

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

Année 2017

THESE n°240-2017

MEMOIRE DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
DE PHARMACIE HOSPITALIERE – PRATIQUE ET RECHERCHE

Soutenu devant le jury interrégional le 19 décembre 2017 par

Mme YAILIAN Anne-Laure

Née le 18 mars 1992, à Viriat

Conformément aux dispositions de l'arrêté du 4 octobre 1988, tient lieu de

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

AMELIORER L'ADHESION MEDICAMENTEUSE DANS LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE :
ELABORATION D'UN PROJET PLURIPROFESSIONNEL HOPITAL-VILLE AVEC
IMPLICATION DU PHARMACIEN D'OFFICINE

JURY

PRESIDENTE : Mme BOULIEU Roselyne, Pharmacien, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

MEMBRES : Mme JANOLY-DUMENIL Audrey, Pharmacien, Maitre de Conférence – Praticien Hospitalier

Mme BLOCH Vanessa, Pharmacien, Maitre de Conférence – Praticien Hospitalier

Mme ESTUBLIER Charline, Rhumatologue, Praticien Hospitalier

M. ROZAIRE Olivier, Docteur en pharmacie

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

| | |
|---|-----------------------|
| • Président de l'Université | M. Frédéric FLEURY |
| • Présidence du Conseil Académique | M. Hamda BEN HADID |
| • Vice-Président du Conseil d'Administration | M. Didier REVEL |
| • Vice-Président de la Commission Recherche | M. Fabrice VALLEE |
| • Vice-Président de la Formation et de la Vie Universitaire | M. Philippe CHEVALIER |

Composantes de l'Université Claude Bernard Lyon 1 SANTÉ

| | |
|---|--|
| UFR de Médecine Lyon Est | Directeur : M. Gilles RODE |
| UFR de Médecine Lyon Sud Charles Mérieux | Directrice : Mme Carole BURILLON |
| Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques | Directrice : Mme Christine VINCIGUERRA |
| UFR d'Odontologie | Directeur : M. Denis BOURGEOIS |
| Institut des Sciences et Techniques de Réadaptation (ISTR) | Directeur : M. Xavier PERROT |
| Département de formation et centre de recherche en Biologie Humaine | Directrice : Anne-Marie SCHOTT |

SCIENCES ET TECHNOLOGIES

| | |
|--|----------------------------------|
| Faculté des Sciences et Technologies | Directeur : M. Fabien DE MARCHI |
| UFR de Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS) | Directeur : M. Yannick VANPOULLE |
| Polytech Lyon | Directeur : M. Emmanuel PERRIN |
| I.U.T. LYON 1 | Directeur : M. Christophe VITON |
| Institut des Sciences Financières et d'Assurance (ISFA) | Directeur : M. Nicolas LEBOISNE |
| ESPE | Directeur : M. Alain MOUGNIOTTE |
| Observatoire des Sciences de l'Univers | Directrice : Mme Isabelle DANIEL |

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1
ISPB - Faculté de Pharmacie Lyon

LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUE ET PHARMACIE GALENIQUE

- **CHIMIE ANALYTIQUE, GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE**

Monsieur Raphaël TERREUX (Pr)
Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)
Madame Anne DENUZIERE (MCU)
Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (MCU-HDR)
Madame Christelle MACHON (MCU-PH)
Monsieur Waël ZEINYEYEH (MCU)

- **PHARMACIE GALENIQUE - COSMETOLOGIE**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (Pr)
Madame Stéphanie BRIANCON (Pr)
Madame Françoise FALSON (Pr)
Monsieur Hatem FESSI (Pr)
Monsieur Fabrice PIROT (PU - PH)
Monsieur Eyad AL MOUAZEN (MCU)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Ghania HAMDY-DEGOBERT (MCU-HDR)
Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)
Madame Giovanna LOLLO (MCU)
Madame Jacqueline RESENDE DE AZEVEDO (MCU)
Monsieur Damien SALMON (AHU)

- **BIOPHYSIQUE**

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

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE

- **DROIT DE LA SANTE**

Monsieur François LOCHER (PU – PH)
Madame Valérie SIRANYAN (MCU - HDR)

