} = \frac{\text{Quantité totale (mg) d'emicizumab à administrer}}{\text{Concentration du flacon (mg/mL)}}$$

Un guide pratique d'utilisation d'HEMLIBRA® à destination des patients et de leurs aidants a été publié par le laboratoire ROCHE dans le but de favoriser le bon usage du médicament (44). Cette publication s'inscrit dans les mesures additionnelles de réduction du risque diffusées par le laboratoire, mesures imposées par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (45).

#### 6. Mode d'administration

Les différentes étapes de l'administration, détaillées dans les *Tableaux IX et X* ci-dessous, sont issues du Guide Pratique d'utilisation destiné aux patients et aux aidants et des vidéos du Tutoriel pour l'auto-traitement par facteur de coagulation (TutoFacCoag), mises en ligne par le CRH (44,46). Les modalités d'administration du médicament sont enseignées par les infirmières au patient ou à son aidant lors des quatre premières injections se déroulant au CRC-MHR.

## 6.1. Préparation à l'injection

Tableau IX : Etapes à réaliser avant l'injection du médicament

1	Après avoir identifié une zone de préparation propre et dans un endroit calme, désinfecter la surface de travail. Placer l'ensemble du matériel sur la surface de travail.
2	Sortir le médicament de l'enceinte réfrigérée 15 minutes environ avant l'injection afin qu'il revienne à température ambiante. Vérifier la date de péremption figurant sur la boîte du médicament, sur l'étiquette du flacon et sur l'emballage du matériel. Inspecter visuellement le flacon et ne pas l'utiliser si le médicament est trouble ou coloré, s'il contient des particules ou si la capsule recouvrant le bouchon est absente. Inspecter le matériel, vérifier qu'il n'est pas endommagé.
3	Se laver les mains à l'eau et au savon pendant au moins 20 secondes.
4	Oter la capsule du flacon. Nettoyer le bouchon du flacon à l'aide d'une compresse imbibée d'alcool ou d'antiseptique.
5	Ouvrir l'emballage qui contient l'adaptateur pour flacon sans sortir le dispositif. Appliquer l'adaptateur pour flacon contenu dans son emballage sur le flacon, jusqu'à entendre un « clic ». Retirer et jeter l'emballage de l'adaptateur. Ne pas toucher l'embout de l'adaptateur pour flacon.
6	Assembler la seringue et l'adaptateur pour flacon en enfonçant et en tournant la seringue dans le sens des aiguilles d'une montre sur l'adaptateur.
7	Garder l'adaptateur pour flacon fixé à la seringue et retourner le flacon à l'envers. Tirer lentement le piston afin de remplir la seringue avec une quantité supérieure à celle nécessaire pour la dose prescrite. Tenir fermement le piston pour qu'il ne remonte pas. Prendre garde de ne pas tirer le piston en dehors du corps de la seringue.
8	Vérifier l'absence de grosses bulles d'air dans la seringue. Si ce n'est pas le cas, éliminer les bulles en tapotant doucement sur la seringue avec son doigt pour faire remonter les bulles en haut de la seringue. Pousser le piston pour chasser les bulles d'air hors de la seringue.
9	S'assurer que la quantité de médicament présente dans la seringue est suffisante pour l'administration de la dose.

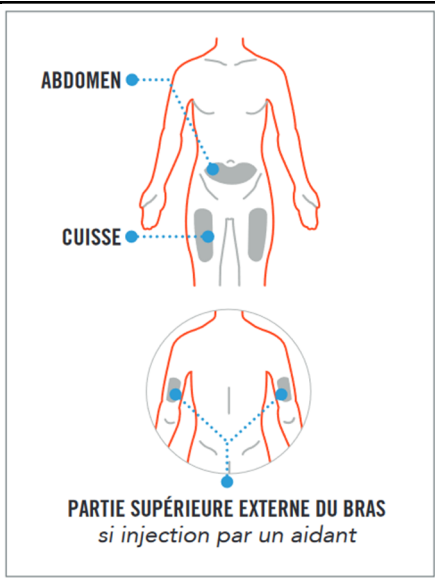
## 6.2. Injection du médicament

La biodisponibilité du médicament est la même quel que soit le site d'injection sous-cutanée (cuisses, bras, abdomen).

Pour l'injection du médicament le patient peut utiliser sa cuisse (partie avant et milieu) ou son abdomen, exceptée la zone de 5 cm autour du nombril. La partie supérieure externe du bras est utilisée uniquement dans le cas où c'est un aidant qui réalise l'injection. Un nouveau site d'injection doit être utilisé à chaque injection, distant d'au moins 2,5 cm de la zone précédemment utilisée. L'injection ne doit pas avoir lieu sur des grains de beauté, des cicatrices, des hématomes ou des zones où la peau est sensible au toucher, rouge ou lésée.

Des compresses, des pansements, un antiseptique et un collecteur d'objets piquants, coupants, tranchants (boîte jaune DASTRI®) sont nécessaires pour cette étape d'injection. Ce matériel n'est pas inclus dans la boîte HEMLIBRA®, ni dans le kit d'administration.

Tableau X : Etapes à réaliser lors de l'injection du médicament

1	 <p>Nettoyer le site d'injection à l'aide d'une compresse imbibée d'alcool ou d'un antiseptique. Laisser la peau sécher 10 secondes. Ne pas toucher ou souffler sur la zone nettoyée avant l'injection.</p>
2	Retirer la seringue de l'adaptateur pour flacon en tournant dans le sens inverse des aiguilles d'une montre
3	Pousser et tourner l'aiguille d'injection dans le sens des aiguilles d'une montre sur la seringue.
4	Enlever le dispositif de sécurité de l'aiguille en le faisant basculer vers le corps de la seringue



5	Retirer le capuchon de l'aiguille d'injection en le tirant doucement dans la direction opposée à la seringue Veiller à ce que le bout de l'aiguille ne touche rien. Après retrait du capuchon de l'aiguille, le médicament doit être injecté dans les 5 minutes.
6	Tenir la seringue avec l'aiguille pointant vers le haut Pousser le piston jusqu'à la dose prescrite. Vérifier la dose en s'assurant que le bord supérieur du piston soit aligné avec la graduation de la dose prescrite sur la seringue.
7	Pincer le site d'injection choisi. Insérer entièrement l'aiguille selon un angle de 45° à 90° dans un geste ferme et rapide. Ne pas tenir le piston lors de l'insertion de l'aiguille Maintenir la position de la seringue et relâcher le site d'injection pincé
8	Injecter lentement la totalité du médicament en enfonçant délicatement et complètement le piston Retirer l'aiguille et la seringue du site d'injection

### 6.3. Elimination des déchets

Après l'injection du médicament, le flacon, l'adaptateur pour flacon usagé, la seringue avec l'aiguille recouverte par le dispositif de sécurité sont jetés dans la boîte jaune DASTRI® remise aux patients par le pharmacien d'officine lors de la dispensation du médicament (44).

### 6.4. Traçabilité

Dans le but d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom de la spécialité et le numéro de lot du produit administré sont inscrits dans le dossier du patient notamment dans le carnet d'hémophile (44).

### 6.5. Précaution d'emploi

Quelques précautions sont à prendre lors de l'administration du médicament. Lorsque la dose à administrer nécessite l'utilisation de plusieurs flacons, le contenu des flacons de concentrations différentes ne peuvent être mélangés dans la même seringue. Ce qui signifie que plusieurs injections séparées sont nécessaires en cas d'utilisation de flacon présentant deux concentrations différentes. Les flacons de même concentration quant à eux peuvent être combinés dans la même seringue. Afin de limiter la gêne au point d'injection, il est conseillé de pratiquer plusieurs injections consécutives si le volume d'injection nécessaire est supérieur à 2 mL (43,44).

## 7. Oubli ou retard d'administration

Dans le cas d'un oubli ou d'un retard d'une injection programmée, le patient doit s'injecter le médicament dès que possible. Cette injection peut avoir lieu au plus tard la veille de la dose suivante initialement programmée. Deux doses ne peuvent pas être administrées le même jour pour compenser une dose oubliée (43).

## 8. Conservation

Le médicament HEMLIBRA® se conserve 24 mois dans une enceinte réfrigérée entre 2°C et 8°C, dans son conditionnement extérieur d'origine afin de le protéger de la lumière. Les flacons fermés peuvent être conservés pendant une durée cumulée maximale de sept jours à température ambiante. Le médicament ne doit pas être exposé à des températures supérieures à 30°C. Une fois le médicament prélevé dans le seringue l'utilisation doit être immédiate (43).

## 9. Renseignements administratifs

Le médicament HEMLIBRA® est classé sur la liste I des substances vénéneuses. Sa prescription est uniquement hospitalière. Son instauration et son renouvellement doivent se faire sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le traitement de l'hémophilie et/ou des troubles de l'hémostase. Au titre de l'affection longue durée numéro 11 (ALD 11 : Hémophilie et affections de l'hémostase graves), donnant lieu à une exonération du ticket modérateur, HEMLIBRA® est pris en charge à 100% par l'assurance maladie.

### 9.1. Prix du médicament

Les prix des spécialités pharmaceutiques contenant emicizumab sont publiés au journal officiel (*Tableau XI*). Le Prix Fabricant Hors Taxes (PFHT) est le prix du médicament pour le laboratoire. Il est négocié entre le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) et le laboratoire ROCHE dans le cadre de la négociation conventionnelle. Le Prix Public Toutes Taxes Comprises (PPTTC) est le prix final auquel le médicament est vendu au patient. Il correspond au prix remboursé par l'assurance maladie. Il se décompose entre le PFHT, les marges réglementaires pour rémunérer le grossiste-répartiteur et le pharmacien et les taxes (47).

Tableau XI : Prix des spécialités pharmaceutiques HEMLIBRA® en pharmacie d'officine au 23 octobre 2024 (48,49)

CIP	Spécialité	PFHT	PPTTC
3400930284926	HEMLIBRA® 30 mg/1 ml, solution injectable, flacon de 0,4 ml	624,94 €	704,97 €
3400930141410	HEMLIBRA® 30 mg/1 ml, solution injectable, flacon de 1 ml	1 562,35 €	1 709,92 €
3400930141427	HEMLIBRA® 150 mg/1 ml solution injectable, flacon de 0,4 ml	3 124,69 €	3 323,84 €
3400930141434	HEMLIBRA® 150 mg/1 ml, solution injectable, flacon de 0,7 ml	5 468,21 €	5 716,57 €
3400930141441	HEMLIBRA® 150 mg/1 ml, solution injectable, flacon de 1 ml	7 811,73 €	8 109,30 €
3400930272282	HEMLIBRA® 150 mg/1 ml, solution injectable, flacon de 2 ml	15 623,46 €	16 085,08 €

## 10. Modification des tests biologiques sous emicizumab

Par son mécanisme d'action, qui ne nécessite pas d'activation par la thrombine, emicizumab modifie les tests biologiques explorant la voie intrinsèque de la coagulation dont le temps de coagulation activé (ACT), le temps de céphaline activée (TCA) et les tests chronométriques basés sur le TCA, notamment le dosage de l'activité du facteur VIII en un temps (*Tableau XII*). Ces tests montrent des temps de coagulation très raccourcis sous emicizumab, rendant leurs résultats ininterprétables pour évaluer l'activité du FVIII ou détecter des inhibiteurs anti-FVIII.

Les dosages chromogéniques ou immunologiques de l'activité du FVIII utilisant des facteurs de coagulation d'origine humaine réagissent avec emicizumab, et peuvent surestimer le potentiel hémostatique du médicament. En revanche, les dosages utilisant un réactif d'origine bovine sont insensibles à emicizumab et peuvent être utilisés pour surveiller l'activité du FVIII endogène ou perfusé, ou pour titrer les inhibiteurs anti-FVIII.

En raison de la demi-vie prolongée d'emicizumab, les tests de coagulation peuvent être perturbés jusqu'à six mois après la dernière dose reçue de médicament (43,50).

Tableau XII : Tests biologiques modifiés et non modifiés par emicizumab (50)

Tests dont les résultats sont <b>modifiés</b> par emicizumab	Tests dont les résultats <b>ne sont pas modifiés</b> par emicizumab
<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Temps de céphaline activée</li> <li>➤ Recherche et titrage de l'inhibiteur anti-FVIII par la méthode Bethesda (dosage chronométrique)</li> <li>➤ Dosages chronométriques des facteurs de coagulation en un temps basé sur le TCA</li> <li>➤ Résistance à la protéine C activé basée sur le TCA</li> <li>➤ Temps de coagulation activé</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Recherche et titrage de l'inhibiteur anti-FVIII par la méthode de Bethesda chromogénique utilisant un réactif d'origine bovine</li> <li>➤ Temps de thrombine (TT)</li> <li>➤ Dosages chronométriques des facteurs de coagulation en un temps basé sur le taux de prothrombine</li> <li>➤ Dosages chromogéniques d'un seul facteur, autre que le FVIII</li> <li>➤ Dosages immunologiques</li> <li>➤ Analyse moléculaire des facteurs de coagulation</li> </ul>

## 11.Effets indésirables

Les effets indésirables les plus graves mis en évidence lors des études cliniques et de la pharmacovigilance sont le risque de microangiopathie thrombotique et d'évènement thrombotique en particulier lors de l'administration concomitante d'un concentré de complexe prothrombinique activé (FEIBA®). Ainsi le traitement par des agents by-passants doit être arrêté la veille de l'instauration d'HEMLIBRA®. Les effets indésirables les plus fréquents, c'est-à-dire ceux rapportés chez au moins 10% de patients ayant reçu emicizumab, sont des réactions au point d'injection, des arthralgies et des céphalées (43).

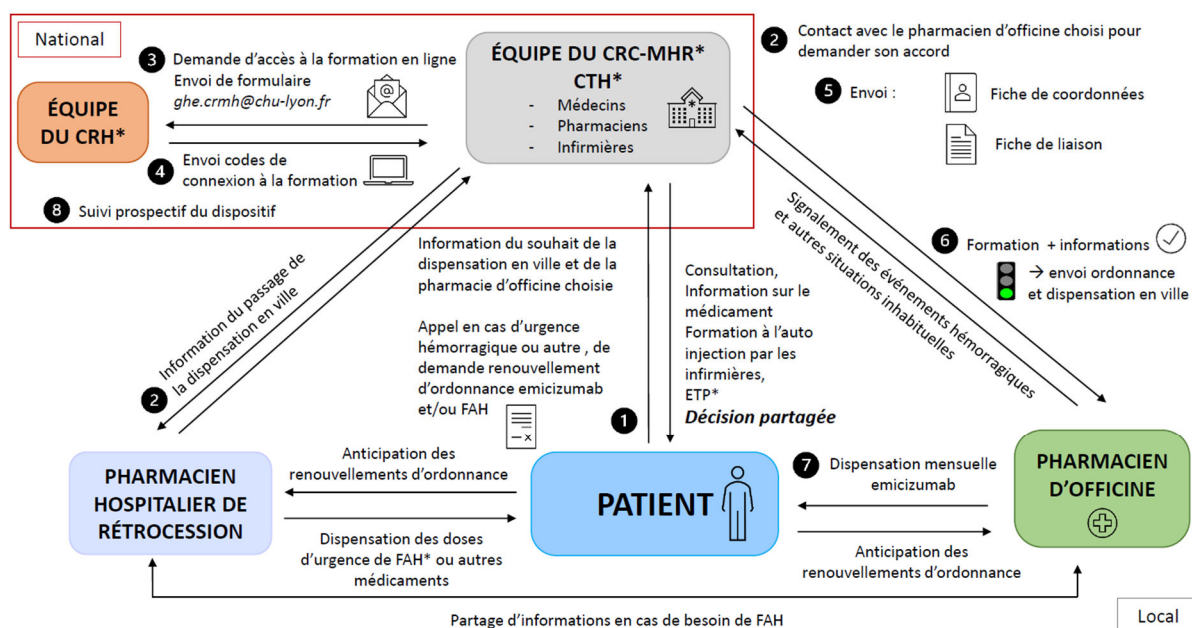
## 12. Le double circuit de dispensation

En 2018, le médicament HEMLIBRA® obtient son AMM en Europe, via la procédure accélérée réservée aux médicaments présentant un intérêt majeur en termes de santé publique, dans la prévention des accidents hémorragiques chez les patients hémophiles A présentant des inhibiteurs du FVIII.

Initialement en France, HEMLIBRA® n'était disponible que par le circuit dérogatoire de la rétrocession hospitalière. Il appartenait à la liste des médicaments rétrocédables de l'ANSM, comme tous les médicaments anti-hémophiliques, en raison des spécificités de ces traitements (médicaments dérivés du sang, sécurité d'approvisionnement, nécessité d'effectuer un suivi de la prescription ou de la délivrance, peu de patients concernés dans la population générale) (51). La rétrocession consiste en la dispensation par une pharmacie à usage intérieur de médicaments à des patients non hospitalisés. C'est une activité dérogatoire soumise à une autorisation délivrée par l'ARS (52).

Après un avis favorable de la HAS et du Ministère de la santé, le 15 juin 2021, HEMLIBRA® est inscrit sur la liste de remboursements aux assurés sociaux. Il devient disponible en pharmacie d'officine, tout en étant maintenu sur la liste de rétrocession, créant ainsi un double circuit de dispensation ville-hôpital (53).

Dans le but de sécuriser le circuit de dispensation en pharmacie d'officine, cette mise en place a été coordonnée par le Centre de Référence Hémophilie (*Figure 5*). Le patient est libre dans son choix quant au lieu de dispensation de son médicament. Dans le cas où il choisit la dispensation en ville, le patient fournit les coordonnées du pharmacien de la pharmacie d'officine choisie au CRC-MHR. L'équipe du CRC-MHR fait parvenir au pharmacien d'officine la fiche de coordonnées des intervenants et la fiche de liaison, ainsi que les prescriptions d'emicizumab. Elle lui donne également accès à la formation HEMOPHAR PLUS.



\* CRH : Centre de Référence Hémophilie et autres déficits constitutionnels en protéines de la coagulation  
CRC-MHR : Centre de Ressources et de Compétences – Maladies Hémorragiques Rares  
CTH : Centre de Traitement de l'Hémophilie  
ETP : Éducation Thérapeutique du Patient / FAH : Facteurs Anti-Hémophiliques

30/08/2023 Version 2  
Mise en forme : M CABON, M PAPUS  
Rédaction : V CHAMOUARD Validation : Y DARGAUD

Figure 5 : Schéma de coordination entre les intervenants dans le cadre de la dispensation d'emicizumab en pharmacie d'officine (56)

## 12.1. Fiche de coordonnées des intervenants

La fiche de coordonnées des intervenants (*annexe 1*) est envoyée par le CRC-MHR au pharmacien d'officine choisi par le patient. Cet outil assure le lien entre le pharmacien d'officine et les professionnels de santé hospitaliers. Elle renseigne les coordonnées du patient, les coordonnées du CRC-MHR où est suivi le patient, les coordonnées du médecin, du pharmacien et de l'infirmière coordinatrice, les coordonnées de la pharmacie hospitalière de rétrocession et les coordonnées de la pharmacie d'officine. Elle permet ainsi de fournir au pharmacien d'officine les informations nécessaires pour réorienter le patient, notamment en cas d'événement hémorragique grave nécessitant l'utilisation des doses d'urgence de FVIII ou d'agents by-passants

## 12.2.Fiche de liaison

La fiche de liaison (*annexe 2*) est un outil qui assure également le lien entre le pharmacien d'officine et l'hôpital. Elle contient l'identification du patient, le traitement par emicizumab détaillé en indiquant quels flacons et kits sont à commander et à délivrer au patient notamment à l'aide de leur code CIP. De plus, cette fiche renseigne l'identifiant et le code d'accès à la formation HEMOPHAR PLUS.

## 13.Formation des pharmaciens d'officine à la dispensation d'HEMLIBRA®.

Afin de garantir la qualité et la sécurité de la mise en place de la dispensation d'HEMLIBRA® en pharmacie d'officine, deux formations sont proposées aux pharmaciens d'officine.

### 13.1.Formation ROCHE

La formation proposée par le laboratoire ROCHE est une formation téléphonique validée par l'ANSM. Elle est axée sur le bon usage du médicament en détaillant l'utilisation du kit HEMLIBRA®, les modalités de conservation et d'approvisionnement du médicament.