- **ECONOMIE DE LA SANTE**

Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (MCU - HDR)
Madame Carole SIANI (MCU – HDR)
Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU)

- **INFORMATION ET DOCUMENTATION**

Monsieur Pascal BADOR (MCU - HDR)

- **HYGIENE, NUTRITION, HYDROLOGIE ET ENVIRONNEMENT**

Madame Joëlle GOUDABLE (PU – PH)

- **INGENIERIE APPLIQUEE A LA SANTE ET DISPOSITIFS MEDICAUX**

Monsieur Gilles AULAGNER (PU – PH)
Madame Claire GAILLARD (MCU)

- **QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE**
Madame Alexandra CLAYER-MONTEMBault (MCU)
Monsieur Vincent GROS (MCU-PAST)
Madame Audrey JANOLY-DUMENIL (MCU-PH)
Madame Pascale PREYNAT (MCU PAST)
- **MATHEMATIQUES – STATISTIQUES**
Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU-PH)
Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)
Madame Marie-Paule GUSTIN (MCU - HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT

- **CHIMIE ORGANIQUE**
Monsieur Pascal NEBOIS (Pr)
Madame Nadia WALCHSHOFER (Pr)
Monsieur Zouhair BOUAZIZ (MCU - HDR)
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)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
- **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**
Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (Pr)
Madame Anne-Emmanuelle HAY DE BETTIGNIES (MCU)
Madame Isabelle KERZAON (MCU)
Monsieur Serge MICHALET (MCU)
- **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU MEDICAMENT**
Madame Roselyne BOULIEU (PU – PH)
Madame Catherine RIOUFOL (PU- PH)
Madame Magali BOLON-LARGER (MCU - PH)
Madame Christelle CHAUDRAY-MOUCHOUX (MCU-PH)
Madame Céline PRUNET-SPANNO (MCU)
Madame Florence RANCHON (MCU-PH)
Monsieur Teddy NOVAIS (AHU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE

- **TOXICOLOGIE**
Monsieur Jérôme GUITTON (PU – PH)
Madame Léa PAYEN (PU-PH)
Monsieur Bruno FOUILLET (MCU)
Monsieur Sylvain GOUTELLE (MCU-PH)
- **PHYSIOLOGIE**
Monsieur Christian BARRES (Pr)
Madame Kiao Ling LIU (MCU)
Monsieur Ming LO (MCU - HDR)

- **PHARMACOLOGIE**
Monsieur Michel TOD (PU – PH)
Monsieur Luc ZIMMER (PU – PH)
Monsieur Roger BESANCON (MCU)
Monsieur Laurent BOURGUIGNON (MCU-PH)
Madame Evelyne CHANUT (MCU)
Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)
Madame Dominique MARCEL CHATELAIN (MCU-HDR)
- **COMMUNICATION**
Monsieur Ronald GUILLOUX (MCU)
- **ENSEIGNANTS ASSOCIES TEMPORAIRES**
Monsieur Olivier CATALA (Pr-PAST)
Madame Mélanie THUDEROZ (MCU-PAST)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES A

- **IMMUNOLOGIE**
Monsieur Guillaume MONNERET (PU-PH)
Madame Cécile BALTER-VEYSSEYRE (MCU - HDR)
Madame Morgane GOSSEZ (AHU)
Monsieur Sébastien VIEL (AHU)
- **HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**
Madame Christine VINCIGUERRA (PU - PH)
Madame Brigitte DURAND (MCU - PH)
Madame Sarah HUET (AHU)
Monsieur Yohann JOURDY (AHU)
- **MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE AUX BIOTECHNOLOGIE INDUSTRIELLES**
Monsieur Patrick BOIRON (Pr)
Monsieur Frédéric LAURENT (PU-PH-HDR)
Madame Florence MORFIN (PU – PH)
Monsieur Didier BLAHA (MCU)
Madame Ghislaine DESCOURS (MCU-PH)
Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU-PH)
Madame Emilie FROBERT (MCU - PH)
Madame Véronica RODRIGUEZ-NAVA (MCU-HDR)
- **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 Pascale COHEN (Pr)
Madame Caroline MOYRET-LALLE (Pr)
Monsieur Alain PUISIEUX (PU - PH)
Madame Emilie BLOND (MCU-PH)
Monsieur Karim CHIKH (MCU - PH)
Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU - PH-HDR)
Monsieur Boyan GRIGOROV (MCU)
Monsieur Hubert LINCET (MCU-HDR)
Monsieur Olivier MEURETTE (MCU)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Stéphanie SENTIS (MCU)
Monsieur Anthony FOURIER (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-PAST)
Madame Valérie VOIRON (MCU - PAST)

- **Assistants hospitalo-universitaires sur plusieurs départements pédagogiques**

Monsieur Alexandre JANIN

- **Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)**

Madame Camille ROZIER

Pr : Professeur

PU-PH : Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

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

PAST : Personnel Associé Temps Partiel

REMERCIEMENTS

A Madame le Professeur Roselyne Boulieu

Je vous remercie d'avoir accepté la présidence de ce jury de thèse. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mes plus respectueuses considérations.

A Madame le Docteur Audrey Janoly-Dumenil

Un immense merci pour ton énergie communicative, ta disponibilité, ton soutien et ton encadrement à toutes les étapes de ce travail. Merci de m'avoir fait confiance initialement pour me proposer ce projet, j'apprécie sincèrement de travailler avec toi.

A Madame le Docteur Charline Estublier

Merci pour ta collaboration et pour avoir accepté de juger ce travail. Je te remercie pour tes conseils avisés et ton aide depuis le début du projet.

A Madame le Docteur Vanessa Bloch

Vous avez spontanément accepté de juger ce travail et je vous en remercie vivement.

A Monsieur le Docteur Olivier Rozaire

Merci pour l'intérêt que vous portez à ce projet et pour avoir accepté spontanément de juger ce travail.

A toutes les personnes qui ont déjà contribué ou contribueront à la mise en place du projet de cette thèse.

Aux différentes équipes pharmaceutiques qui m'ont accueillie,

A toute l'équipe pharmaceutique de Vienne, merci à Renaud, Corinne, Charlotte, Anne, Magali et Anne-Sophie pour ce premier semestre d'internat formateur.

Aux pharmaciennes d'Annonay, un grand merci à vous 3, Isabelle, Sophie et Anne, pour avoir partagé avec moi votre immense motivation et dynamisme. Je garde un très bon souvenir de mon semestre !

A l'équipe pharmaceutique d'HEH, et plus particulièrement Mme Pivot, Audrey, Fabrice, Carole et Diane pour votre bienveillance et accompagnement durant mes différents semestres à HEH. Merci à vous de m'avoir permis de développer mon autonomie et mon organisation.

Je garde également un très bon souvenir de l'équipe des préparateurs. Merci notamment à Julie et Valérie pour votre efficacité et vos qualités humaines.

A l'équipe des DM à Lyon Sud, merci à tous pour votre accueil. Je remercie sincèrement Emmanuelle, Delphine et Laure pour m'avoir intégrée dans de nombreux projets et pour avoir partagé avec moi leurs expériences.

A l'ensemble de l'équipe de la Croix-Rousse que je prends plaisir à découvrir depuis le début de mon semestre.

A Carole Vernay, merci pour votre professionnalisme et votre disponibilité tout au long de mon internat.

A mes parents, merci pour votre présence et votre soutien à toute épreuve ! Vos encouragements et votre compréhension pendant ces longues années d'étude m'ont été précieux ! Merci pour les valeurs que vous avez sues me transmettre. Merci pour tout.

A mon grand frère Alexandre, merci d'avoir été toujours présent pour moi. Je suis très fière que tu sois mon frère.

A Valérie et Agathe, ma belle-sœur et nièce préférées ! Merci à vous pour tous les moments de joie partagés. Hâte de rencontrer le petit frère !

A mes grands parents, merci pour votre soutien et tous les bons partagés avec chacun de vous, j'aurais voulu que vous soyez encore tous là pour me voir franchir cette étape.