### 13.2.Formation HEMOPHAR PLUS

La formation HEMOPHAR PLUS est issue d'un travail collaboratif entre les membres du CRH, de la Plateforme d'Echange et de Recherche sur les Médicaments Dérivés du Sang et leurs analogues recombinants (PERMEDES), de la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC) et des pharmaciens d'officine ayant participé à la validation de cette dernière. Cette formation se présente sous la forme d'un e-learning composé de 5 modules (*Tableau XIII*). Ce format a été évalué comme le meilleur moyen pour former les pharmaciens d'officine. Cette formation a pour objectif d'apporter au pharmacien d'officine des éléments clés à la dispensation d'emicizumab. Elle aborde à travers différents modules l'hémophilie et sa prise en charge thérapeutique, l'organisation des soins afin de mieux appréhender les liens entre les professionnels de santé. Elle se termine par une mise en situation concrète à l'officine qui permet de mettre en pratique les compétences acquises (54,55). Dans le but de mettre en place une évaluation formative, chaque module est précédé et suivi d'un quizz.

Tableau XIII : Détails de la formation HEMOPHAR PLUS (55)

<p><b><u>Module 1 :</u></b> <b>Présentation de l'hémophilie</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Définitions, caractéristiques</li> <li>• Manifestations cliniques</li> <li>• Biologie essentielle</li> <li>• Impact sur la vie</li> </ul>
<p><b><u>Module 2 :</u></b> <b>Prise en charge thérapeutique de l'hémophilie</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stratégies thérapeutiques (ALD / Prophylaxie / ITI)</li> <li>• Traitements substitutifs (FVIII / FIX)</li> <li>• Traitements non substitutifs (emicizumab / anti TFPI / anti RNA / TG)</li> <li>• Autres traitements hémostatiques annexes (desmopressine / Acide Tranexamique)</li> </ul>
<p><b><u>Module 3 :</u></b> <b>emicizumab (HEMLIBRA®)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• emicizumab (HEMLIBRA®)</li> </ul>
<p><b><u>Module 4 :</u></b> <b>Organisation des soins</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Généralités</li> <li>• Territoires et missions</li> <li>• Parcours patient type</li> </ul>
<p><b><u>Module 5 :</u></b> <b>Mise en pratique d'une dispensation d'emicizumab en officine</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Savoir informer le patient et ses aidants</li> <li>• Savoir conseiller le patient et ses aidants</li> <li>• Savoir orienter le patient et transmettre des informations au CRC-MHR</li> <li>• Cas clinique</li> </ul>

A l'issue de la participation à la formation et de la validation de tous les modules, le pharmacien d'officine reçoit un certificat attestant du suivi de cette dernière (*Figure 6*). Une copie de ce certificat est envoyée automatiquement au CRC MHR dans lequel est suivi le patient. Cet envoi permet aux membres du CRC MHR de s'assurer que le pharmacien d'officine a bien obtenu toutes les informations nécessaires pour assurer la qualité et la sécurité de la dispensation.





Figure 6 : Certificat de formation HEMOPHAR PLUS

La formation HEMOPHAR PLUS est la deuxième version de la formation. Elle a été mise à disposition des pharmaciens à la suite de l'étude PASO DOBLE DEMI, qui a permis d'évaluer la participation des pharmaciens d'officine à la formation et leur satisfaction vis-à-vis de celle-ci.

## D. Maillage pharmaceutique en France

### 1. Maillage territorial des pharmacies à usage intérieur

D'après la démographie des pharmaciens publiée par l'Ordre National des pharmaciens, au 1er janvier 2024, 2 188 pharmacies à usage intérieur (PUI) sont réparties sur le territoire français (56). La densité nationale des PUI est en moyenne de 3,32 PUI pour 100 000 habitants (Figure7).

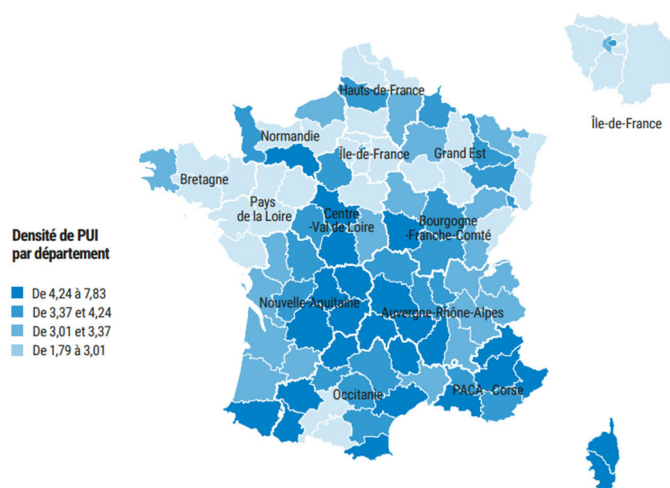


Figure 7 : Densité des pharmacies à usage intérieur en France métropolitaine pour 100 000 habitants par département (56)

En Auvergne-Rhône-Alpes, sur les 304 PUI, seulement 94 disposent d'une autorisation de rétrocession, comme le montre la Figure 8 (57). Dans le cadre de la prise en charge de l'hémophilie, parmi ces 94 PUI toutes ne dispensent pas des facteurs anti-hémophiliques. En effet, une étude publiée en 2022 indique que 42 PUI sur les 98 autorisées à l'époque dispensaient des facteurs anti-hémophiliques soit 43%.(58) En estimant que ce pourcentage n'a pas évolué, aujourd'hui 40 PUI dispenseraient des facteurs anti-hémophiliques en Auvergne-Rhône-Alpes.

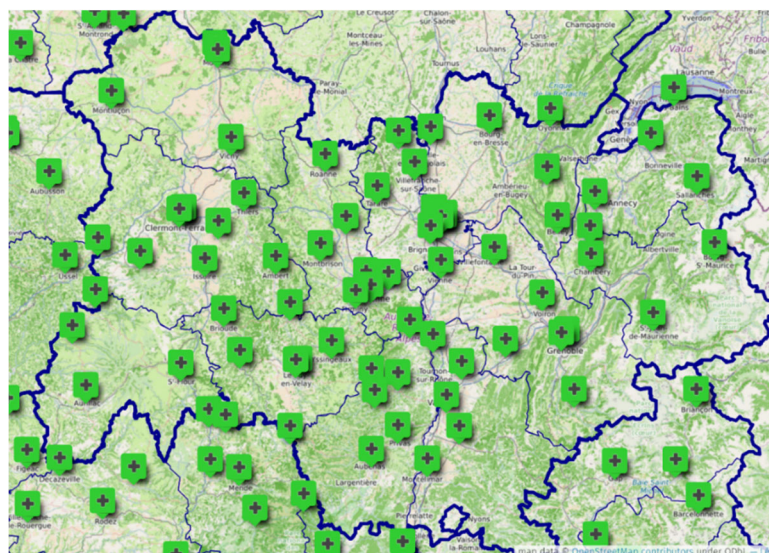
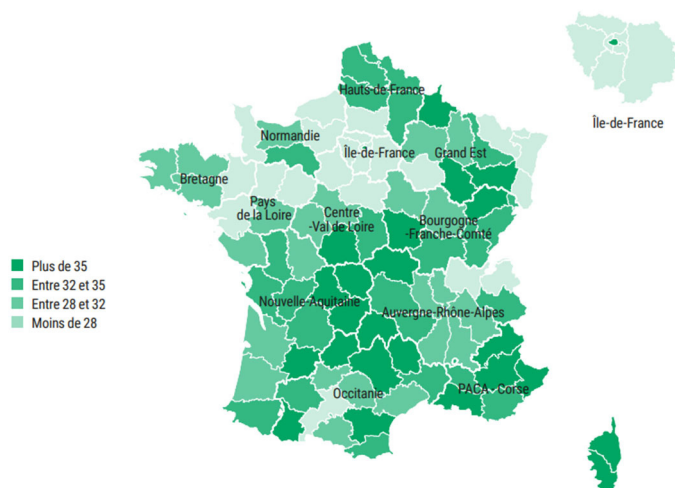


Figure 8 : Cartographie des pharmacies à usage intérieur autorisées à la rétrocession en Auvergne-Rhône-Alpes

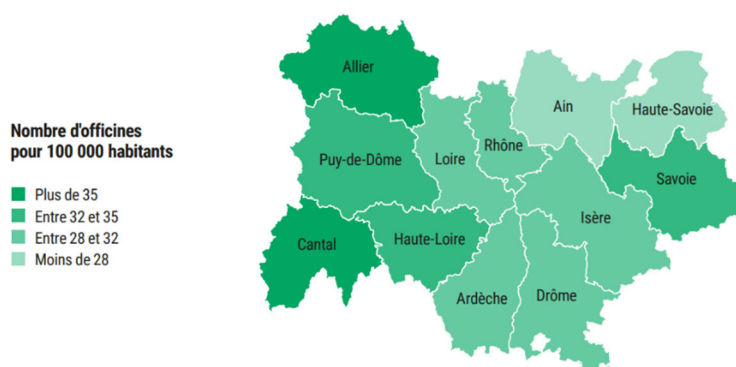
## 2. Maillage territorial des pharmacies d'officine

Au 1<sup>er</sup> janvier 2024, la France métropolitaine compte 19 887 pharmacies d'officine réparties sur l'ensemble du territoire contre 20 142 en 2022. En moyenne, la France métropolitaine dispose de 30 pharmacies d'officine pour 100 000 habitants (*Figure 9*) (56).



*Figure 9 : Densité de pharmacies d'officines en France métropolitaine pour 100 000 habitants par département*

Avec 12 % des officines, la région Auvergne-Rhône-Alpes se positionne comme la deuxième région la mieux dotée en pharmacies, après l'Île-de-France. Elle compte en moyenne 29 officines pour 100 000 habitants (*Figure 10*) (56).



*Figure 10 : Nombre de pharmacies d'officine pour 100 000 habitants en Auvergne-Rhône-Alpes*

La différence entre la densité de pharmacies d'officine et la densité de pharmacies hospitalières a été démontrée lors de l'étude PASO DOBLE DEMI, évaluant l'amélioration de l'accès aux soins dans le cadre de la mise en place du double circuit de dispensation d'emicizumab (59). Cette étude a mis en évidence que la densité des pharmacies d'officine est nettement plus importante que celle des pharmacies hospitalières qui sont principalement situées dans les Centres Hospitaliers Universitaires. (Figure 11)

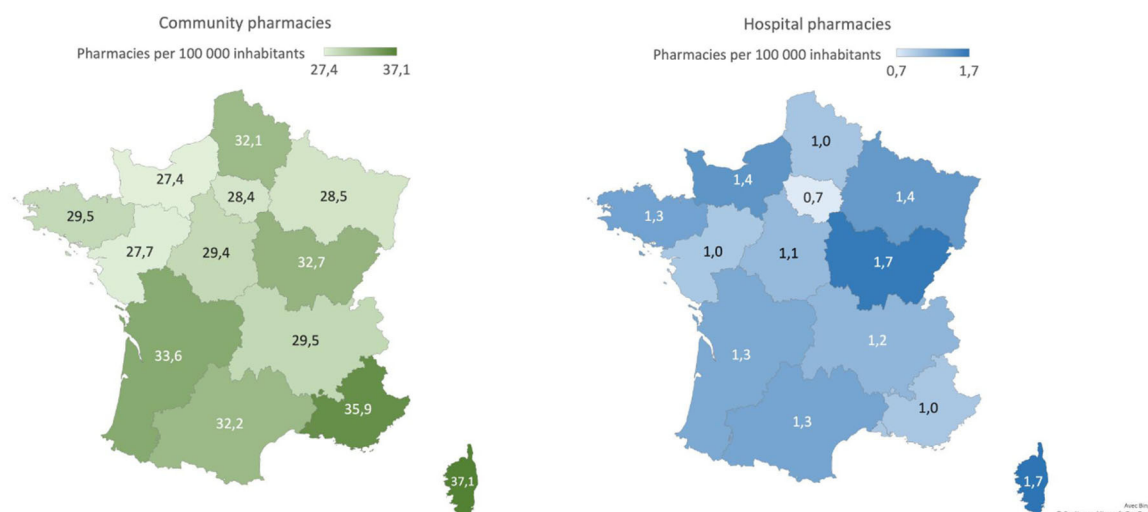


Figure 11 : Carte représentant le nombre de pharmacies d'officine pour 100 000 habitants par région et le nombre de pharmacies hospitalières pour 100 000 habitants par région d'après l'étude PASO DOBLE DEMI (59)

En ce qui concerne la répartition des pharmacies d'officine selon la taille de la commune et notamment le nombre d'habitants, plus d'un tiers des pharmacies sont situées dans des communes de moins de 5 000 habitants, offrant ainsi une couverture de soin de proximité géographique significative. Les communes de plus de 50 000 habitants regroupent 24% des officines (Figure 12). Enfin, selon l'Ordre National des pharmaciens, en 2022, pour l'ensemble des communes française, la distance moyenne de la pharmacie la plus proche est de 3,8 kilomètres (60).

Taille de la commune en nombre d'habitants	Nombre de communes	Nombre d'officines	% d'officines
< 2 000	29 362	3 620	18 %
2 000 à 5 000	3 273	3 455	17 %
5 000 à 30 000	1 917	6 246	31 %
30 000 à 50 000	159	1 705	9 %
50 000 à 100 000	99	1 527	8 %
100 000 à 200 000	39	1 251	6 %
> 200 000	9	2 083	10 %
<b>TOTAL</b>	<b>34 858</b>	<b>19 887</b>	<b>100 %</b>

Figure 12 : Répartition des pharmacies d'officines selon la taille de la commune (59)

### 3. Grille communale de densité

La grille communale de densité selon l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE), classe les communes en fonction de leur population et de sa répartition sur le territoire. Plus les habitants sont nombreux et concentrés, plus la commune est considérée comme dense (61). Initialement, cette grille était organisée en trois niveaux, distinguant trois types de communes :

- Les communes densément peuplées,
- Les communes de densité intermédiaire,
- Les communes rurales.

Dans le cadre de travaux internationaux et dans un souci d'harmonisation à l'échelle européenne, en 2021, Eurostat élabore une grille de densité à sept niveaux, issue d'une subdivision de la classification en trois catégories (*Tableau XIV*). Cette nouvelle grille vise à représenter un continuum urbain-rural de manière harmonisée, en évitant une classification binaire (urbain et rural). La classification en détail commune par commune est disponible en ligne sur le site de l'Observatoire des territoires (62). Un aperçu de cette grille en région Auvergne-Rhône-Alpes est représenté par la *Figure 13*.



Tableau XIV : Description de la grille communale de densité à 7 niveaux selon l'INSEE (61)

Grille à 3 catégories	Grille à 7 niveaux			
	Niveau		Densité de population (habitants / km <sup>2</sup> )	Nombre total d'habitants
Communes densément peuplées	Niveau 1	Grands centres urbains	> 1500	≥ 50 000
Communes de densité intermédiaire	Niveau 2	Centres urbains intermédiaires	> 1500	5 000 - 50 000
	Niveau 3	Ceintures urbaines	> 300	≥ 5 000
	Niveau 4	Petites villes	Situé à moins de 2 km d'un niveau 1 ou 2	
			> 300	≥ 5 000
			Situé à plus de 2 km d'un niveau 1 ou 2	
Communes rurales	Niveau 5	Bourgs ruraux	> 300	500 - 4 999
	Niveau 6	Rural à habitat dispersé	50 à 300	Non appliqué
	Niveau 7	Rural à habitat très dispersé	< 50	Non appliqué

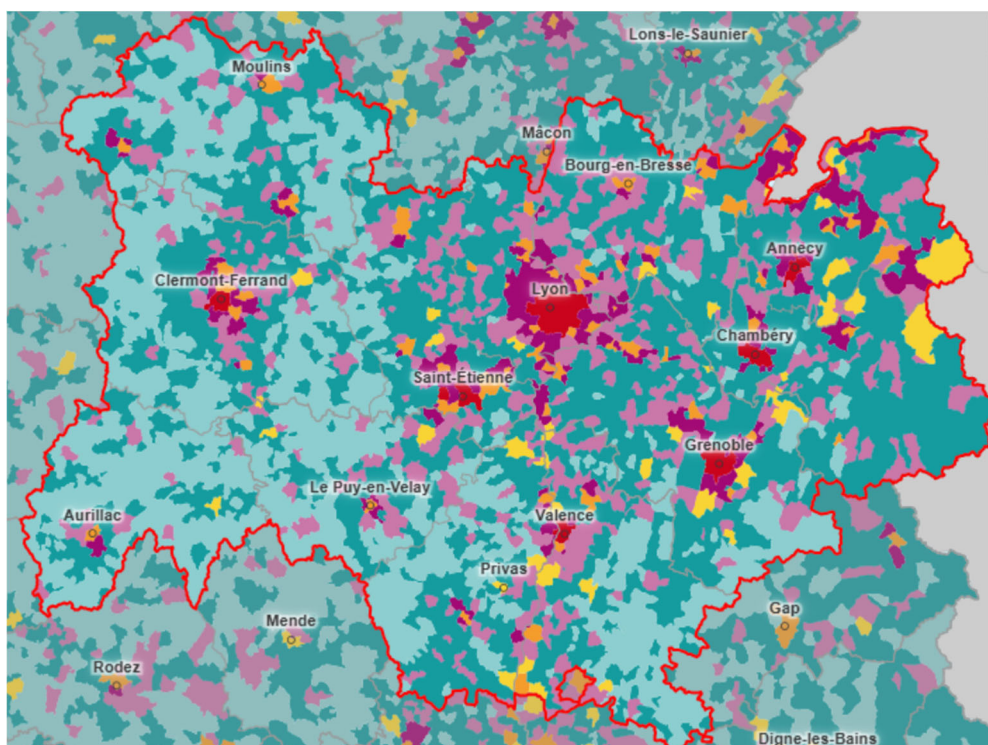


Figure 13 : Carte de la grille de densité communale en région Auvergne-Rhône-Alpes, d'après l'Observatoire des territoires.

## E. L'accès aux médicaments

Selon l'Organisation mondiale de la santé, l'accès aux médicaments est « un élément fondamental de la pleine réalisation du droit à la santé » (63). Cet accès aux médicaments est lié au principe d'égalité d'accès aux soins. C'est l'un des trois principes fondateurs de l'Assurance Maladie et la première de ses missions : renforcer, dans chaque territoire, l'accès aux droits et le recours aux soins pour l'ensemble de ses assurés (64).

### 1. La notion d'accès aux soins

La notion d'accès aux soins est très étudiée dans la littérature. En 1981 les travaux de Penchansky et Thomas théorisent cette notion. Ils identifient cinq dimensions indépendantes de l'accès aux soins (65). L'aspect spatial de l'accès aux soins est représenté par

- **la disponibilité** (*availability*) : quantité et localisation des points d'offres de soins par rapport aux besoins du patient,
- **l'accessibilité physique** (*accessibility*) : capacité de déplacement entre la localisation du patient et les points d'offre de soins.

L'aspect non spatial, quant à lui, est représenté par :

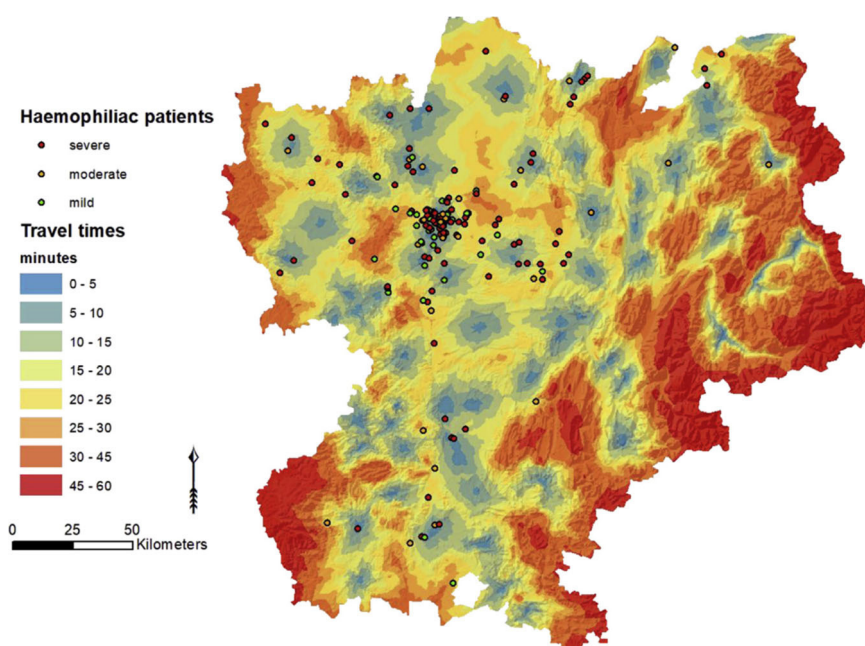
- **l'acceptabilité** (*acceptability*) : adéquation entre les caractéristiques sociales et culturelles du patient et la santé, le système de santé, les professionnels de santé et les structures de soins,
- **l'abordabilité** (*affordability*) : ressource financière du patient, relation entre le prix des prestations et ce que le patient est prêt à payer pour ces prestations,
- **la commodité** (*accommodation*) : capacité du système de soin à s'adapter aux besoins des patients en terme d'horaire d'ouverture, d'accueil sans rendez-vous, délai d'attente et la capacité du patient à s'adapter à cette offre (66,67).