A Christine, Marc, Marie, Claire et Clémentine, merci pour tous les moments partagés, toujours en musique ! Je garde en tête de nombreux souvenirs de rigolades.

A mes amis inconditionnels,

Anne-Camille, je te remercie pour ta vision toujours enjouée et réfléchie des événements. Merci pour les moments qui nous permettent de changer d'air. Tu es une super amie !

Marie-Amélie, pour nos nombreuses discussions à « refaire le monde » et ton amitié depuis de nombreuses années.

Clément, pour ta sensibilité et ta créativité. Merci pour ton amitié sincère.

Valentin, pour ton humour et ton sens de la répartie !

Thomas, pour ta motivation et les moments partagés.

Kelly et Marine, merci pour votre véritable générosité.

A tous mes co-internes,

De Vienne : Julien pour ton partage musical, et toi Popo pour toutes tes (més)aventures encore inégalées !

De HEH : Claire, Pauline (encore !), Sya, Camille et Teddy puis Constance, Colombe, Elise et Bastien (merci pour les infos grade III partagées !)

Claire DB, 3 semestres ensemble (et oui !), merci pour ta vision toujours positive des choses et nos échanges « en mode recherche » ! C'était trop chouette ☺

Une pensée particulière à mes presque co-internes : Fadoua, Julie, Anne-So, Victoire, Marie-Audrey et Emile. Tout est noté dans le cahier ☺, sauf notre futur WE !

De Lyon Sud, notamment Louise, Chloé, Alban et Camille petite pensée particulière pour votre vivacité d'esprit et votre optimisme à toute épreuve ! Merci tout simplement pour votre présence !

Et enfin Croix-Rousse, Béa, Lucie, Chloé, Camille, Constance et Pierre ... ce n'est que le début ! Objectif 10 km pour 2018 !

A tous les autres internes que j'ai eu la chance de rencontrer. Un grand merci à vous tous pour les (futurs) moments à venir : Aurélie, Vincent, Caroline, Nicolas, Marine, Eloïse ...

A mes amis de fac (ou rattachés !) : Zoé et Olivier, Mathilde, Aurélie et David, Victoria, Marie et Céline ... « loin des yeux mais près du cœur ». J'ai en tête de nombreux souvenirs et j'espère qu'il y en aura d'autres !

TABLE DES MATIERES

| | |
|--|-----------|
| LISTE DES ABREVIATIONS..... | 14 |
| LISTE DES FIGURES..... | 15 |
| LISTE DES TABLEAUX..... | 15 |
| LISTE DES ANNEXES | 15 |
| INTRODUCTION | 16 |
| Partie I : Contexte et justification du projet..... | 18 |
| 1 La polyarthrite rhumatoïde | 19 |
| 1.1 Epidémiologie | 19 |
| 1.2 Physiopathologie..... | 19 |
| 1.3 Diagnostic..... | 20 |
| 1.4 Stratégie thérapeutique..... | 20 |
| 1.5 Définition et estimation de l'adhésion médicamenteuse dans la PR..... | 24 |
| 1.6 Facteurs de non adhésion | 28 |
| 1.7 Impact médico-économique de la non adhésion | 28 |
| 1.8 Interventions pour améliorer l'adhésion dans la PR | 29 |
| 2 Les soins pharmaceutiques | 30 |
| 2.1 Définition | 30 |
| 2.2 Situation en France | 31 |
| 2.3 Rôle du pharmacien de ville dans la prise en charge des patients chroniques..... | 33 |
| 3 Hypothèse de recherche | 35 |
| Partie II : Etude exploratoire auprès des pharmaciens de ville | 36 |
| 1 Introduction | 40 |
| 2 Méthode | 41 |
| 3 Résultats | 42 |
| 4 Discussion | 55 |
| 5 Conclusion | 60 |
| Partie III : Elaboration d'un protocole de recherche | 71 |
| 1 Justification scientifique..... | 73 |
| 1.1 Etat actuel des connaissances – Rationnel | 73 |
| 1.2 Hypothèse de la recherche | 73 |
| 1.3 Population cible | 73 |
| 1.4 Rapport bénéfices/risques..... | 73 |
| 1.5 Retombées attendues..... | 73 |
| 2 Conception et objectifs de la recherche..... | 75 |
| 2.1 Type d'étude | 75 |
| 2.2 Méthode pour la randomisation | 75 |
| 2.3 Objectif principal..... | 76 |
| 2.4 Objectifs secondaires..... | 76 |
| 2.5 Critères de jugement | 77 |
| 3 Critères d'éligibilité..... | 78 |