## 2. L'accès aux soins des patients hémophiles en Rhône-Alpes

En 2016, l'accès aux soins des patients hémophiles en Rhône-Alpes est étudié. Parmi les cinq dimensions définies précédemment, seule l'accessibilité est prise en compte. Elle est calculée à partir des temps de trajet routier entre le domicile du patient et la pharmacie hospitalière. A cette période les traitements sont uniquement disponibles en rétrocession.

Les résultats de cette étude montrent que la majorité des patients résident près de Lyon et qu'une pharmacie hospitalière est disponible en moins de 30 minutes via le trafic routier (*Figure 14*). Les patients hémophiles sévères résident plus près des PUI ayant des stocks d'urgence en facteurs de coagulation en comparaison avec le lieu de résidence des hémophiles mineurs et sévères. Enfin, les résultats montrent que 50% des patients ne se rendent pas dans la pharmacie hospitalière la plus proche.

On relèvera que cette étude ne prend pas en compte la perception des patients. C'est uniquement l'accessibilité potentielle qui est calculée (68).



*Figure 14 : Accessibilité spatiale en termes de temps d'accès aux concentrés de facteurs de coagulation dans la région Rhône-Alpes, représentée sous forme d'isochrones.*



### 3. L'accès aux soins perçu par les patients en Auvergne-Rhône-Alpes, l'étude PHAREO : Prophylaxie et traitement à la demande des personnes atteintes d'Hémophilie et autres déficits de la coagulation : Accessibilité Ressentie et Observée.

A la suite de l'étude précédente et afin de considérer la perception des patients concernant l'accessibilité des traitements le CRH lance l'étude PHAREO en 2020 en Auvergne-Rhône-Alpes (AURA). Il s'agit de la première étude en France sur la perception des patients concernant l'accès à leur traitement. Une deuxième dimension de l'accès aux soins est abordée : la commodité, en interrogeant les patients sur leur satisfaction vis-à-vis de l'organisation de la dispensation au sein de la pharmacie hospitalière. Les répondants sont les patients ou les proches lorsque le patient est mineur. De plus, 91 % des patients de la population sont atteints d'hémophilie A ou B.

L'accessibilité spatiale a été étudiée et a permis de repartir la population de répondants en fonction de leur lieu de résidence (*Figure 15*) :

- zone urbaine : 27,3% des répondants
- zone péri-urbaine : 55,3% des répondants
- zone rurale : 17,4% des répondants

L'accessibilité observée a été calculée à partir des temps de trajet routier entre la pharmacie hospitalière et le domicile ou le lieu de travail du patient. L'étude montre que 85% des répondants utilisent leur voiture pour se rendre à la pharmacie hospitalière, et 12,4% les transport en commun. Elle révèle que le temps de trajet moyen pour les répondants résidant en zone urbaine était plus court (17 minutes [9 ; 25]) que celui de ceux habitant en zone rurale (30 minutes [19 ; 35]).

Les résultats soulignent que l'accessibilité au traitement perçue par les patients et leurs proches était satisfaisante. Cependant, 39,1% des répondants ont estimé que leur temps de trajet auto-évalué était supérieur à leur temps de trajet acceptable pour atteindre la pharmacie hospitalière. La comparaison des temps de trajet calculés et autoévalués montre que le temps de trajet déclaré par le patient est en général supérieur au temps de trajet calculé. Reflétant les conditions réelles de trajet selon les moments de la journée, et la charge mentale que la dispensation représente. L'un des critères de choix de la pharmacie

hospitalière est la proximité du domicile ou du lieu de travail et plus de 80% des patients ou proches indiquent que la disponibilité de leurs médicaments dans une pharmacie d'officine améliorerait l'accès au traitement.

Concernant l'organisation de la pharmacie hospitalière à savoir la confidentialité, le temps d'attente, les horaires d'ouverture, l'ergonomie et l'aménagement, les répondants sont très satisfaits ou plutôt satisfaits dans 90% des cas quel que soit le critère. Certains critères d'insatisfaction ont été identifiés comme les conditions de circulation jusqu'à la pharmacie hospitalière et le stationnement pour les patients se déplaçant en voiture.

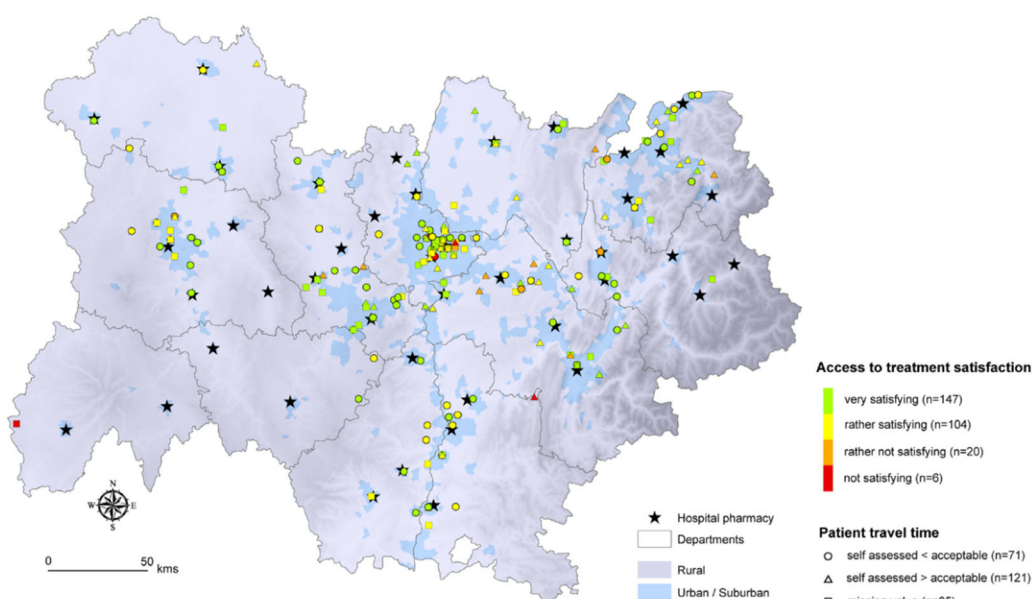


Figure 15 : Distribution spatiale des patients dans la région AURA en fonction du temps de trajet acceptable et des niveaux globaux de satisfaction concernant les critères de choix pour accéder à la pharmacie hospitalière, d'après l'étude PHAREO.

L'étude PHAREO souligne que le temps d'accès n'est pas la seule variable à considérer lorsqu'on mesure la satisfaction quant à l'accès au traitement. Cette étude émet l'idée que le rôle du pharmacien d'officine pourrait être développé afin d'améliorer l'accès au traitement et réduire la charge des patients et de leurs proches. En effet, une forte proportion de répondants et de pharmaciens hospitaliers sont favorables à cette évolution du circuit de dispensation des médicaments, en indiquant que la grande densité territoriale des pharmacies d'officine permettrait de réduire les temps de trajet grâce à une dispensation aussi près que possible du lieu de vie du patient (58).

#### 4. Une étude nationale : PASO DOBLE DEMI - Evaluation de l'évolution du Parcours de Soins du patient dans le contexte de la mise en place du DOuBLE circuit de Dispensation d'EMicizumab

Dans le prolongement des deux études décrites précédemment, l'étude PASO DOBLE DEMI a débuté en 2022, près d'un an après la mise en place du double circuit de dispensation d'emicizumab. Cette étude nationale se divise en deux sous études : EVAFOR (EVALuation des FORMations suivies par les pharmaciens pour la dispensation d'emicizumab en pharmacie d'officine) et EVAPAT (EVALuation de la satisfaction des PATients pour la dispensation d'emicizumab).

Les objectifs de la sous étude EVAFOR sont d'évaluer l'impact des formations sur la pratique professionnelle à trois mois, de mesurer l'impact des formations sur la relation avec le patient, d'évaluer le niveau d'acquisition de la formation HEMOPHAR et d'évaluer et comparer la satisfaction des pharmaciens d'officine vis-à-vis de la formation. Pour atteindre ces objectifs trois niveaux d'analyse ont été déployés. Le niveau « réaction », qui vise à évaluer le retour immédiat des pharmaciens après avoir terminé la formation, le niveau « apprentissage », dont le but est de mesurer les connaissances acquises lors de la formation et le niveau « comportement », afin d'évaluer la pratique professionnelle des pharmaciens d'officine au moins trois mois après la première dispensation d'emicizumab.

Les objectifs de la sous étude EVAPAT sont d'évaluer l'amélioration des conditions d'accès au médicament dans le cadre de la dispensation d'emicizumab en pharmacie d'officine, de comparer la satisfaction des patients selon le mode de dispensation choisi (ville ou hôpital) et d'identifier des axes d'amélioration en termes de formation des pharmaciens. L'accès au médicament a été étudié à partir de quatre dimensions.

Concernant la sous étude EVAFOR, le taux de participation pour le niveau « comportement » a été de 36% à l'échelle nationale et de 63% en Auvergne-Rhône-Alpes (54). Les résultats montrent que la majorité des pharmaciens d'officine (76 %) sont des titulaires (69). Dans la majorité des cas (90,9%), les pharmaciens dispensent emicizumab à un seul patient hémophile A. 89,6% des pharmaciens n'ont pas signalé de discontinuité de parcours de soin lors du passage de la dispensation ville. Le délai de livraison du médicament était de 24h pour 80,5% des pharmaciens. Près de 76 % des patients anticipent le renouvellement de leur traitement. Comme présenté dans la *Figure 16*, le conseil le plus souvent donné par le pharmacien lors de

la dispensation d'emicizumab est l'importance de l'adhésion médicamenteuse (54). Le mode d'action et le rappel du possible recours aux doses d'urgences en FVIII sont les notions qui sont les moins abordées avec le patient ou son aidant. Il n'a pas été possible de savoir quelle formation – formation du laboratoire ou formation HEMOPHAR – a été la plus suivie par les pharmaciens d'officine. Cette sous étude EVAFOR a permis d'identifier des pistes d'amélioration de la formation HEMOPHAR, et la création de la nouvelle version de la formation : HEMOPHAR PLUS.

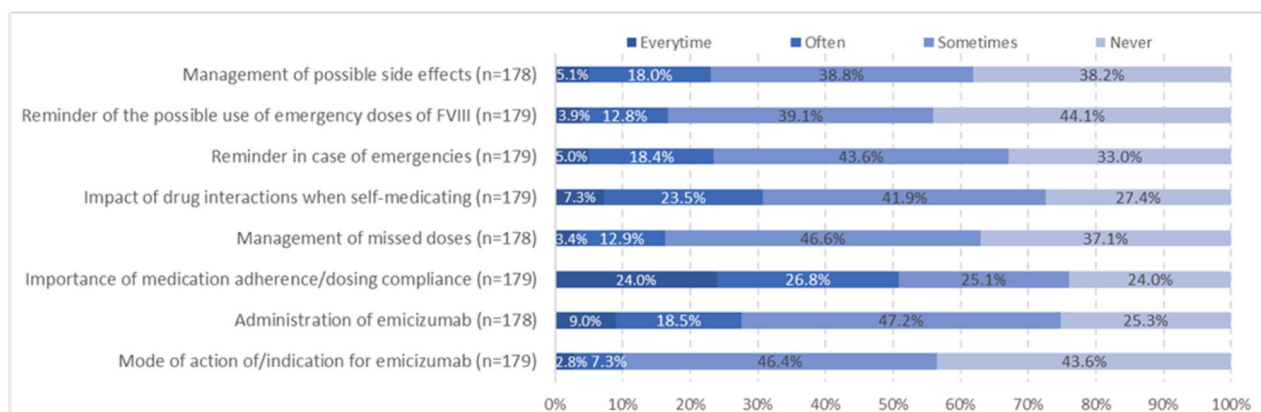


Figure 16 : Résultat de l'étude EVAFOR : « Distribution de la fréquence des conseils fournis par les pharmaciens d'officine aux patients ou à leurs soignants, proches ou représentants légaux lors de la dispensation d'emicizumab »

La sous étude EVAPAT a montré que l'accès au traitement s'est amélioré avec l'arrivée d'emicizumab en pharmacie d'officine entraînant une réduction du temps de trajet de plus de 15 minutes pour la majorité des patients (59). Cette amélioration d'accès a permis d'augmenter la satisfaction des patients et une réduction de la charge liée à la maladie, grâce à une densité des pharmacies d'officine supérieure à celle des pharmacies hospitalières (59). La proximité du domicile est la première raison qui motive à la dispensation en pharmacie d'officine. Cette dispensation repose également en partie sur la relation préexistante avec le pharmacien d'officine, les horaires d'ouverture étendus et le temps d'attente significativement plus court. Le double circuit de dispensation est sécurisé et répond aux attentes des patients (70).

## F. Enquête : Retour d'expérience sur la dispensation d'emicizumab (HEMLIBRA®) en pharmacie d'officine de la population caennaise

L'étude qui fait l'objet de cette thèse résulte d'un travail collaboratif avec Zoé Marre, étudiante en pharmacie à la faculté de Caen Normandie, encadrée par le docteur Benjamin Gillet (Médecin – Praticien Hospitalier au CRC-MHR de Caen) (71). Il s'agit d'une étude ancillaire à l'étude PASO DOBLE DEMI, visant à évaluer, à distance de la mise en place du double circuit de dispensation d'emicizumab et sur deux territoire géographiques différents, les pratiques de dispensation des pharmaciens d'officine. Les mêmes questionnaires ont été utilisés afin de permettre des comparaisons entre Caen et Lyon. Ce chapitre présente les principaux résultats issus de la population caennaise.

Parmi les 51 pharmacies d'officine référencées auprès du CRC-MHR de Caen incluses dans l'étude, 20 pharmaciens ont participé, représentant un taux de participation de 39 %.

Dans la majorité des cas (90 %), soit 18 pharmaciens ont suivi une formation pour la dispensation d'emicizumab. La totalité des pharmaciens ont jugé cette formation comme utile voire très utile. La formation proposée par le CRH a été suivie par 90 % des pharmaciens (*Figure 17*). Ce pourcentage est réparti entre 70 % pour HEMOPHAR et 20 % pour HEMOPHAR PLUS. Enfin, 10 % des pharmaciens ont suivi la formation proposée par le laboratoire Roche-Chugai.

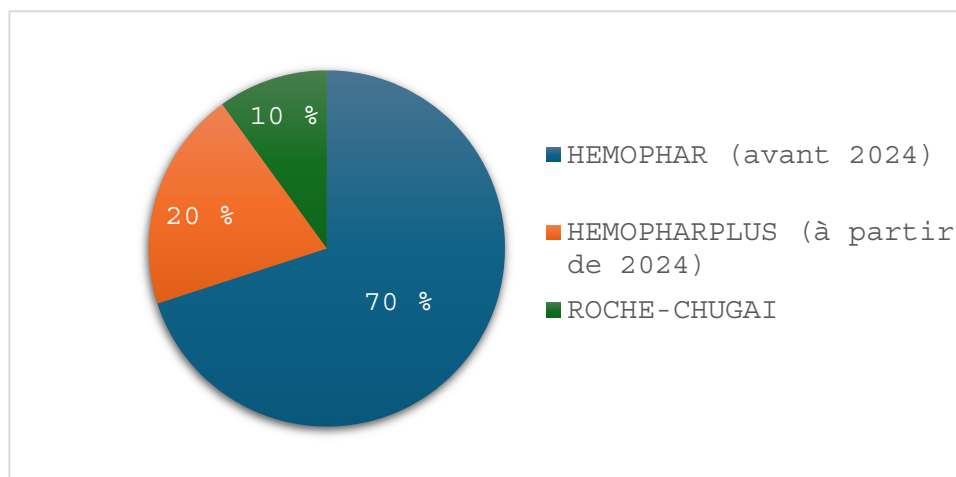


Figure 17 : Répartition des formations suivies par les pharmaciens d'officine dans la population caennaise

Comme le montre la *Figure 18*, les notions les plus souvent abordées avec le patient ou son aidant lors de la dispensation sont :

- L'importance de l'adhésion médicamenteuse et du respect des posologies,
- L'impact des interactions médicamenteuses, en cas d'automédication,
- Le rappel de la conduite à tenir en cas de survenue d'urgences hémorragiques.

Et les notions les moins abordées lors de la dispensation sont :

- Le mode d'action / l'indication d'emicizumab,
- Le rappel du possible recours aux doses d'urgence en FVIII ou agent by55-passant,
- La gestion en cas d'oubli de prise.

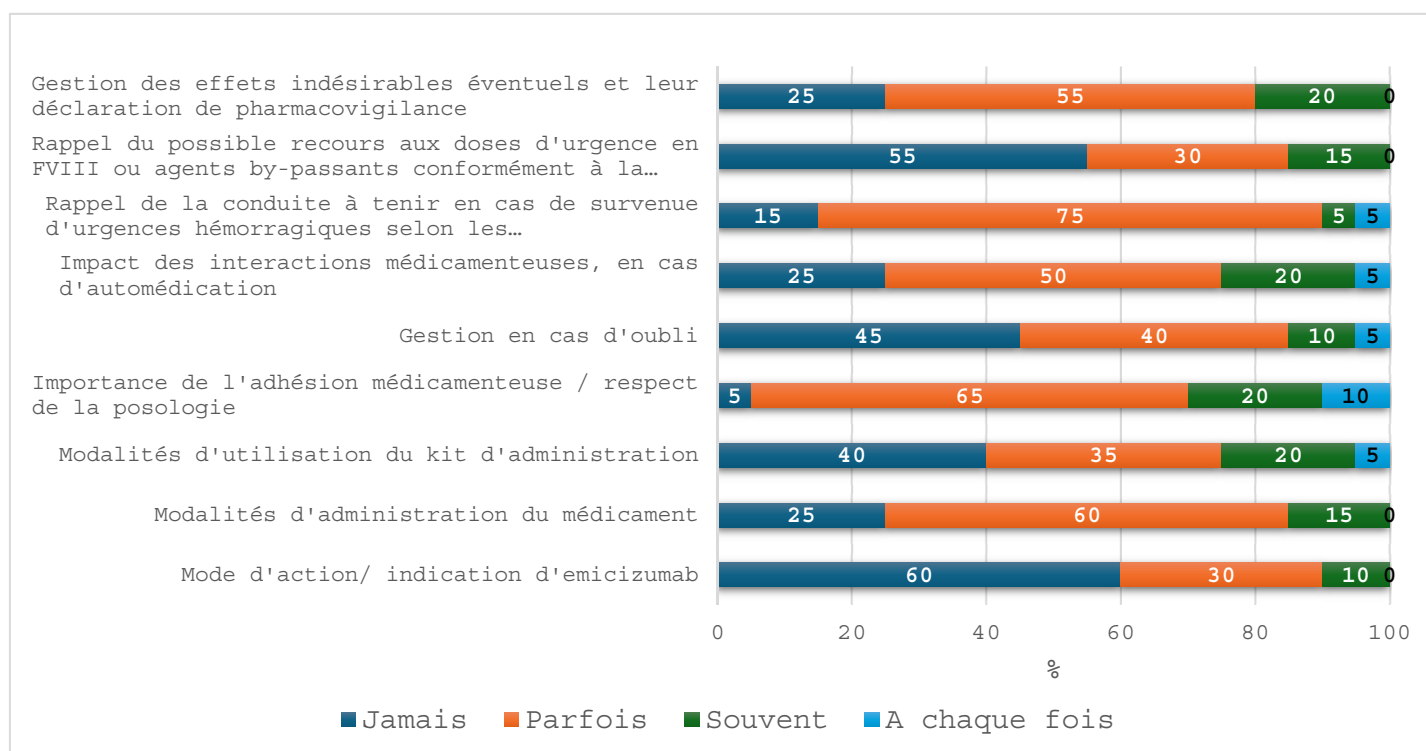


Figure 18 : Répartition des notions évoquées lors de la dispensation d'emicizumab dans la population caennaise

L'étape de commande d'emicizumab est réalisée par le pharmacien en majorité (55%). C'est le préparateur en pharmacie qui est impliqué dans l'étape de réception de la commande du médicament (95%). Concernant la dispensation, elle est réservée dans la majorité des cas au pharmacien d'officine (Figure 19).

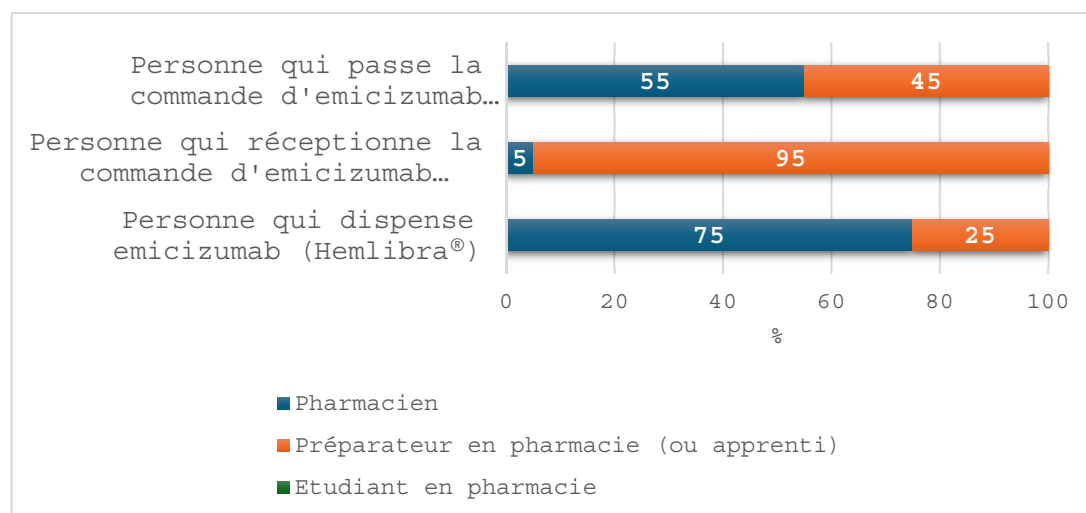


Figure 19 : Implication de l'équipe officinale dans le circuit d'emicizumab dans la population caennaise

La majorité des prescriptions ont une durée de validé de six mois. Concernant le délai d'approvisionnement, 85 % des pharmacies d'officine sont approvisionnées en moins de 24 heures.

Enfin, la totalité des pharmaciens sont prêts à dispenser d'autres traitements dans la prise en charge de l'hémophilie. Il en est de même concernant la dispensation de traitements dans la prise en charge d'autres maladies rares.

## G. Bilan de l'implantation des dispensations d'emicizumab (HEMLIBRA®) en pharmacie d'officine, évaluation de la cohorte lyonnaise en 2024

### 1. Présentation de l'étude

Cette étude se déroule à la suite de l'étude nationale PASO DOBLE DEMI et à distance de la mise en place du double circuit de dispensation d'emicizumab (HEMLIBRA®) bien implanté depuis trois ans. Elle se positionne au niveau local, sur le territoire lyonnais. Cette position permet l'exhaustivité sur toutes les pharmacies qui dispensent emicizumab à un patient suivi au Centre de Référence Hémophilie de Lyon.

### 2. Aspects éthiques

Cette étude est une étude ancillaire à l'étude PASO DOBLE DEMI. Elle a bénéficié du même avis favorable du comité d'éthique des HCL délivré le 14 juin 2022 et de l'accord de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés, dans la continuité des travaux préalablement initiés.

### 3. Objectifs

L'objectif principal de l'étude est l'évaluation de la pratique de dispensation officinale d'emicizumab au sein des pharmacies dispensant ce médicament à un patient suivi au CRH de Lyon. Les objectifs secondaires sont le recueil d'un retour d'expérience sur cette dispensation, sur la formation des pharmaciens et leur relation avec le patient hémophile A ou son aidant et l'évaluation de l'implantation géographique de la dispensation d'emicizumab.

### 4. Matériel et méthode

#### 4.1. Population étudiée

La population étudiée est l'ensemble des pharmaciens d'officine (section A ou D de l'Ordre des pharmaciens) exerçant dans une pharmacie d'officine choisie par un patient hémophile A pour la dispensation d'emicizumab. Les critères d'inclusion sont donc tous les pharmaciens, adjoints ou titulaires, ayant demandé un code de connexion à la formation en ligne HEMOPHAR ou HEMOPHAR PLUS auprès du CRH de Lyon. Les préparateurs en pharmacie, apprentis et les étudiants en pharmacie ne sont pas éligibles.



#### 4.2. Collecte des données

Les données proviennent, tout d'abord, de la liste nominative des pharmaciens d'officine ayant demandés un accès à la formation en ligne HEMOPHAR ou HEMOPHAR PLUS auprès du CRH de Lyon. Cette liste contient l'identité de chaque pharmacien (nom, prénom), son statut officinal (adjoint ou titulaire), son numéro Répertoire Partagé des Professionnels de Santé (RPPS), son adresse e-mail et les coordonnées de la pharmacie où il travaille. Il est aussi mentionné la date d'envoi des codes de connexion et le CRC-MHR de rattachement du patient hémophile ayant choisi cette pharmacie, ici Lyon.

La collecte des données s'est également déroulée grâce à l'envoi d'un questionnaire en format électronique, via le logiciel d'enquêtes statistiques et de sondage LimeSurvey (version 6.5.7), mis à disposition par l'Université Lyon 1. Ce questionnaire est issu du questionnaire « *Comportement* » de l'étude PASO DOBLE DEMI (*annexe 3*). Une zone de texte libre a été ajoutée pour permettre aux pharmaciens d'exprimer leur avis sur certains points. Il a été envoyé à chaque pharmacien d'officine via son adresse e-mail, présente dans la liste du CRH de Lyon. Les réponses à ce questionnaire en ligne ont été recueillies du 22 juillet 2024 au 22 octobre 2024.

Enfin, les réponses au questionnaire mentionnant le numéro RPPS du pharmacien participant, ont permis d'exploiter des données issues de l'Ordre national des pharmaciens (le statut officinal, et la date de la première inscription au tableau de l'Ordre).

Le premier envoi du lien d'accès au questionnaire en ligne a eu lieu le 22 juillet 2024. Un rappel de participation a ensuite été envoyé le 20 août 2024 aux pharmaciens n'ayant pas répondu. Enfin à partir du 10 septembre 2024 et jusqu'au 25 septembre 2024, chaque pharmacien qui dispensait emicizumab pendant l'étude et dont la participation était nulle, a été contacté par téléphone et a reçu dans un nouvel e-mail le lien vers le questionnaire en ligne.

Aucune donnée n'est issue de données concernant les patients (nom, prénom, adresse...).

## 5. Résultats

La description générale de notre population est représentée par la *Figure 20*.

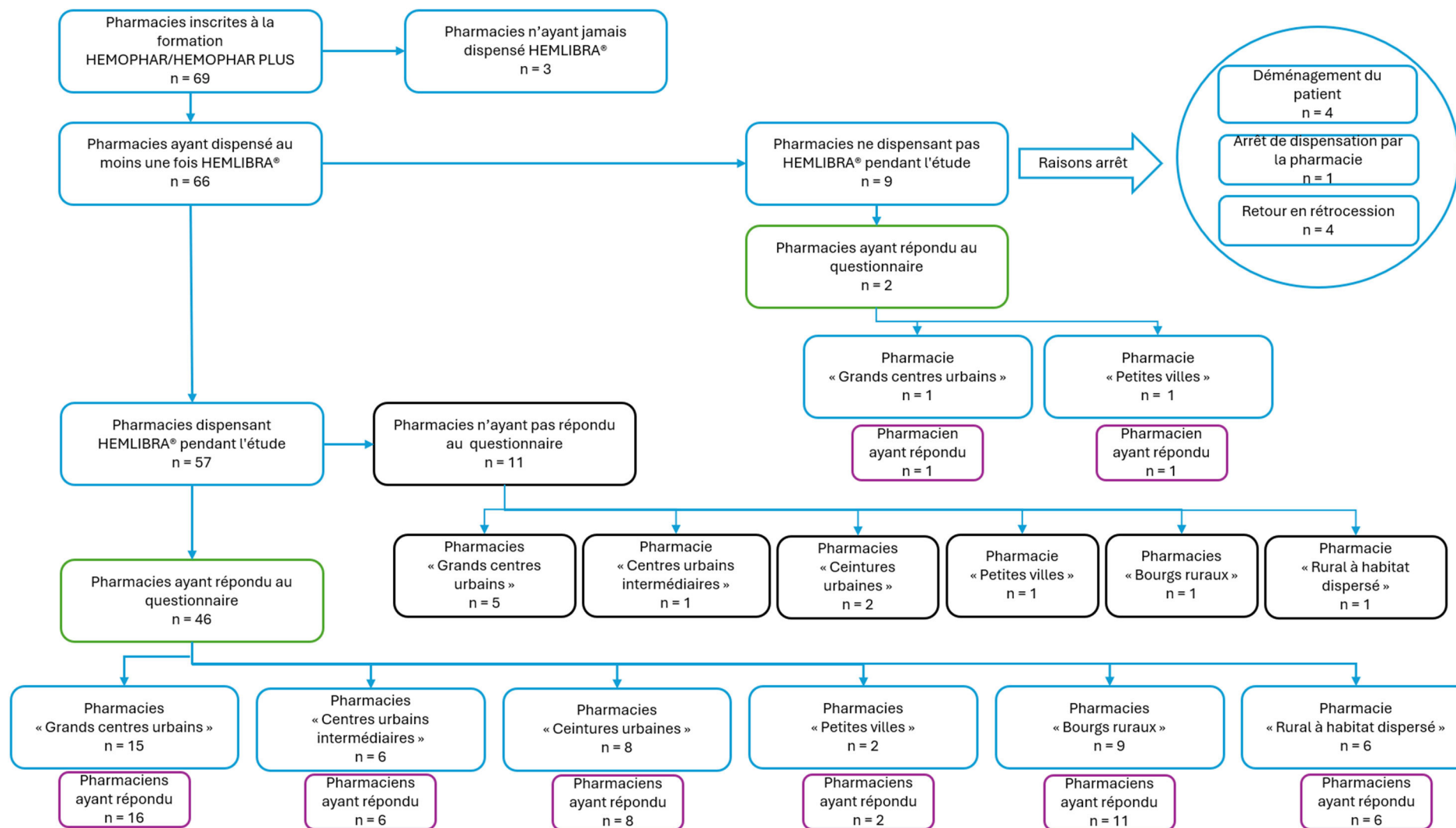


Figure 20 : Bilan des inclusions et exclusions des pharmacies et pharmaciens d'officine dans l'étude

### 5.1. Taux de participation

Les taux de participation à l'étude sont calculés dans le *Tableau XV* :

*Tableau XV : Calculs des taux de participation à l'étude*

<b>Nombre initial de pharmacies d'officine incluses dans l'étude</b>	<b>Nombre de pharmacies d'officine ayant participé à l'étude</b>	<b>Taux de participation</b>
69	48	69,6 %
<b>Nombre de pharmacies d'officine ayant dispensé au moins une fois emicizumab</b>	<b>Nombre de pharmacies d'officine ayant participé à l'étude</b>	<b>Taux de participation</b>
66	48	72,2 %

Le nombre initial de pharmacies d'officine incluses dans l'étude (n = 69) correspond au nombre de pharmacies choisies par un patient hémophile A pour la dispensation d'emicizumab, dont au moins un pharmacien a reçu un code d'accès à la formation HEMOPHAR ou HEMOPHAR PLUS. Par la suite, afin de considérer uniquement les pharmacies d'officine ayant dispensé au moins une fois emicizumab (n = 66), les trois pharmacies ne l'ayant jamais dispensé sont exclues de notre population. Le nombre de pharmacies d'officine ayant participé à l'étude (n = 48) correspond au nombre de pharmacies dans lesquelles au moins un pharmacien a répondu au questionnaire en ligne.

La participation des pharmaciens par officine est présentée dans le *Tableau XVI*.

*Tableau XVI : Participation des pharmaciens par officine*

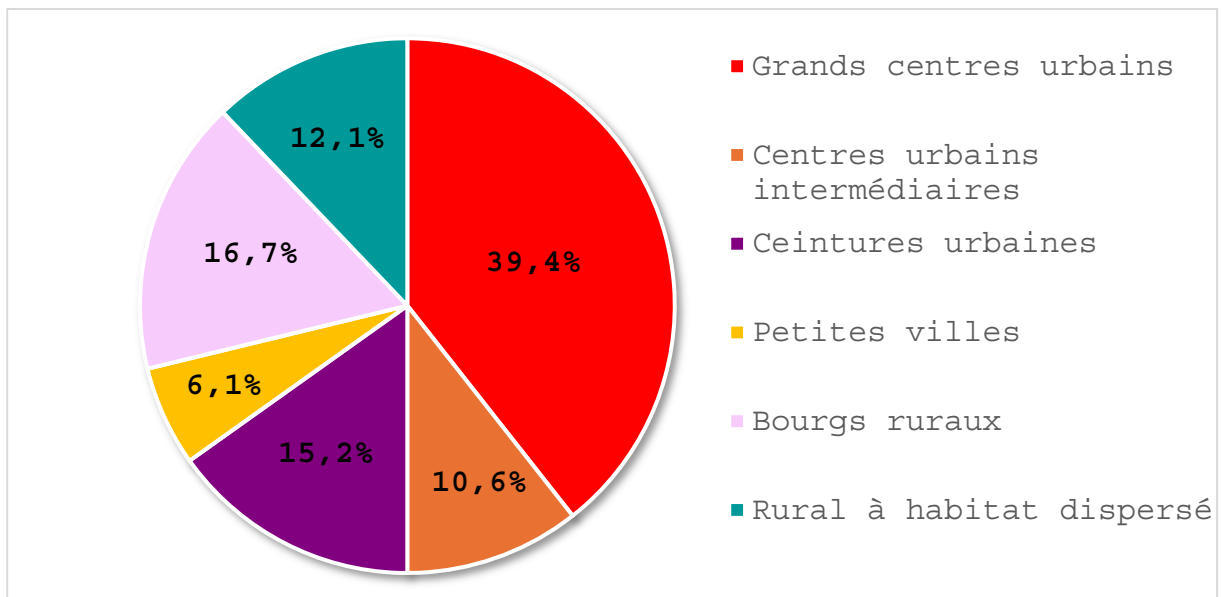
<b>Nombre de pharmaciens ayant participé à l'étude par officine</b>	<b>Nombre de pharmacies d'officine</b>	<b>Nombre total de pharmacien ayant participé à l'étude</b>
1	45	45
2	3	6
<b>Total</b>	<b>48</b>	<b>51</b>

Dans trois officines, deux pharmaciens ont participé à l'étude en répondant au questionnaire.

## 5.2. Description géographique de la population de pharmacies d'officine

Chaque pharmacie d'officine est classée selon le niveau de densité attribué à la commune dans laquelle elle se situe. Les densités communales des pharmacies d'officine incluses dans l'étude sont représentées par la *Figure 21*.

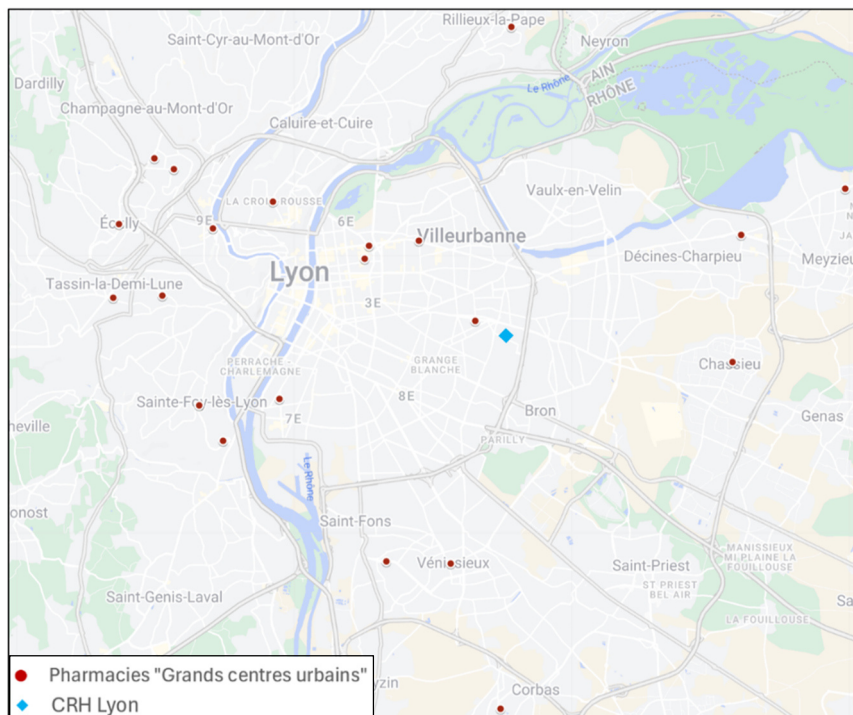
Plus d'un tiers des pharmacies d'officine (39,4%) se situent dans des « Grands centres urbains ».



*Figure 21 : Représentation des densités communales des pharmacies d'officine incluses dans l'étude*

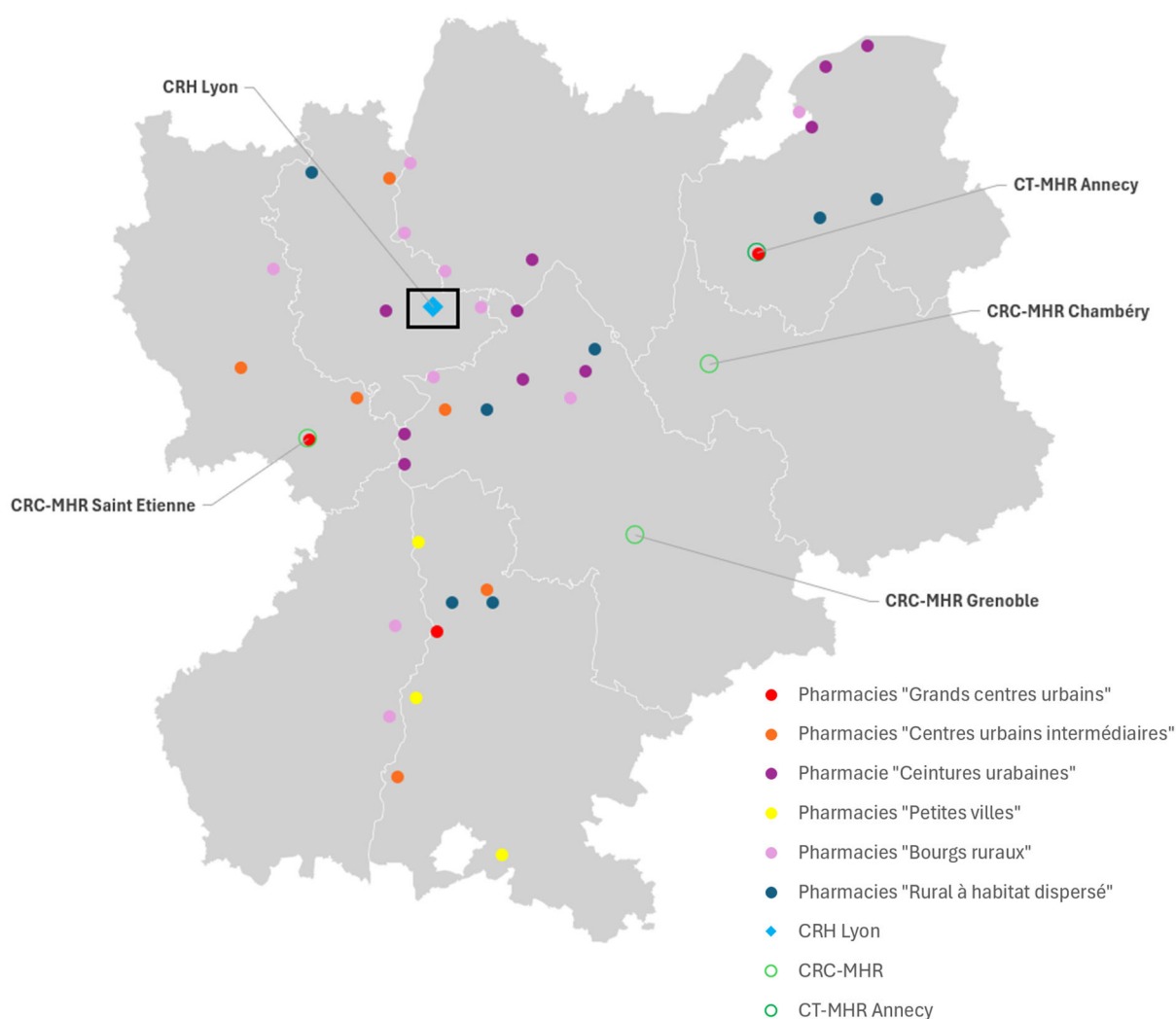
Le « rural à habitat très dispersé », dernier échelon de la classification, n'est pas représenté car aucune pharmacie d'officine de notre population ne se situe dans une commune appartenant à cette catégorie.