| | | |
|------|--|-----|
| 3.1 | Critères d'inclusion | 78 |
| 3.2 | Critères de non inclusion | 79 |
| 3.3 | Critères de sortie prématurée | 79 |
| 3.4 | Modalités de recrutement et faisabilité | 79 |
| 4 | Organisation générale | 80 |
| 4.1 | Calendrier de l'étude | 80 |
| 4.2 | Schéma général et tableau récapitulatif..... | 80 |
| 4.3 | Déroulement de l'étude..... | 84 |
| 4.4 | Règles d'arrêt temporaire ou définitif | 91 |
| 5 | Aspects médico-économiques | 92 |
| 5.1 | Contexte et justification de l'étude | 92 |
| 5.2 | Objectifs de l'évaluation médico-économique..... | 92 |
| 5.3 | Point de vue | 92 |
| 5.4 | Horizon temporel..... | 92 |
| 5.5 | Modalités d'obtention des données économiques..... | 92 |
| 5.6 | Identification et quantification des ressources consommées..... | 93 |
| 5.7 | Méthodes de valorisation des ressources | 94 |
| 5.8 | Analyse coût-utilité | 95 |
| 5.9 | Analyse d'impact budgétaire | 96 |
| 6 | Évaluation de la sécurité | 98 |
| 6.1 | Définitions..... | 98 |
| 6.2 | Responsabilités de l'investigateur | 100 |
| 7 | Aspects statistiques | 101 |
| 7.1 | Nombre de sujets nécessaires | 101 |
| 7.2 | Description des méthodes statistiques | 101 |
| 7.3 | Méthode de prise en compte des données manquantes..... | 104 |
| 7.4 | Gestion des modifications apportées au plan d'analyse..... | 105 |
| 7.5 | Responsable des analyses et logiciel utilisé..... | 105 |
| 8 | Droits d'accès aux données et documents sources | 106 |
| 8.1 | Accès aux données..... | 106 |
| 8.2 | Documents sources..... | 106 |
| 8.3 | Confidentialité des données | 106 |
| 9 | Contrôle et assurance de la qualité..... | 108 |
| 10 | Considérations éthiques..... | 109 |
| 10.1 | Autorités compétentes | 109 |
| 10.2 | Modifications substantielles | 109 |
| 10.3 | Information du patient et formulaire de consentement écrit | 109 |
| 10.4 | Déclaration de conformité..... | 109 |
| 10.5 | Période d'exclusion..... | 110 |
| 10.6 | Indemnisation des sujets | 110 |
| 11 | Gestion et conservation des données | 111 |

| | | |
|------|--|------------|
| 11.1 | Cahier d'observation..... | 111 |
| 11.2 | Gestion des données..... | 111 |
| 11.3 | Comité scientifique ou comité de pilotage (steering committee) | 112 |
| 11.4 | CNIL | 112 |
| 11.5 | Archivage | 112 |
| 12 | Financement et assurance..... | 114 |
| 12.1 | Budget de l'étude..... | 114 |
| 12.2 | Assurance | 115 |
| 13 | Règles relatives à la publication | 115 |
| | DISCUSSION | 117 |
| | CONCLUSION ET PERSPECTIVES..... | 118 |
| | CONCLUSIONS GÉNÉRALES | 120 |
| | Annexes | 135 |