Les pharmacies d'officine situées dans les communes de la Métropole de Lyon (n = 21) représentent plus d'un tiers de notre population étudiée (*Figure 22*) et près de 80 % des pharmacies du niveau « Grands centres urbains ». Les autres pharmacies d'officine appartenant au niveau « Grands centres urbains » se situent à Saint-Etienne (n=1), Valence (n=2), Annecy (n=1) et Belfort (n=1).



*Figure 22 : Carte représentant l'implantation géographique de notre population de pharmacies d'officine dans la Métropole de Lyon.*

La *Figure 23* décrit l'implantation géographique de notre population de pharmacies d'officine sur le territoire d'influence du centre lyonnais en fonction de la grille communale de densité de l'INSEE.



*Figure 23 : Carte représentant l'implantation géographique de notre population de pharmacies d'officine sur le territoire d'influence du centre lyonnais en fonction de la grille communale de densité de l'INSEE.*

Quatre pharmacies faisant partie de notre population d'étude, car elles dispensent emicizumab à un patient suivi au CRH de Lyon, ne sont pas représentées sur les cartes, par souci d'échelle, car elles sont situées dans des départements en dehors de la région Auvergne-Rhône-Alpes : Jura (n = 1), Haute-Saône (n = 1), Saône-et-Loire (n = 2) et Territoire de Belfort (n = 1).

La plus grande part de la population, « Grands centres urbains » (39,4%) a le taux de participation le plus faible (61,5%) (Figure 24).

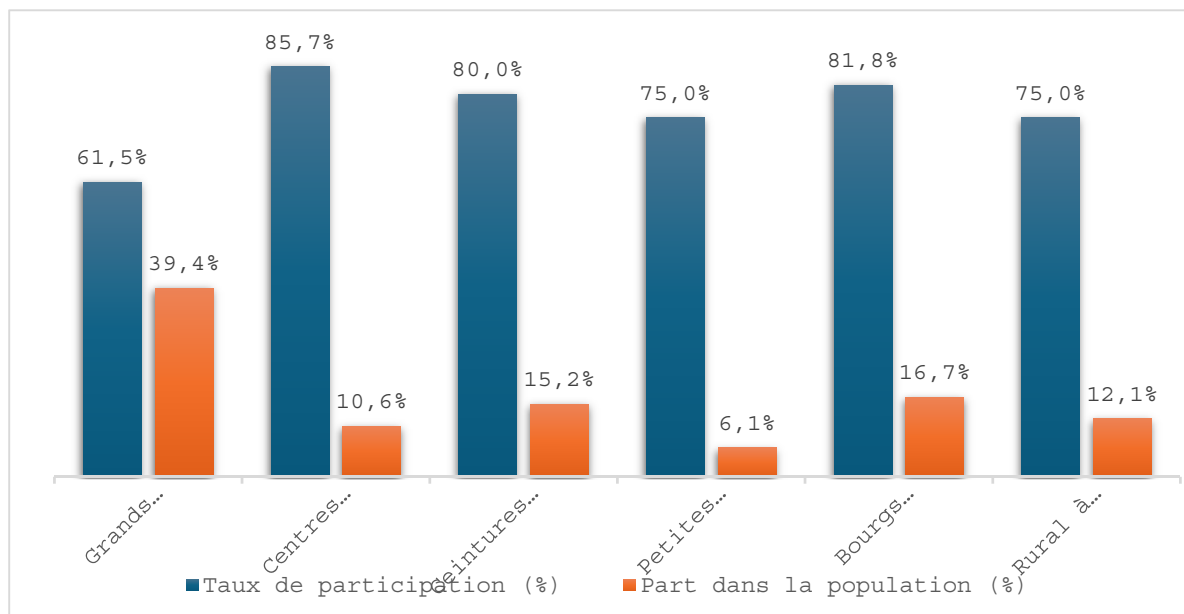


Figure 24 : Taux de participation et la répartition des densités communales dans notre population

### 5.3. Description de la population de pharmaciens d'officine ayant participé à l'étude

La majorité des pharmaciens d'officine répondant au questionnaire sont des pharmaciens titulaires d'officine, inscrits à la section A du tableau de l'Ordre national des pharmaciens.

(Figure 25)

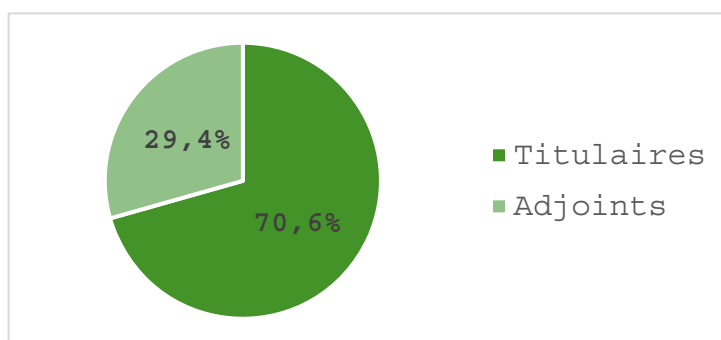


Figure 25 : Statut des pharmaciens d'officine ayant participé à l'étude

Les années d'expérience des pharmaciens sont calculées à partir de la date de la première inscription au tableau de l'Ordre national des pharmaciens. (Tableau XVII)

Tableau XVII : Nombre d'années d'expérience des pharmaciens d'officine ayant participé à l'étude

Années d'expérience	
Maximum	40 années
Minimum	3 années
Moyenne	19,5 années

98% des pharmaciens d'officine répondant au questionnaire ont déjà personnellement dispensé emicizumab à un patient hémophile A.

18,8% des pharmaciens d'officine ont suivi une formation il y a plus de deux ans et pour 35,4% des pharmaciens cette formation a été suivie il y a plus d'un an (Figure 26)

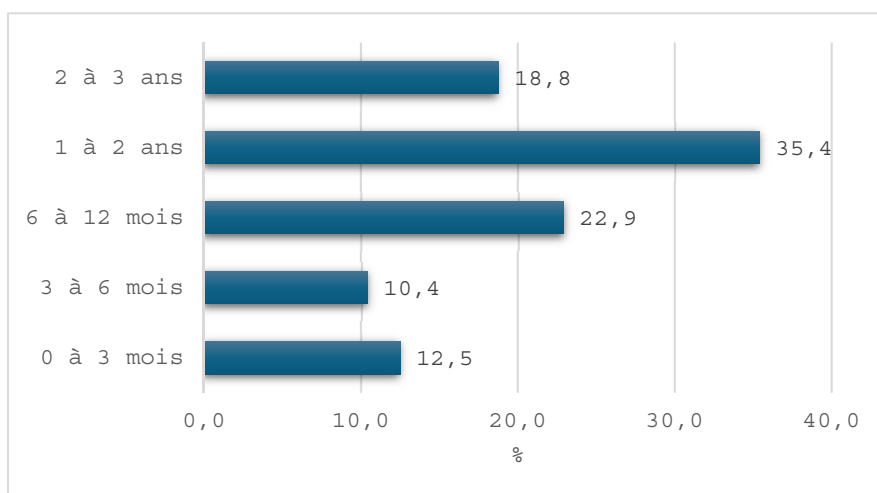


Figure 26 : La répartition des durées écoulées entre la dernière formation suivie et la participation à l'étude.

Les 48 pharmacies d'officine ayant participé, ont dispensé emicizumab, avant ou pendant l'étude, à 55 patients hémophiles A suivis au CRH de Lyon. La majorité des pharmacies (85,4 %) dispense le médicament à un seul patient. (Tableau XVIII)



Tableau XVIII : Nombre de patients hémophiles représentés dans l'étude

Nombre de patients hémophiles A par pharmacie	Nombre de pharmacies d'officine	Nombre total de patients hémophiles A
1	41 (85,4 %)	41
2	7 (14,6 %)	14
<b>Total</b>	<b>48</b>	<b>55</b>

#### 5.4. La dispensation d'emicizumab (HEMLIBRA®) en pharmacie d'officine.

Lors de la dispensation d'emicizumab, 98% des pharmaciens d'officine disposent de la fiche de liaison et de la fiche de coordonnées des intervenants envoyées par le CRH de Lyon.

De plus, 100% des pharmaciens d'officine estiment disposer de suffisamment d'informations et/ou d'outils lors de la dispensation de ce médicament.

Concernant d'éventuelles difficultés rencontrées lors de la dispensation, deux pharmaciens (3,9%) ont été concernés. Tous les deux ont eu recours à un tiers pour gérer la situation à savoir un médecin du CRH de Lyon. Un pharmacien d'officine a eu recours, en plus, à un pharmacien hospitalier.

94,1% des pharmaciens n'ont pas rencontrés de difficultés de continuité de prise en charge à l'officine. Quand ces difficultés ont eu lieu, pour trois pharmaciens, c'était lors d'un changement de pharmacie d'officine par le patient (n=1), d'un retard du patient pour récupérer son médicament (n=1) et d'un problème de paiement par la CPAM (n=1).

### 5.5. La prescription d'emicizumab (HEMLIBRA®) en pharmacie d'officine

70,6% des prescriptions indiquent explicitement le dosage des flacons à commander. 17,7% des prescriptions ne mentionnent jamais cette information (*Figure 27*).

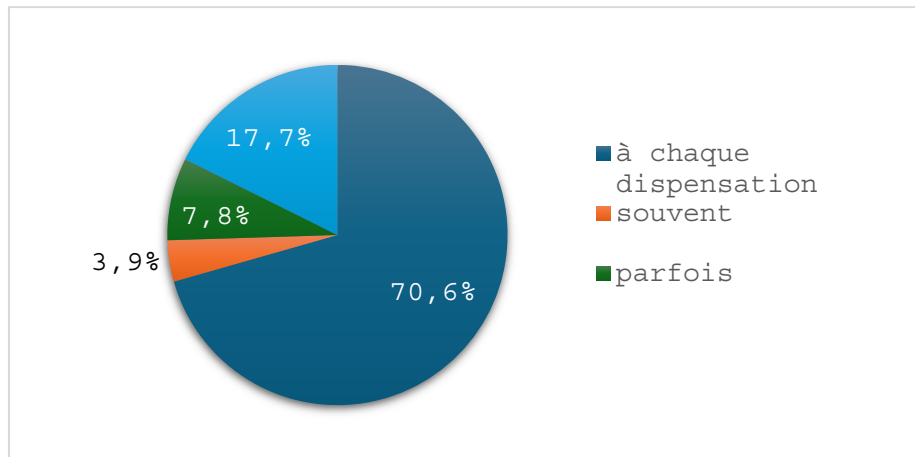


Figure 27 : Fréquences de l'indication explicite du dosage des flacons à commander sur la prescription

Dans la majorité des cas (92,2%) l'ordonnance d'emicizumab est valable 1 mois (*Figure 28*).

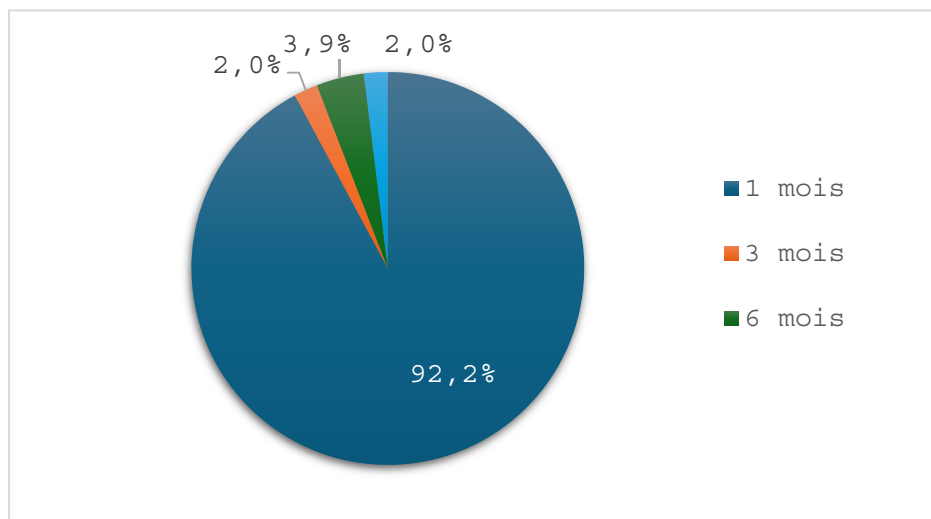


Figure 28 : Répartition des durées de validée de l'ordonnance

## 5.6. La formation des pharmaciens d'officine pour la dispensation d'emicizumab (HEMLIBRA®)

94% des pharmaciens d'officine ont suivi une formation pour la dispensation d'emicizumab.

La majorité des pharmaciens estiment que la formation suivie est très utile (70,8%). Elle est utile pour 29,2% des pharmaciens.

Aucun pharmacien ne juge que la formation est inutile ou peu utile.

La majorité des pharmaciens a suivi la formation HEMOPHAR avant 2024. (Figure 29)

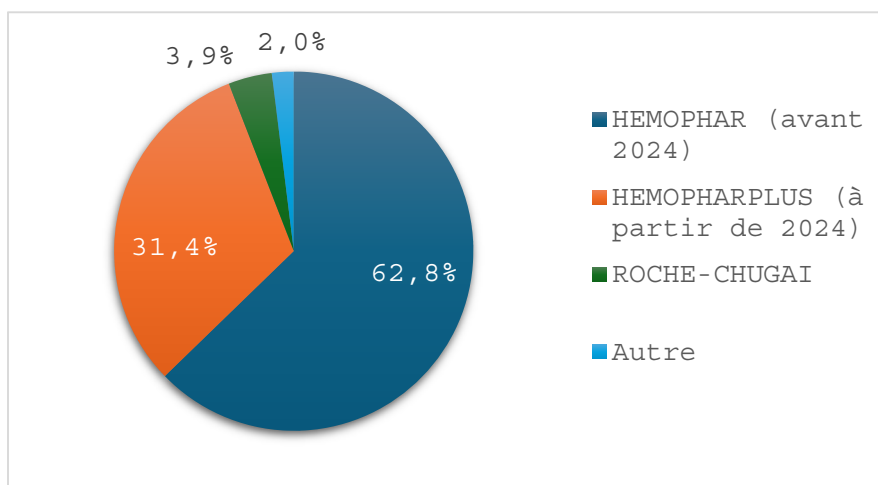


Figure 29 : Répartition des formations suivies par les pharmaciens d'officine

Concernant l'amélioration de la formation que ce soit en termes de contenu, de durée ou de support, 85,4% des pharmaciens ne proposent pas de points à améliorer. Parmi les propositions d'amélioration, trois pharmaciens suggèrent d'avoir des rappels de formation réguliers (révisions), et un pharmacien mentionne qu'une amélioration a été conduite entre les versions HEMOPHAR et HEMOPHAR PLUS.

## 5.7. La relation habituelle entre le pharmacien d'officine et le patient hémophile A ou son aidant

Comme le montre la *Figure 30*, les conseils les moins abordés lors de la dispensation sont :

- le mode d'action / l'indication d'emicizumab,
- le rappel du possible recours aux doses d'urgence en FVIII ou agent by-passant,
- la gestion en cas d'oubli de prise.

Cependant, les conseils les plus abordés lors de la dispensation sont :

- l'importance de l'adhésion médicamenteuse et du respect de la posologie,
- l'impact des interactions médicamenteuses, en cas d'automédication,
- les modalités d'administration du médicament.

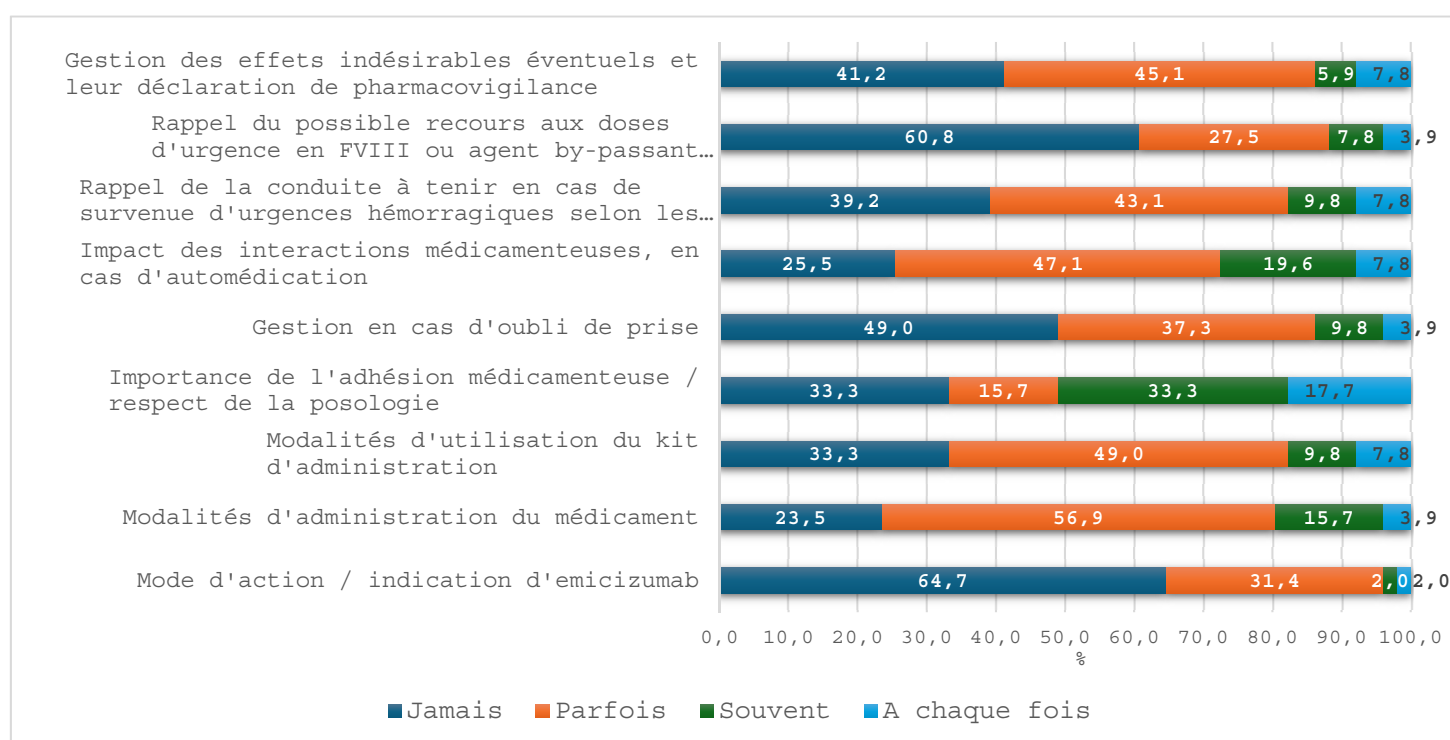
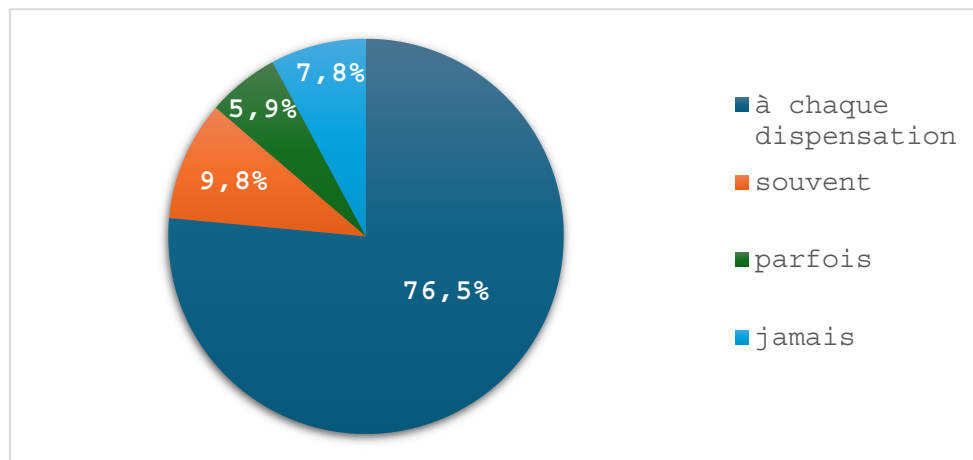


Figure 30 : Répartition des conseils évoqués lors de la dispensation d'emicizumab

La majorité des patients (76,5%) anticipe le renouvellement de leur ordonnance avant leur venue à la pharmacie d'officine (*Figure 31*).



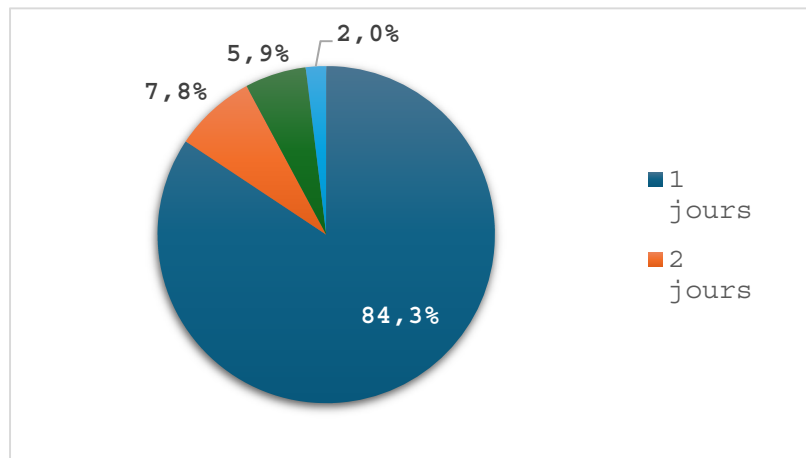
*Figure 31 : Fréquences d'anticipation par le patient du renouvellement de son ordonnance avant sa venue à la pharmacie d'officine*

Concernant la prise en charge d'un épisode hémorragique de faible importance, la majorité des pharmaciens (92%) n'a jamais été amenée à faire un conseil pharmaceutique et seulement quatre pharmaciens ont déjà été concernés. Sur les quatre concernés, trois pharmaciens ont conseillé de l'arnica et de la pommade hémostatique et un pharmacien a conseillé une application de glace.

Concernant la gestion d'une situation grave comme une épistaxis, une chute ou un autre épisode hémorragique, un seul pharmacien a été confronté à cette situation. Les actions qu'il a prises ont été de réorienter le patient vers le CRH de Lyon et de partager les informations avec un médecin et/ou une infirmière du CRH.

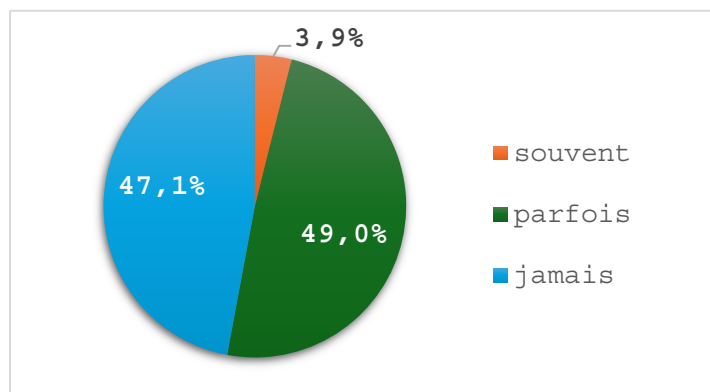
## 5.8. L'approvisionnement d'emicizumab (HEMLIBRA®) en pharmacie d'officine

La majorité des pharmacies d'officine est approvisionnée en 1 jours (*Figure 32*).



*Figure 32 : Répartition du délai moyen d'approvisionnement d'emicizumab par le grossiste-répartiteur*

Bien que 47,1% des pharmaciens ne rencontrent jamais de problèmes d'approvisionnement, près de la moitié (49,0%) en rencontrent parfois. (*Figure 33*)



*Figure 33 : Fréquence des problèmes d'approvisionnement de la part du grossiste répartiteur rencontrés par les pharmaciens*

### 5.9. Les conditions de stockage d'emicizumab (HEMLIBRA®) en pharmacie d'officine

Une seule pharmacie a rencontré un problème de conservation en dehors de l'enceinte réfrigérée.

87,5 % des pharmacies possèdent une enceinte réfrigérée de stockage équipée d'une alarme.

### 5.10. L'organisation dans les pharmacies d'officine dispensant emicizumab (HEMLIBRA®)

Aucun circuit spécifique dédié à emicizumab n'est en place dans 66,7% des pharmacies d'officine. Les pratiques mises en place quand c'est le cas sont :

- La formation des personnes intervenant dans le circuit,
- La documentation (dossier patient papier),
- Suivi du patient,
- Traçabilité des étapes du circuit du médicament au sein de l'officine.

Le pharmacien d'officine est présent en majorité (98%) aux étapes de commande et de dispensation d'emicizumab (*Figure 34*). Le préparateur en pharmacie ou apprenti est principalement impliqué dans l'étape de réception de la commande d'emicizumab (84,3%). L'étudiant en pharmacie n'est pas impliqué dans le circuit d'emicizumab.

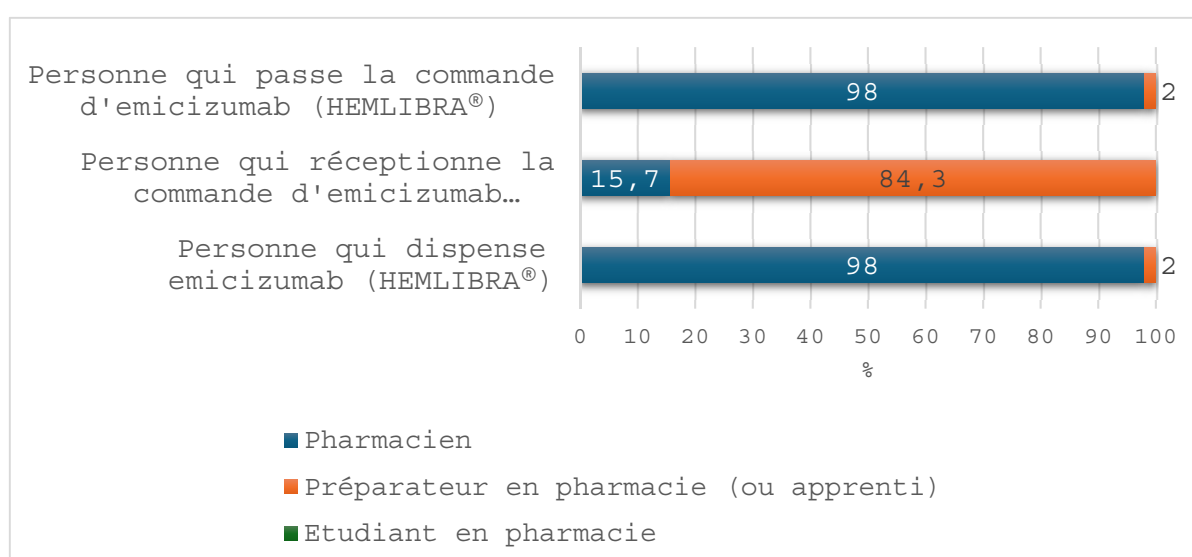


Figure 34 : Implication de l'équipe officinale dans le circuit d'emicizumab

Lors de la dispensation d'emicizumab par un préparateur en pharmacie, ce dernier a été formé à la dispensation par un pharmacien qui a suivi une formation. De plus, le pharmacien formé contrôle cette dispensation et les conseils de bon usage.

#### 5.11. Pour aller plus loin sur la dispensation de traitements pour une maladie rare en pharmacie d'officine

La quasi-totalité des pharmaciens (98%) sont prêts à dispenser d'autres traitements dans la prise en charge de l'hémophilie.

Il en est de même concernant la dispensation de traitements dans la prise en charge d'autres maladies rares.



## 5.12.Expression libre des pharmaciens d'officine

De nombreux pharmaciens se sont exprimés librement à la fin du questionnaire. Les réponses ont été classées par thème dans le *Tableau XIX*.

*Tableau XIX : Verbatim des pharmaciens d'officine inclus dans l'étude*

<b>Relation avec le patient</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• « Patient enfant de médecin, donc la délivrance est simple pour cette famille. »</li> <li>• « Le patient connaît très bien son traitement, c'est la raison pour laquelle j'ai mentionné dans le questionnaire que nous n'évoquons plus les modalités de prise, les choses à connaître en cas d'oubli... »</li> <li>• « Le patient connaît son traitement et sa maladie sur le bout des doigts. »</li> <li>• « Je n'ai servi mon patient que 4 mois avant qu'il ne déménage. Il connaissait parfaitement son traitement, les effets indésirables et les actions urgentes. Je n'ai donc pas eu besoin d'intervenir. J'ai juste validé avec lui à la première délivrance qu'il connaissait tout. »</li> <li>• « Le patient est médecin, cela explique que l'on n'évoque pas les sujets d'éducation thérapeutique. »</li> <li>• « Patient difficile qui vient juste chercher ses boîtes. Le dialogue est difficile. »</li> <li>• « Pour l'instant, aucun problème n'a dû être géré. »</li> <li>• « Mon patient est un patient expert et je n'ai aucun autre patient atteint d'hémophilie donc je ne donne aucun conseil car il sait déjà tout et même mieux que moi. »</li> </ul>
<b>Formation et accompagnement</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• « Très bon accompagnement de notre équipe officinale de la part du service hospitalier lors de la mise en place de la dispensation du traitement. »</li> <li>• « Ce serait bien d'avoir des rappels de formation une fois par an »</li> <li>• « Nous pouvons dispenser d'autres traitements pour l'hémophilie ou d'autres maladies rares à conditions d'une bonne formation et de suffisamment d'informations nécessaires pour dispenser le médicament en toute sécurité. »</li> <li>• « Proposer des mises à niveau régulières, car pour mon cas j'ai appris plein de choses lors de la formation. »</li> <li>• « Le suivi et la relation avec le GHE de Lyon sont excellents. »</li> <li>• « Un contact hospitalier facilement joignable »</li> </ul>
<b>Logistique et organisation</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• « Ces délivrances demandent une certaine logistique qui est assez lourde pour la pharmacie même si le centre nous accompagne au mieux. »</li> <li>• « Avec ce type de traitement, nous craignons toujours un incident de casse ou rupture de chaîne du froid. Je ne suis pas certain d'être assuré pour de telles sommes. »</li> <li>• « Risque de coupure de courant chez le patient : délivrance pour 14 jours recommandée. »</li> <li>• « Nous avons été contactés par le service "fraudes" de la CPAM car le nombre de boîtes n'est pas mis en regard du dosage. Nous le faisons systématiquement maintenant pour éviter un refus de paiement. »</li> <li>• « Envoi de l'ordonnance par Monsisra vivement conseillé »</li> </ul>
<b>Coût et impact financier</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• « Le coût du traitement peut être également un frein pour la pharmacie. »</li> <li>• « Le frein principal pour la dispensation par le pharmacien d'officine reste le prix du traitement et les variations de trésorerie qu'il implique. »</li> <li>• « Traitement onéreux qui peut mettre en difficulté l'entreprise en cas d'anomalie de prise en charge de la CPAM. »</li> </ul>

## 6. Discussion

Ce travail expérimental, réalisé en complément de l'étude nationale PASO DOBLE DEMI, offre une perspective régionale sur la dispensation d'emicizumab (HEMLIBRA®) en pharmacie d'officine. Il a permis d'interroger de manière exhaustive les pharmaciens d'officine impliqués ou ayant été impliqués dans cette dispensation. Contrairement à l'étude PASO DOBLE DEMI où la participation des pharmaciens d'officine était volontaire, notre étude s'appuie sur une liste de participants connus au préalable par les professionnels de santé du CRC-MHR de Lyon. Elle a également été conduite avec un recul de plus de trois ans depuis la mise en place du double circuit de dispensation d'emicizumab. Parmi les points forts de cette étude, on note un taux de participation des pharmaciens de 72,7%, nettement supérieur à celui de l'étude PASO DOBLE DEMI (36 % à l'échelle nationale) et de celle menée à Caen (39 %). Par ailleurs, la proportion élevée de répondants ayant déjà dispensé emicizumab au moins une fois (98 %) renforce la pertinence des résultats obtenus. Ces deux critères contribuent à la solidité et à la validité des conclusions de notre étude.

**A partir des résultats, nous aborderons plusieurs points d'analyse, en commençant par les pratiques de dispensation d'emicizumab en pharmacie d'officine.**

L'étude montre que les notions spécifiques à l'hémophilie A et à emicizumab notamment l'utilisation possible de doses d'urgence en FVIII ou d'agent by-passant et le mode d'action du médicament, sont les notions les moins évoquées par le pharmacien d'officine lors de la dispensation. De nombreux pharmaciens indiquent qu'ils n'abordent pas ces points car le patient connaît, selon eux, déjà ces informations. Cela peut refléter l'efficacité de l'éducation thérapeutique dont le patient a bénéficié sur sa maladie et ses traitements au CRC-MHR. Les conseils les plus évoqués lors de la dispensation tels que l'importance de l'adhésion thérapeutique et les risques de l'automédication, sont des concepts généraux. Ces notions ne sont pas propres à l'hémophilie A, ce qui explique que le pharmacien d'officine, dans son rôle de professionnel de santé, soit plus familier avec ces notions et qu'il les aborde plus souvent avec son patient hémophile A. Ces résultats concernant les fréquences d'évocation des conseils dispensés aux patients concordent avec ceux de l'étude PASO DOBLE DEMI ainsi qu'avec ceux de l'étude menée à Caen.

Le pharmacien joue un rôle central et majeur dans le circuit d'emicizumab à l'officine. Dans les deux populations lyonnaise et caennaise, il est majoritairement responsable de la commande et de la dispensation du médicament. Cette prédominance du pharmacien dans ces étapes soulève plusieurs hypothèses. Tout d'abord, on peut se demander si l'absence de participation des autres membres de la pharmacie est due à un manque de formation. La formation institutionnelle proposée par le CRH est en effet indispensable pour acquérir les connaissances clés sur l'hémophilie A et ses traitements, dans le but de conseiller et d'orienter le patient mais aussi de limiter le risque d'erreur de commande notamment en raison de l'existence des six dosages différents d'emicizumab. A ce jour, c'est le pharmacien d'officine qui reçoit les codes d'accès à la formation HEMOPHAR PLUS, transmis via la fiche de liaison. Lors de l'inscription, le participant doit renseigner son numéro RPPS. Jusqu'en juillet 2023, les préparateurs en pharmacie ne disposaient pas de numéro RPPS, ce qui limitait leur accès à la formation. On peut supposer que cette évolution facilitera l'inscription des préparateurs à la formation HEMOPHAR PLUS. Par conséquent, leur participation à la commande et à la dispensation d'emicizumab pourrait s'accroître, renforçant ainsi la continuité des soins au sein de l'officine. Enfin, d'autres facteurs peuvent expliquer la forte implication du pharmacien d'officine dans ces étapes, le coût élevé d'emicizumab et le fait que le pharmacien soit en première ligne pour recevoir la prescription transmise par le CRH-MHR.

A propos du statut des participants à l'étude, on observe une augmentation de la part de pharmaciens adjoints par rapport à l'étude PASO DOBLE DEMI (29% vs 24%).

Enfin, une légère amélioration du délai de livraison d'emicizumab est observée dans les deux territoires lyonnais et caennais, par rapport à l'étude nationale. On peut penser que depuis la mise en place de la dispensation à l'officine, les grossistes-répartiteurs ont su s'organiser pour garantir une continuité des soins.

**Le second point d'analyse concerne le retour d'expérience des pharmaciens d'officine vis-à-vis de la formation qu'ils ont suivie.**

La formation des pharmaciens d'officine est l'un des leviers de la qualité et de la sécurité de la dispensation d'emicizumab en ville. Un fort taux de formation est constaté sur les deux territoires, avec respectivement 90 % des pharmaciens formés à Caen et 94 % à Lyon. Cette formation est nécessaire et jugée utile par tous les pharmaciens d'officine qui sont, en réalité,

peu confrontés à la prise en charge de l'hémophilie A, maladie rare, dans leur quotidien. Les résultats montrent que les pharmaciens d'officine ont été principalement formés par HEMOPHAR, 62,8% contre 3,9% par la formation Roche. La nouvelle version, HEMOPHAR PLUS est également significative, représentant 31,4 % des formations. En cumulant les deux versions développées par le CRH (HEMOPHAR et HEMOPHAR PLUS), le taux de participation atteint 94,2% contre seulement 3,9% pour la formation Roche. A Caen, la formation du CRH domine également (90%), répartie entre 70 % pour HEMOPHAR et 20 % pour HEMOPHAR PLUS tandis que 10 % des pharmaciens ont suivi la formation Roche. Dans les deux territoires de Lyon et Caen, la formation institutionnelle du CRH s'affirme comme la référence. Le taux de participation plus élevé à Lyon pourrait s'expliquer par la proximité géographique avec le CRH, situé dans cette région. En revanche, l'étude PASO DOBLE DEMI n'avait pas permis de déterminer clairement laquelle des deux formations proposées à l'époque – celle du laboratoire Roche ou la version HEMOPHAR du CRH – était la plus suivie.

La majorité des pharmaciens a suivi une formation il y a plus d'un an, ce qui concorde avec la temporalité de notre étude, réalisée plus de trois ans après l'arrivée de la dispensation d'emicizumab en ville. La plupart des formations ont eu lieu dans les deux années suivant la mise en place du double circuit, période marquée par un pic d'initiation des dispensations à l'officine. Plusieurs pharmaciens soulignent la nécessité de rappels et de mises à jour régulières des connaissances afin de maintenir la qualité et la sécurité des dispensations. L'intégration de la formation HEMOPHAR PLUS au dispositif de développement professionnel continu par exemple, pourrait répondre à ce besoin.

**Le troisième point d'analyse aborde le retour d'expérience des pharmaciens d'officine vis-à-vis de leur relation avec le patient.**

Dans notre étude, 14,6 % des pharmacies d'officine dispensent emicizumab à deux patients hémophiles A contre 9,1 % à l'échelle nationale selon l'étude PASO DOBLE DEMI. Cette différence reflète l'hétérogénéité de la répartition des patients hémophiles A sur le territoire, un phénomène déjà souligné par l'étude PASO DOBLE DEMI.

Dans la majorité des cas, les prescriptions ont une durée de validité d'un mois. Ce résultat souligne le suivi thérapeutique régulier du patient par le CRC-MHR de Lyon. A Caen les

prescriptions ont une durée de validité de six mois, mettant en évidence des pratiques différentes entre les deux CRC-MHR.

L'implication du patient dans son parcours de soin peut se refléter à travers l'anticipation du renouvellement de son ordonnance. Cette anticipation permet au pharmacien de commander et de recevoir emicizumab dans les temps avant la date de la dispensation. On peut considérer cette implication comme positive, à l'instar des résultats de l'étude PASO DOBLE DEMI, qui montrent qu'environ 76% des patients anticipent leur renouvellement.

Notre étude met en évidence une réduction des difficultés liées à la continuité de prise en charge des patients, en comparaison avec l'étude PASO DOBLE DEMI (5,9 % contre 10,4 %). Cette amélioration de la continuité dans le parcours de soin peut être attribuée au nombre de personnes formées à la dispensation. Bien que le nombre exact de pharmaciens d'officine formés dans une même pharmacie ne soit pas connu, les résultats suggèrent qu'au moins deux personnes sont formées.

Etant donné que la majorité des pharmaciens d'officine (92 %) ne sont pas confrontés à des épisodes hémorragiques chez leurs patients atteints d'hémophilie A, nous pouvons nous questionner sur l'existence de ces événements, qui peuvent être absents grâce à l'efficacité du traitement prophylactique par emicizumab, ou sur le recours des patients à d'autres professionnels de santé, en particulier hospitaliers. Lorsque le pharmacien d'officine est confronté à un tel événement, il s'appuie, en situation d'urgence, sur le personnel hospitalier pour assurer une prise en charge adéquate du patient. Cette collaboration souligne l'importance du lien ville-hôpital, facilité par la formation institutionnelle du CRH suivie par les pharmaciens et la fiche de coordonnées des intervenants que 98 % des pharmaciens disposent lors de la dispensation d'emicizumab.