LISTE DES ABREVIATIONS

| | |
|--------------------|---|
| ACR | American College of Rheumatology |
| ANSM | Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé |
| ARC | Attaché de Recherche Clinique |
| BMQ | Beliefs about Medicines Questionnaire |
| BPC | Bonnes Pratiques Cliniques |
| Brief IPQ R | Brief Illness Perception Questionnaire Revised |
| CCTIRS | Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé |
| CNIL | Commission Nationale Informatique et Liberté |
| CPP | Comité de Protection des Personnes |
| CRF | Case Report Form (cahier d'observation) |
| DAS-28 | Disease Activity Score (28 items) |
| DIM | Département d'Information Médicale |
| EI | Événement Indésirable |
| EIG | Événement Indésirable Grave |
| EQ-5D-3L | EuroQol-5 Dimensions |
| EULAR | European League Against Rheumatism |
| HAQ | Heath Assessment Questionnaire |
| HCL | Hospices Civils de Lyon |
| HPST | Hôpital Patient Santé Territoire |
| MMAS-8 | Morisky Medication Adherence Scale-8 items |
| MPR | Medication Possession Ratio |
| OMS | Organisation Mondiale de la Santé |
| PR | Polyarthrite rhumatoïde |
| QALY | Quality-Adjusted Life Year |
| SATMED Q | Treatment Satisfaction with Medicines Questionnaire |
| SF-36 | Short-Form-36 items |
| SFPC | Société Française de Pharmacie |
| SFR | Société Française de Rhumatologie |
| TEC | Technicien d'Etude Clinique |
| URPS | Union Régionale des Professionnels de Santé |

LISTE DES FIGURES

| | |
|--|----|
| Figure 1 : Algorithme de prise en charge de la PR en 2014 selon les recommandations de la SFR (10) | 23 |
| Figure 2 : Modèle de pharmacie clinique proposé par la SFPC en 2017 | 32 |
| Figure 3 : Schéma de l'étude REMEDIA | 81 |
| Figure 4 : Flowchart de l'étude REMEDIA..... | 82 |

LISTE DES TABLEAUX

| | |
|--|----|
| Tableau 1 : Critères ACR/EULAR 2010 | 20 |
| Tableau 2 : Adhésion médicamenteuse des patients dans la PR | 27 |
| Tableau 3 : Recrutement attendu des différents centres de l'étude..... | 80 |
| Tableau 4 : Données à recueillir au cours de l'étude | 83 |

LISTE DES ANNEXES

| | |
|---|-----|
| Annexe 1 : Informations générales de l'étude | 136 |
| Annexe 2 : Résumé de l'étude | 141 |
| Annexe 3 : Disease Activity Score 28 (DAS-28)..... | 149 |
| Annexe 4 : Health Assessment Questionnaire (HAQ) | 150 |
| Annexe 5 : Questionnaire EuroQol 5 dimensions – 3L..... | 152 |
| Annexe 6 : Short Form-36 (SF-36) | 154 |
| Annexe 7 : Questionnaire Biosecure | 159 |
| Annexe 8 : Questionnaire de connaissances méthotrexate..... | 163 |
| Annexe 9 : Questionnaire Brief IPQ-R | 165 |
| Annexe 10 : Questionnaire BMQ..... | 167 |
| Annexe 11 : Exemples de fiches thérapeutiques sur les traitements de fond de la PR..... | 169 |
| Annexe 12 : Bilan médicamenteux de sortie..... | 172 |
| Annexe 13 : Plan de prise personnalisé..... | 173 |
| Annexe 14 : Questionnaire de Morisky (MMAS- 8)..... | 174 |
| Annexe 15 : Questionnaire SATMED-Q | 175 |

Introduction

La polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme inflammatoire chronique le plus fréquent, est un véritable enjeu de santé publique. La pathologie est responsable de conséquences fonctionnelles, d'une diminution de la qualité de vie, d'une augmentation de la morbi-mortalité et de dépenses de santé. L'arsenal thérapeutique actuel permet de contrôler efficacement la maladie. Néanmoins, la littérature scientifique rapporte une adhésion médicamenteuse des patients insuffisante dans la polyarthrite rhumatoïde, compromettant l'efficacité thérapeutique et augmentant les dépenses de santé liées à la polyarthrite rhumatoïde.