**Le point d'analyse suivant aborde l'implantation géographique des dispensations d'emicizumab au sein du territoire d'influence du CRH.**

Les résultats de notre étude sont en accord avec ceux de l'étude PHAREO, qui avait souligné une répartition hétérogène des lieux de résidence des patients en fonction des différentes densités communales. L'utilisation de la grille à sept niveaux permet de mieux appréhender et distinguer cette hétérogénéité dans la localisation des pharmacies d'officine.

L'étude met en évidence une correspondance significative entre le lieu de résidence des patients analysés dans l'étude sur l'accessibilité aux soins en 2016 et dans l'étude PHAREO (bien que ces deux études ne se concentrent pas exclusivement sur l'hémophilie A) et la localisation des pharmacies d'officine de notre population. Cette correspondance pourrait s'expliquer par le fait que la proximité de la pharmacie d'officine constitue le principal critère lors du choix du patient pour la dispensation d'emicizumab en ville, et qu'en France, en moyenne, toutes les communes sont situées à moins de 3,8 km d'une pharmacie d'officine.

En comparant la répartition des pharmacies d'officine dans notre population à celle des statistiques nationales de l'Ordre National des pharmaciens, on constate que la proportion de pharmacies situées dans des communes de moins de 5 000 habitants est plus faible dans notre population (28,8 % contre 35 %). En revanche, la part des pharmacies implantées dans des communes de plus de 50 000 habitants (grands centres urbains) est significativement plus élevée dans notre population (39,4% contre 24 %). La raison est qu'un tiers des pharmacies d'officine sont situées dans la métropole de Lyon, à proximité immédiate du CRH. Par rapport aux résultats de l'étude sur l'accessibilité aux soins menée en 2016, où la majorité des patients vivaient près de Lyon, notre population de pharmacie d'officine est également concentrée autour de Lyon. Cependant, le territoire d'influence du CRH reste largement dispersé géographiquement. En effet, un nombre non négligeable de pharmacies d'officine se trouve plus proche des CRC-MHR de Saint-Etienne, Grenoble ou Chambéry. Cela suggère qu'un nombre important de patient ne sont pas suivis dans un centre proche de leur domicile mais préfèrent le CRH, qui pourrait être plus accessible géographiquement via certains axes de communication.

#### **Le dernier point d'analyse évoque l'impact économique de la dispensation d'emicizumab.**

L'impact financier de la dispensation d'emicizumab n'a pas été abordé dans le questionnaire mais de nombreux pharmaciens d'officine l'ont mentionné dans leurs commentaires libres. Cet impact sur l'économie de l'officine peut influencer la dispensation du médicament et, dans certains cas, entraîner son interruption par la pharmacie. Ce constat souligne l'importance d'une coordination étroite entre les acteurs hospitaliers et les pharmaciens d'officine afin de limiter les difficultés rencontrées par ces derniers et de garantir une prise en charge continue des patients hémophiles A.

## 7. Conclusion

Cette étude, menée auprès des pharmacies d'officine dispensant emicizumab à des patients suivis au Centre de Référence Hémophilie de Lyon, complète et enrichit les enseignements tirés des travaux réalisés à l'échelle nationale. Elle met en avant des spécificités locales tout en confirmant à Caen et à Lyon, les grandes tendances observées concernant la dispensation d'emicizumab en ville. Ces résultats invitent à poursuivre les efforts de coordination et de formation, en intégrant les retours des professionnels de santé, afin de continuer d'améliorer le parcours de soins des patients. Ce double circuit de dispensation sécurisé renforce le rôle des pharmaciens d'officine et constitue un modèle pour la prise en charge en ville des futurs traitements de l'hémophilie ainsi que des médicaments destinés à d'autres maladies rares.



## **CONCLUSIONS GENERALES**

THESE SOUTENUE PAR M COMBRISSEON Benjamin

L'hémophilie A est une maladie hémorragique rare qui se caractérise par une diminution du taux de FVIII dont la prise en charge thérapeutique de référence était basée sur le traitement substitutif par injections intraveineuses de FVIII. En 2018, la mise à disposition d'emicizumab (HEMLIBRA®), un anticorps bispécifique mimant l'activité du FVIII, à injection sous-cutanée, a amélioré les conditions d'administration du traitement. Comme tous les traitements de l'hémophilie ce médicament était disponible uniquement en rétrocession hospitalière jusqu'au 15 juin 2021, date à partir de laquelle un double circuit de dispensation ville-hôpital a été mis en place. Cette nouvelle modalité d'accès a été conditionnée par la formation des pharmaciens avant la première dispensation. Cette formation a été élaborée par les membres du Centre de Référence Hémophilie sous la forme d'un e-learning HEMOPHAR puis de sa nouvelle version HEMOPHAR PLUS depuis 2024.

Afin d'évaluer l'amélioration des conditions d'accès au médicament dans le cadre de la dispensation en pharmacie d'officine et de mesurer l'impact de la formation institutionnelle sur la pratique professionnelle des pharmaciens d'officine ainsi que sur la relation avec le patient, l'étude PASO DOBLE DEMI a été initiée en 2022, près d'un an après la mise en place du double circuit. Cette étude a été réalisée à l'échelle nationale française sous l'égide du Centre de Référence Hémophilie. L'étude PASO DOBLE DEMI a mis en évidence, du point de vue des patients et de leurs aidants, leur satisfaction vis-à-vis de la dispensation d'emicizumab en pharmacie d'officine. On observe une diminution du fardeau de la maladie grâce à un gain de temps d'attente et de trajet rendu possible par une plus grande densité de pharmacie d'officine par rapport aux pharmacies hospitalières. Les pharmaciens d'officine étaient satisfaits de la formation institutionnelle suivie et certains points d'amélioration ont pu être identifiés et pris en compte pour la création de la nouvelle version HEMOPHAR PLUS.

Dans la continuité des travaux précédemment menés, notre travail s'inscrit dans la poursuite de l'étude PASO DOBLE DEMI. Il a pour objectif de mener une évaluation de l'implantation de la dispensation en officine pour l'ensemble des patients concernés de la cohorte lyonnaise, avec un recul de plus de trois ans après la mise en place du double circuit de dispensation. Les autres objectifs sont l'évaluation de la pratique de dispensation officinale d'emicizumab et le recueil d'un retour d'expérience sur la formation et la relation avec le patient hémophile A ou son aidant. Sur la cohorte lyonnaise des pharmacies d'officine (n = 69), la majorité d'entre elles a participé à l'étude (n = 48).

Les principaux résultats démontrent que c'est le pharmacien d'officine qui réalise dans 98 % des cas les étapes de commande et de dispensation d'emicizumab. La majorité d'entre eux (94%) ont suivi la formation proposée par le Centre de Référence Hémophilie (HEMOPHAR ou HEMOPHAR PLUS). Ils considèrent que cette formation est utile (29,2%) voir très utile (70,8%). Les pharmaciens estiment tous disposer de suffisamment d'informations lors de la dispensation. Le conseil le plus fréquemment donné par le pharmacien d'officine concerne l'importance de l'adhésion médicamenteuse. Lors de l'étude PASO DOBLE DEMI c'est ce conseil qui était également celui le plus fréquemment fournis aux patients. Conformément aux données de la littérature qui indiquent qu'une grande partie des patients se trouve à proximité de la ville de Lyon, notre étude révèle que plus d'un tiers des pharmacies d'officine sont situées dans des grands centres urbains notamment au sein de la Métropole de Lyon, près du Centre de Référence Hémophilie.

Pour conclure, cette étude confirme le rôle des pharmaciens d'officine dans le circuit de prise en charge du patient atteint d'hémophilie A. Ce modèle de dispensation pourrait servir d'exemple pour d'autres maladies rares et pour d'autres médicaments dont l'unique dispensation en rétrocession hospitalière pourrait être amenée à évoluer.

Le Président de la thèse,  
Nom : Christine Vinciguerra

Vu et permis d'imprimer, Lyon, le 13 décembre 2024  
Vu, le Directeur de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et  
Biologiques, Faculté de Pharmacie

Signature :

Pour le Président de l'Université Claude Bernard Lyon 1

Professeur C. DUSSART





## Bibliographie

1. pnds\_hemophilie\_2023.pdf [En ligne]. [cité le 6 août 2024]. Disponible: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-06/pnds\\_hemophilie\\_2023.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-06/pnds_hemophilie_2023.pdf)
2. Ministère du travail, de la santé et des solidarités [En ligne]. DGOS. Les maladies rares; [cité le 7 août 2024]. Disponible: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/prises-en-charge-specialisees/maladies-rares/article/les-maladies-rares>
3. Qu'est-ce que l'hémophilie ? - AFH [En ligne]. AFH. 2024 [cité le 7 août 2024]. Disponible: <https://afh.asso.fr/je-minforme/comprendre-les-maladies-hemorragiques/hemophilie/quest-ce-que-lhemophilie/>
4. CRH [En ligne]. Accueil; [cité le 11 nov 2024]. Disponible: <https://www.hemophilie-crh.fr/>
5. Report on the Annual Global Survey 2023 [En ligne]. eLearning Platform. [cité le 10 déc 2024]. Disponible: <https://elearning.wfh.org/resource/report-on-the-annual-global-survey-2023/>
6. MHEMO [En ligne]. MHEMO - Filière de santé maladies hémorragiques rares; [cité le 11 nov 2024]. Disponible: <https://mhemo.fr/>
7. Déficit en Facteur VIII : Hémophilie A. CRH [En ligne]. CRH. [cité le 6 août 2024]. Disponible: <https://www.hemophilie-crh.fr/les-pathologies/deficit-en-facteur-viii-hemophilie-a/>
8. MHEMO [En ligne]. L'hémophilie MHEMO; [cité le 7 août 2024]. Disponible: <https://mhemo.fr/les-pathologies/lhemophilie/>
9. [En ligne]. Hémarthrose — Le dictionnaire; [cité le 9 août 2024]. Disponible: <https://dictionnaire.acadpharm.org/w/H%C3%A9marthrose>
10. Peyvandi F, Garagiola I, Young G. The past and future of haemophilia: diagnosis, treatments, and its complications. *The Lancet*. 9 juill 2016;388(10040):187-97.
11. [En ligne]. Hématome — Le dictionnaire; [cité le 9 août 2024]. Disponible: <https://dictionnaire.acadpharm.org/w/H%C3%A9matome>
12. Alcalay M. Complications musculaires de l'hémophilie: Complications musculaires. *Arch Pédiatrie*. 1 févr 2009;16(2):196-200.
13. Atila B, Guney-Deniz H. Musculoskeletal treatment in haemophilia. *EFORT OPEN Rev*. London : British Editorial Soc Bone & Joint Surgery; juin 2019;4(6):230-9.
14. Rodriguez-Merchan EC. Musculo-skeletal manifestations of haemophilia. *Blood Rev*. sept 2016;30(5):401-9.
15. Benson G, Auerswald G, Dolan G, Duffy A, Hermans C, Ljung R, et al. Diagnosis and care of patients with mild haemophilia: practical recommendations for clinical management. *Blood Transfus*. nov 2018;16(6):535-44.
16. Kizilocak H, Young G. Diagnosis and treatment of hemophilia. *Clin Adv Hematol Oncol HO*. juin 2019;17(6):344-51.



17. Makris M, Oldenburg J, Mauser-Bunschoten EP, Peerlinck K, Castaman G, Fijnvandraat K, et al. The definition, diagnosis and management of mild hemophilia A: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost JTH*. déc 2018;16(12):2530-3.
18. Ministère de la santé et de l'accès aux soins [En ligne]. DICOM\_Raphaelle.B, DICOM\_Raphaelle.B. Vers un 4ème Plan National Maladies Rares (PNMR4) Catherine Vautrin, Sylvie Retailleau, Roland Lescure et Frédéric Valletoux annoncent un soutien renforcé pour les personnes malades par un maillage territorial plus étroit avec la labellisation des nouveaux centres de référence maladies rares et le renforcement de la collecte des données de santé entre la France et l'Europe; [cité le 11 nov 2024]. Disponible: <https://sante.gouv.fr/actualites/presse/communiqués-de-presse/article/vers-un-4eme-plan-national-maladies-rares-pnmr4-catherine-vautrin-sylvie>
19. Ministère de la santé et de l'accès aux soins [En ligne]. DGOS. L'offre de soins; [cité le 11 nov 2024]. Disponible: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/prises-en-charge-specialisees/maladies-rares/article/l-offre-de-soins>
20. [En ligne]. Réseau Francecoag - Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille; [cité le 6 août 2024]. Disponible: [https://www.francecoag.org/SiteWebPublic/public/stats/stats\\_page.jsp?stat2=on](https://www.francecoag.org/SiteWebPublic/public/stats/stats_page.jsp?stat2=on)
21. [En ligne]. Orphanet; [cité le 11 nov 2024]. Disponible: <https://www.orpha.net/fr>
22. EuroBloodNet [En ligne]. EuroBloodNet. ERN-EuroBloodNet, the European Reference Network on Rare Hematological Diseases; [cité le 11 nov 2024]. Disponible: <https://eurobloodnet.eu/>
23. Lopez I, Cahoreau V, Chamouard V, et al. Les médicaments dérivés du plasma et les recombinants associés. 2024. :171.
24. 2022\_Rapport\_annuel\_FC.pdf [En ligne]. [cité le 12 nov 2024]. Disponible: [https://www.francecoag.org/SiteWebPublic/pdfs/rapports\\_annuels\\_publics/2022\\_Rapport\\_annuel\\_FC.pdf](https://www.francecoag.org/SiteWebPublic/pdfs/rapports_annuels_publics/2022_Rapport_annuel_FC.pdf)
25. Haute Autorité de Santé [En ligne]. ALTUVOCT (efanesoctocog alfa) - Hémophilie; [cité le 12 déc 2024]. Disponible: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3563529/fr/altuvocet-efanesoctocog-alfa-hemophilie](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3563529/fr/altuvocet-efanesoctocog-alfa-hemophilie)
26. Dargaud Y, Leuci A, Ruiz AR, Lacroix-Desmazes S. Efanesoctocog alfa: the renaissance of Factor VIII replacement therapy. *Haematologica* [En ligne]. 2020 [cité le 3 mai 2024]; Disponible: <https://haematologica.org/article/view/haematol.2023.284498>
27. [En ligne]. Communiqué de presse : ISTH : De nouvelles données sur ALTUVIII O et le fitusiran confortent le leadership de Sanofi dans le traitement de l'hémophilie; [cité le 27 nov 2024]. Disponible: <https://www.sanofi.com/fr/media-room/communiqués-de-presse/2024/2024-06-21-05-00-00-2902104>
28. [En ligne]. Alhemo | Agence européenne des médicaments (EMA); 18 oct 2024 [cité le 27 nov 2024]. Disponible: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/alhemo>
29. Chowdary P, Angchaisuksiri P, Apte S, Astermark J, Benson G, Chan AKC, et al. Concizumab prophylaxis in people with haemophilia A or haemophilia B without

- inhibitors (explorer8): a prospective, multicentre, open-label, randomised, phase 3a trial. *Lancet Haematol.* 6 nov 2024;S2352-3026(24)00307-7.
30. Gualtierotti R, Pasca S, Ciavarella A, Arcudi S, Giachi A, Garagiola I, et al. Updates on Novel Non-Replacement Drugs for Hemophilia. *Pharmaceuticals. Multidisciplinary Digital Publishing Institute*; oct 2022;15(10):1183.
  31. Chernyi N, Gavrilova D, Saruhanyan M, Oloruntimehin ES, Karabelsky A, Bezsonov E, et al. Recent Advances in Gene Therapy for Hemophilia: Projecting the Perspectives. *Biomolecules.* 15 juill 2024;14(7):854.
  32. Lee JH, Han JP. In vivo LNP-CRISPR Approaches for the Treatment of Hemophilia. *Mol Diagn Ther.* mai 2024;28(3):239-48.
  33. [En ligne]. Casgevy | European Medicines Agency (EMA); 28 févr 2024 [cité le 27 nov 2024]. Disponible: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/casgevy>
  34. Vaidie J, Renoir Silvain A. Un nouvel espoir dans le traitement de l'hémophilie A - Expression du facteur VIII dans des précurseurs plaquettaires myéloïdes. *Médecine Sci. EDP Sciences*; mai 2024;40(5):471-3.
  35. [En ligne]. Résumé des caractéristiques du produit - EXACYL 0,5 g/5 ml I.V., solution injectable - Base de données publique des médicaments; [cité le 14 nov 2024]. Disponible: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62330898&typedoc=R>
  36. [En ligne]. Résumé des caractéristiques du produit - OCTIM 150 microgrammes/dose, solution pour pulvérisation nasale - Base de données publique des médicaments; [cité le 14 nov 2024]. Disponible: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61396361&typedoc=R>
  37. ANSM [En ligne]. Actualité - Indisponibilité du médicament OCTIM (desmopressine) : mise à disposition des patients d'un guide pratique pour l'utilisation de l'alternative OCTOSTIM; [cité le 14 nov 2024]. Disponible: <https://ansm.sante.fr/actualites/indisponibilite-du-medicament-octim-desmopressine-mise-a-disposition-des-patients-dun-guide-pratique-pour-lutilisation-de-lalternative-octostim>
  38. MHEMO [En ligne]. Remplacement d'OCTIM® spray par OCTOSTIM® 15 microgramme/ml solution injectable (sous cutanée ou intraveineuse); [cité le 14 nov 2024]. Disponible: <https://mhemmo.fr/actualites/remplacement-doctim-spray-par-octostim-15-microgramme-ml-solution-injectable-sous-cutanee-ou-intraveineuse/>
  39. Ministère de la santé et de l'accès aux soins [En ligne]. DGS\_Céline.M, DGS\_Céline.M. Education thérapeutique du patient; [cité le 16 nov 2024]. Disponible: <https://sante.gouv.fr/systeme-de-sante/parcours-des-patients-et-des-usagers/education-therapeutique-du-patient/article/education-therapeutique-du-patient>
  40. Haute Autorité de Santé [En ligne]. Éducation thérapeutique du patient (ETP); [cité le 16 nov 2024]. Disponible: [https://www.has-sante.fr/jcms/r\\_1496895/fr/education-therapeutique-du-patient-etp](https://www.has-sante.fr/jcms/r_1496895/fr/education-therapeutique-du-patient-etp)
  41. référentiel-hémo-sévère.pdf [En ligne]. [cité le 16 nov 2024]. Disponible: <https://mhemmo.fr/wp-content/uploads/2021/01/r%C3%A9f%C3%A9rentiel-h%C3%A9mo-s%C3%A9v%C3%A8re.pdf>
















42. Castaman G, Santoro C, Coppola A, Mancuso ME, Santoro RC, Bernardini S, et al. Emergency management in patients with haemophilia A and inhibitors on prophylaxis with emicizumab: AICE practical guidance in collaboration with SIBioC, SIMEU, SIMEUP, SIPMeL and Siset. *Blood Transfus Trasfus Sanguie*. mars 2020;18(2):143-51.
43. hemlibra-epar-product-information\_fr.pdf [En ligne]. [cité le 30 oct 2024]. Disponible: [https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/hemlibra-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/hemlibra-epar-product-information_fr.pdf)
44. 20240909-marr-hemlibra-guide-pratique-dutilisation-destine-aux-patients-et-aux-aidants.pdf [En ligne]. [cité le 16 nov 2024]. Disponible: <https://ansm.sante.fr/uploads/2024/09/09/20240909-marr-hemlibra-guide-pratique-dutilisation-destine-aux-patients-et-aux-aidants.pdf>
45. ANSM [En ligne]. MARR - Emicizumab; [cité le 16 nov 2024]. Disponible: <https://ansm.sante.fr/tableau-marr/emicizumab>
46. Tutoriel TUTOFACCOAG [En ligne]. CRH. [cité le 16 nov 2024]. Disponible: <https://www.hemophilie-crh.fr/tutofaccoag/>
47. Pour un « New Deal » garantissant un accès égal et.pdf [En ligne]. [cité le 4 déc 2024]. Disponible: [https://www.economie.gouv.fr/files/files/directions\\_services/cge/mission\\_regulation\\_des\\_produits\\_de\\_sante.pdf](https://www.economie.gouv.fr/files/files/directions_services/cge/mission_regulation_des_produits_de_sante.pdf)
48. [En ligne]. Légifrance - Publications officielles - Journal officiel - JORF n° 0125 du 31/05/2024; [cité le 4 déc 2024]. Disponible: <https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf?id=BcGy0u1SJOW1a5LLgHJIFhsuDBU4vfNNcp9YfRNoiio=>
49. [En ligne]. Légifrance - Publications officielles - Journal officiel - JORF n° 0252 du 23/10/2024; [cité le 4 déc 2024]. Disponible: [https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf?id=lxKdtmimLzOa34xkavAC1d\\_9txY3mN3r\\_wb4w-i7mrU=](https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf?id=lxKdtmimLzOa34xkavAC1d_9txY3mN3r_wb4w-i7mrU=)
50. hemlibra-guide-biologie-hemlibra-v2-0-jul2019.pdf [En ligne]. [cité le 16 nov 2024]. Disponible: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/04/19/hemlibra-guide-biologie-hemlibra-v2-0-jul2019.pdf>
51. ANSM [En ligne]. Évènement - Comité Evolution du circuit de dispensation des médicaments indiqués dans le traitement de l'hémophilie et autres maladies hémorragiques rares; [cité le 17 nov 2024]. Disponible: <https://ansm.sante.fr/evenements/comite-evolution-du-circuit-de-dispensation-des-medicaments-indiques-dans-le-traitement-de-lhemophilie-et-autres-maladies-hemorragiques-rares>
52. [En ligne]. Rétrocession; 6 nov 2023 [cité le 17 nov 2024]. Disponible: <https://www.omedit-auvergne-rhone-alpes.ars.sante.fr/retrocession-2>
53. Arrêté du 21 mai 2021 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux.
54. Chamouard V, Freyssenge J, Clairaz-Mahiou B, Ferrera Bibas F, Fraticelli L. Evaluation of an e-Learning Program for Community Pharmacists for Dispensing Emicizumab

- (Hemlibra) in France: Nationwide Cross-Sectional Study. JMIR Form Res. 4 avr 2024;8:e54656.
55. Hemopharplus [En ligne]. Formation Pharmacie Hémophilie - HEMOPHAR PLUS; [cité le 17 nov 2024]. Disponible: <https://www.hemopharplus-crh.fr/>
  56. CNOP [En ligne]. Les pharmaciens - Panorama au 1er janvier 2024; [cité le 10 déc 2024]. Disponible: <https://www.ordre.pharmacien.fr/les-communications/focus-sur/la-demographie/les-pharmaciens-panorama-au-1er-janvier-2024>
  57. [En ligne]. Rétrocession; 6 nov 2023 [cité le 26 nov 2024]. Disponible: <https://www.omedit-auvergne-rhone-alpes.ars.sante.fr/retrocession-2>
  58. Chamouard V, Fraticelli L, Freyssenge J, Claustre C, Négrier C, El Khoury C, et al. PHAREO study: Perceived and observed accessibility to therapeutic drugs used for treating patients with inherited bleeding disorders. J Clin Pharm Ther. 2022;47(10):1667-75.
  59. Cabon M, Chamouard V, Freyssenge J, Fraticelli L. Comparative evaluation of access to emicizumab (Hemlibra®) for people with haemophilia A in community and hospital pharmacies in France. Eur J Public Health. 1 oct 2024;34(5):866-71.
  60. CNOP [En ligne]. Démographie des pharmaciens : Panorama au 1er janvier 2022; [cité le 17 nov 2024]. Disponible: <https://www.ordre.pharmacien.fr/les-communications/focus-sur/les-actualites/demographie-des-pharmaciens-panorama-au-1er-janvier-2022>
  61. [En ligne]. La grille communale de densité | Insee; [cité le 1 nov 2024]. Disponible: <https://www.insee.fr/fr/information/6439600>
  62. [En ligne]. Grille communale de densité en 7 niveaux | L'Observatoire des Territoires; [cité le 17 nov 2024]. Disponible: <https://www.observatoire-des-territoires.gouv.fr/grille-communale-de-densite-en-7-niveaux>
  63. OHCHR [En ligne]. Accès aux médicaments et droit à la santé; [cité le 12 nov 2024]. Disponible: <https://www.ohchr.org/fr/special-procedures/sr-health/access-medicines-and-right-health>
  64. [En ligne]. Accès aux droits et aux soins; [cité le 12 nov 2024]. Disponible: <https://www.assurance-maladie.ameli.fr/qui-sommes-nous/action/acces-soins>
  65. Penchansky R, Thomas JW. The concept of access: definition and relationship to consumer satisfaction. Med Care. févr 1981;19(2):127-40.
  66. Pratiques spatiales d'accès aux soins. Paris : IRDES; 2016. (Les rapports de l'IRDES).
  67. Hirner S, Dhakal J, Broccoli MC, Ross M, Calvello Hynes EJ, Bills CB. Defining measures of emergency care access in low-income and middle-income countries: a scoping review. BMJ Open. 17 avr 2023;13(4):e067884.
  68. Leroy V, Freyssenge J, Renard F, Tazarourte K, Négrier C, Chamouard V. Access to treatment among persons with hemophilia: A spatial analysis assessment in the Rhone-Alpes region, France. J Am Pharm Assoc JAPhA. 2019;59(6):797-803.
  69. Eleonore A. Double circuit de dispensation d emicizumab Hemlibra les enjeux de la formation du pharmacien d officine dans la prise en charge d une maladie rare l hémophilie A [Thèse d'exercice]. Lyon, France : Université Lyon 1; 2023.

70. Chamouard V, Freyssenge J, Duport G, Volot F, Varin R, Giraud N, et al. Evaluation of the care pathway in the context of the dispensing of emicizumab (Hemlibra) in community and hospital pharmacies in France: A patient satisfaction survey. *Haemoph Off J World Fed Hemoph.* nov 2023;29(6):1490-8.
71. MARRE Z. Évolution de la prise en charge de l'hémophilie A depuis l'arrivée de l'emicizumab en officine [Thèse d'exercice]. Caen : Université de Caen Normandie; 2024.


 <small>Centre de Référence Hémothésie et autres déficits constitutionnels en protéines de la coagulation</small>	<b>COORDONNÉES DES INTERVENANTS</b> <b>CRC-MHR &lt;-&gt; PHARMACIE D'OFFICINE</b> <b>DANS LE CADRE DE LA</b> <b>DISPENSATION D'EMICIZUMAB</b>	 <small>Filière de santé maladies rares</small> Date : 21/07/2023 Version : n°2 Page : 1/1
---	--	---

<b>Coordonnées du patient</b>			
Nom : ..... Prénom(s) : ..... Date de naissance : ..../../..			
Adresse postale : .....  .....  .....			
<b>Coordonnées du Centre de Ressources et de Compétence des Maladies Hémostatiques Constitutionnelles (CRC-MHC)</b>			
Adresse postale : ..... .....  (heures ouvrables) : .....  .....  (hors heures ouvrables) : .....			
Intervenants référents	Médecin	Pharmacien <small>(si différent du pharmacien de rétrocession)</small>	IDE(s) coordinatrice(s)
Nom / prénom	✕	✕	✕
 ✕	✕	✕	✕
 ✕	✕	✕	✕
<b>Coordonnées de la Pharmacie Hospitalière de rétrocession</b>			
Adresse postale : .....  .....  ..... Nom du pharmacien référent : .....  .....  .....			
<b>Coordonnées de la Pharmacie d'officine</b>			
Adresse postale : .....  .....  ..... Nom du pharmacien référent : .....  .....  .....			



## Annexe 2

 <p>Centre de Référence Hémophilie et autres déficits constitutionnels en protéines de la coagulation</p>	<p align="center"><b>FICHE DE LIAISON POUR LA DISPENSATION D'EMICIZUMAB EN PHARMACIE D'OFFICINE</b></p> <p align="center"><i>(Cocher la case si mention présente et vérifiée ; Renseigner les informations demandées)</i></p>	<p align="center"><b>MHEMO</b></p> <p align="center">filiale de santé maladies rares</p>
		<p>Date : 21/07/2023 Version n°2 Page : 1/1</p>



<b><u>Identification du Patient</u></b>	
Nom : _____	Prénom(s) : _____ Date de naissance : __/__/__
Indication : <input type="checkbox"/> Hémophilie A sans inhibiteur <input type="checkbox"/> Hémophilie A avec inhibiteur Poids : __	
<b><u>Identification des intervenants</u></b>	
Nom membre du CRC-MHR : _____	Nom pharmacien d'officine : _____
Mail : _____	Mail : _____
<b><u>Traitement par emicizumab (HEMLIBRA®)</u></b>	
Date pressentie de la première dispensation : __/__/__	
<p>emicizumab : __ mg par injection soit une commande mensuelle de :</p> <p>             _____ flacon(s) à 30 mg/1ml (30 mg/ml) <b>bleu</b>      _____ flacon(s) à 60 mg/0.4 ml (150 mg/ml) <b>violet</b>              Code CIP : 3400930141410      Code CIP : 3400930141427           </p> <p>             _____ flacon(s) à 150 mg/1 ml (150 mg/ml) <b>marron</b>      _____ flacon(s) à 105 mg/0.7 ml (150 mg/ml) <b>turquoise</b>              Code CIP : 3400930141441      Code CIP : 3400930141434           </p> <p>             Rythme : <input type="checkbox"/> 1 x/semaine      <input type="checkbox"/> 1x/tous les 15j      <input type="checkbox"/> 1 x /mois           </p> <p>             Kit d'injection nécessaire : <input type="checkbox"/> Kit 4 (seringues de 1 ml)      <input type="checkbox"/> Kit 5 (seringues de 2 ml)           </p> <p>             Nombre de seringues nécessaires par injection : <input type="checkbox"/> 1      <input type="checkbox"/> 2 (2 sites d'injection)           </p>	
<b><u>Accès à la Formation</u></b>	
<p>Se connecter sur : <a href="https://www.hemophilie-crh.fr/">https://www.hemophilie-crh.fr/</a></p> <p>Votre Identifiant : _____</p> <p>(Prénom [espace] Nom) avec une majuscule à chacun et sans les accents : _____</p> <p>Votre Mot de passe : _____</p>	
<b><u>Transmission d'information</u></b>	
<p>Date: __/__/__ Nom expéditeur : _____ Nom destinataire : _____</p>	

## Questionnaire HEMLIBRA

Durée estimée : 5 minutes

## Vous concernant

1. Afin que nous puissions vous identifier, pourriez-vous renseigner votre n° RPPS :.....
2. Afin que nous puissions localiser l'officine et étudier la dynamique territoriale, pourriez-vous renseigner le code postal de la pharmacie où vous exercez : .....

## Concernant la dispensation d'emicizumab (Hemlibra ®) dans votre pharmacie d'officine

3. Nombre de patients hémophiles A ayant choisi votre pharmacie d'officine :  patients
  4. Avez-vous personnellement déjà dispensé emicizumab (Hemlibra®) ? ☐ Oui ☐ Non
 

Si oui,

    - Disposiez-vous des documents suivants ?
      - Fiche de liaison ☐ Oui ☐ Non
      - Coordonnées des intervenants " ☐ Oui ☐ Non
    - Estimez-vous que vous disposiez de suffisamment d'informations et/ou d'outils ? ☐ Oui ☐ Non

Si non, précisez : .....
  5. Avez-vous déjà suivi une formation pour la dispensation d'emicizumab (Hemlibra®) ?
 

☐ Oui : ☐ HEMOPHAR (avant 2024) ☐ HEMOPHARPLUS (après 2024) ☐ Roche-Chugai

    - Combien de temps s'est écoulé depuis la dernière formation suivie ?
      - ☐ 0 à 3 mois
      - ☐ 3 à 6 mois
      - ☐ 6 à 12 mois
      - ☐ 1 à 2 ans
      - ☐ 2 à 3 ans

☐ Non, je n'ai pas suivi de formation
  6. Cette formation vous a-t-elle été utile ?
 

☐ Pas utile ☐ Peu utile ☐ Utile ☐ Très utile
  7. Avez-vous des améliorations à proposer concernant cette formation ? (contenu, durée, support de formation ...)
- ☐ Oui ☐ Non
- Si oui, lesquelles ? :

## Concernant votre relation habituelle avec le patient

1. Evoquez-vous les notions suivantes avec le patient lors de la dispensation ?

	Jamais	Parfois	Souvent	A chaque fois
Mode d'action/ indication d'emicizumab	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Modalités d'administration du médicament	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Modalités d'utilisation du kit d'administration	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Importance de l'adhésion médicamenteuse/ respect de la posologie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gestion en cas d'oubli de prise	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Impact des interactions médicamenteuses, en cas d'automédication	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Rappel de la conduite à tenir en cas de survenue d'urgences hémorragiques selon les recommandations/prescriptions médicales	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Rappel du possible recours aux doses d'urgence en FVIII ou agents by passant conformément à la prescription	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gestion des effets indésirables éventuels et leur déclaration de pharmacovigilance	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

2. Avez-vous été amené à faire un conseil pharmaceutique pour la prise en charge d'un épisode hémorragique de faible importance ? ☐ Oui ☐ Non

- Si oui, avez-vous conseillé l'utilisation :

☐ de l'arnica ☐ de la glace ☐ de la pommade hémostatique ☐ Autre

## Concernant la gestion des situations d'urgence

3. Avez-vous déjà été confronté à la gestion d'une situation d'urgence (épistaxis, autres épisodes hémorragiques, chute ...) ? ☐ Oui ☐ Non

- Si oui, quelles sont les actions que vous avez prises ?

☐ Orientation du patient vers le Centre de Traitement de l'Hémophilie

☐ Orientation du patient vers la pharmacie hospitalière la plus proche

☐ Partage d'information avec un autre professionnel de santé :

☐ Médecin / Infirmière du Centre de traitement de l'hémophilie

☐ Pharmacien hospitalier

☐ Autre, précisez : .....

### Concernant d'éventuelles difficultés rencontrées lors de la dispensation

1. Avez-vous eu recours à un tiers pour gérer la situation ?

☐ Oui, précisez : " médecin du Centre de traitement de l'hémophilie " Pharmacien hospitalier " Collègue  
pharmacien de l'officine " Autre : \_\_\_\_\_

☐ Non

2. Avez-vous rencontré des difficultés de continuité de prise en charge du patient ?

☐ Oui, précisez :

☐ Lors de période de vacances d'un pharmacien de votre équipe

☐ En cas de changement de pharmacie d'officine par le patient

☐ Autre, précisez : .....

☐ Non

### Concernant l'organisation dans votre pharmacie d'officine

3. Le patient anticipe-t-il le renouvellement de son ordonnance avant sa venue ?

☐ à chaque dispensation ☐ souvent ☐ parfois ☐ jamais

4. Est-ce que la prescription comporte la mention explicite du dosage des flacons à commander ?

☐ à chaque fois ☐ souvent ☐ parfois ☐ jamais

5. Lors de la dispensation quelle est la durée de validité de l'ordonnance ? ..... mois

6. Quel est le délai moyen d'approvisionnement d'Hemlibra® par votre grossiste répartiteur ? ....jours

7. Avez-vous rencontré des problèmes d'approvisionnement de la part du grossiste répartiteur ?

☐ à chaque fois ☐ souvent ☐ parfois ☐ jamais

8. Votre enceinte réfrigérée de stockage est-elle équipée d'une alarme ? ☐ Oui ☐ Non

9. Avez-vous rencontré des problèmes de conservation en dehors de l'enceinte réfrigérée ?

☐ à chaque fois ☐ souvent ☐ parfois ☐ jamais

1. Habituellement, comment l'équipe pharmaceutique est-elle impliquée dans le circuit d'emicizumab (Hemlibra®) à l'officine ?
  - Personne qui passe la commande d'emicizumab (Hemlibra®) :
    - ☐ Pharmacien ☐ Préparateur en pharmacie (ou apprenti) ☐ Etudiant en pharmacie
  - Personne qui réceptionne la commande d'emicizumab (Hemlibra®) :
    - ☐ Pharmacien ☐ Préparateur en pharmacie (ou apprenti) ☐ Etudiant en pharmacie
  - Personne qui dispense l'emicizumab (Hemlibra®) :
    - ☐ Pharmacien ☐ Préparateur en pharmacie (ou apprenti) ☐ Etudiant en pharmacie
    - Si autres que pharmacien, comment ce personnel autre que pharmacien a-t-il été formé à la dispensation ?
      - ☐ Par un pharmacien formé ☐ Par une formation en ligne ☐ Pas de formation suivie ☐ Autre :
      - Si autres que pharmacien, comment contrôlez- vous cette dispensation et les conseils de bon usage?
        - ☐ Par un pharmacien formé ☐ Par un pharmacien ☐ Autre :
2. Avez-vous mis en place un circuit spécifique au sein de l'officine concernant Hemlibra ?
  - ☐ Oui ☐ Non
  - Si oui, précisez : .....

#### Pour aller plus loin

3. Seriez-vous prêt(e) à dispenser d'autres traitements dans la prise en charge de l'hémophilie ?
  - ☐ Oui ☐ Non
4. Seriez-vous prêt(e) à dispenser d'autres traitements dans la prise en charge d'autres maladies rares ?
  - ☐ Oui ☐ Non
5. Si vous avez des commentaires ou des suggestions, vous pouvez nous les partager dans la section ci-dessous :

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon 1 n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon est engagé dans une démarche de lutte contre le plagiat. De ce fait, une sensibilisation des étudiants et encadrants des thèses a été réalisée avec notamment l'incitation à l'utilisation d'une méthode de recherche de similitudes.

**COMBRISSEON Benjamin**

**Bilan de l'implantation des dispensations d'emicizumab (HEMLIBRA®) en pharmacie d'officine, évaluation de la cohorte lyonnaise en 2024.**

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2025, 106 p.

## **RESUME**

L'hémophilie A est une maladie hémorragique rare. Elle est définie par une absence totale ou partielle de facteur VIII de la coagulation. Le taux de facteur conditionne la forme de l'hémophilie, sévère, modérée ou mineure. La prise en charge conventionnelle était le traitement substitutif par injections intraveineuses de FVIII en prophylaxie ou à la demande lors d'un accident hémorragique. Cette prise en charge évolue avec la commercialisation en 2018 d'emicizumab (HEMLIBRA®), un anticorps monoclonal injectable par voie sous cutanée. Initialement indiqué en prophylaxie chez les patients atteints d'hémophilie A ayant développé des inhibiteurs, il obtient une extension d'indication en prophylaxie chez les patients sans inhibiteurs avec une forme d'hémophilie sévère dans un premier temps puis chez les patients hémophiles modérés avec un phénotype hémorragique sévère en 2024. Depuis le 15 juin 2021, emicizumab est le premier traitement de l'hémophilie disponible en pharmacie d'officine, à la suite de la mise en place d'un double circuit de dispensation ville-hôpital. Afin d'évaluer l'évolution du parcours de soins des patients hémophiles A dans le contexte de l'arrivée en pharmacie d'officine de ce médicament, l'étude nationale PASO DOBLE DEMI a été menée en France en 2022.

Dans la continuité de cette étude nationale et trois ans après la disponibilité du médicament en ville, l'objectif de cette thèse est d'évaluer la pratique de dispensation officinale d'emicizumab pour l'ensemble des patients concernés de la cohorte lyonnaise. Ce travail vise également à recueillir le retour d'expérience des pharmaciens d'officine sur cette dispensation, sur leur formation et sur leur relation avec le patient hémophile A ou son aidant. Enfin il évaluera l'implantation géographique de la dispensation d'emicizumab, pour les patients suivis par le Centre de Référence Hémophilie de Lyon.

Après avoir évoqué l'hémophilie et sa prise en charge, une réflexion sur l'accès aux soins sera menée. Enfin, cette thèse présentera l'évaluation de la pratique de dispensation officinale d'emicizumab, menée auprès des pharmaciens d'officine, trois ans après la mise en place du double circuit de dispensation et elle décrira son implantation géographique.

Les résultats obtenus confirment l'implication des pharmaciens d'officine dans la prise en charge d'une maladie rare et leur satisfaction vis-à-vis de l'organisation mise en place par le Centre de Référence de l'Hémophilie.

## **MOTS CLES**

Hémophilie A – emicizumab - Pharmacie d'officine- Formation – Parcours patient

## **JURY**

le Pr VINCIGUERRA Christine, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier  
le Dr CHAMOUARD Valérie, Praticien Hospitalier  
le Dr GILLET Benjamin, Praticien Hospitalier  
le Dr CHAUX-KER Eulalie, Pharmacien d'officine  
le Dr ROGER Gabrielle, Pharmacien d'officine

## **DATE DE SOUTENANCE**

Vendredi 10 janvier 2025

## **CONTACT**

Pr Christine Vinciguerra [christine.vinciguerra@univ-lyon1.fr](mailto:christine.vinciguerra@univ-lyon1.fr)