L'objectif de ce travail était double. Dans un premier temps, il s'agissait d'évaluer les perceptions et le ressenti des pharmaciens de ville sur l'intérêt et la faisabilité d'entretiens pharmaceutiques d'accompagnement de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Dans un second temps, il s'agissait d'élaborer un protocole proposant une intervention pluriprofessionnelle pour améliorer l'adhésion médicamenteuse dans la polyarthrite rhumatoïde.

Le travail proposé se décline en trois parties. Une première partie bibliographique sera axée sur la justification et le contexte de l'étude. Une deuxième partie présentera, sous forme d'article, un travail expérimental destiné à étudier qualitativement les besoins et attentes des pharmaciens de ville vis-à-vis du déploiement d'entretiens pharmaceutiques dans la polyarthrite rhumatoïde. Enfin, à partir des résultats recueillis auprès des pharmaciens, une troisième partie proposera le protocole de recherche rédigé pour évaluer l'impact d'une intervention pluriprofessionnelle ville-hôpital sur l'adhésion médicamenteuse des patients dans la polyarthrite rhumatoïde.

Partie I : Contexte et justification du projet

1 La polyarthrite rhumatoïde

1.1 Epidémiologie

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est un enjeu majeur de santé publique. Il s'agit du rhumatisme inflammatoire chronique le plus fréquent chez l'adulte. En France, sa prévalence est estimée à environ 0,35% (1) et touche environ 230 000 personnes. L'incidence de la maladie est estimée entre 25 et 50 cas pour 100 000 habitants (2). La maladie débute habituellement entre 40 et 50 ans mais les premiers symptômes peuvent s'observer à tout âge. Elle est 3 à 4 fois plus fréquente chez la femme à cet âge mais cet écart s'atténue progressivement après 70 ans. L'évolution de la fréquence de la PR dans le temps reste une donnée encore difficile à déterminer (3). Une revue de la littérature récente a souligné des résultats contradictoires entre les différentes études (4). Cependant, l'activité de la maladie et ses conséquences ont diminué au cours du temps en parallèle des progrès thérapeutiques. Une surmortalité significative est parfois décrite dans la PR, notamment en termes de risques cardiovasculaires.

1.2 Physiopathologie

La pathologie entraîne une destruction articulaire progressive et des répercussions fonctionnelles, psychologiques, sociales et professionnelles parfois graves pour le patient. Les symptômes initiaux sont caractérisés par des douleurs articulaires associées à une raideur matinale et un gonflement articulaire (synovite) (5). Il existe essentiellement un syndrome inflammatoire, une atteinte articulaire (érosions, voire destructions articulaires), et peu fréquemment des manifestations extra-articulaires (nodules rhumatoïdes). L'évolution de la pathologie se fait par poussées et entraîne un handicap en l'absence de prise en charge particulière. La PR est une maladie multifactorielle (2,6) dont le développement et l'évolution peuvent impliquer des causes génétiques, immunologiques, hormonales, environnementales et psychologiques. Les facteurs génétiques et environnementaux jouent un rôle indiscutable dans le développement et la sévérité de la PR. On constate que 2 à 12 % des malades ont un apparenté du premier degré atteint (7) et que le taux de concordance varie de 12 % à 15 % chez les jumeaux monozygotes et de 2 % à 5 % chez les jumeaux dizygotes (8). Parmi les facteurs

environnementaux, le tabac a été défini comme le principal facteur de risque impliqué dans le développement et la sévérité de la PR (2).

1.3 Diagnostic

Les critères ACR/EULAR 2010 ont été publiés par l’American College of Rheumatology (ACR) et l’European League Against Rheumatism (EULAR). Ils ont été initialement créés pour homogénéiser les populations de patients inclus dans les essais cliniques et sont couramment utilisés pour le diagnostic de la PR. Ces critères offrent une meilleure sensibilité mais une spécificité plus faible en comparaison des anciens critères de 1987 (9).

| | |
|--|---|
| Type d'atteinte articulaire (0-5) | |
| 1 articulation moyenne ou grosse | 0 |
| 2-10 articulations moyennes ou grosses | 1 |
| 1-3 petites articulations | 2 |
| 4-10 petites articulations | 3 |
| >10 articulations (au moins 1 petite articulation) | 5 |
| Sérologie (0-3) | |
| Ni FR ni ACPA | 0 |
| Au moins un test faiblement positif | 2 |
| Au moins un test fortement positif | 3 |
| Durée de la synovite (0-1) | |
| <6 semaines | 0 |
| >6 semaines | 1 |
| Marqueurs de l'inflammation (0-1) | |
| Ni CRP ni VS élevée | 0 |
| CRP ou VS élevée | 1 |

Le diagnostic de PR est posé si le score est ≥ 6 .

Tableau 1 : Critères ACR/EULAR 2010

1.4 Stratégie thérapeutique

La Société Française de Rhumatologie (SFR) a publié en 2014 des recommandations (10) pour la prise en charge des patients atteints de PR en s'appuyant sur les recommandations de l'EULAR (11). Ces recommandations rappellent l'importance de l'implication du patient dans sa prise en charge et son suivi thérapeutique. La PR nécessite une prise en charge thérapeutique précoce, spécialisée, individualisée et multidisciplinaire. L'objectif est la rémission clinique, notamment en cas de PR débutante,

ou au moins une faible activité de la maladie en cas de PR évoluée. Une instauration de traitement précoce est essentielle dans l'évolution de la pathologie. Elle permet d'obtenir plus facilement une rémission et limite l'incapacité fonctionnelle et l'atteinte structurale. Les recommandations de l'EULAR 2016 (12) soulignent la nécessité d'une prise en charge de la PR notamment dans sa phase débutante puisqu'il existe une phase préclinique de perturbations immunologiques laissant une place à des traitements très précoces.

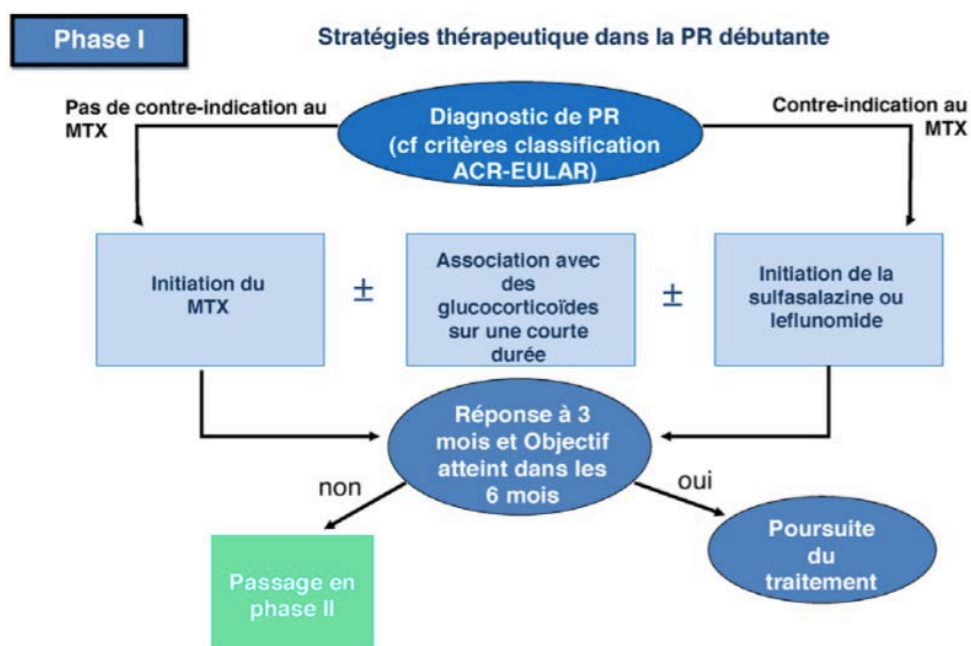
Des indices composites d'activité tels que le Disease Activity Score 28 (DAS-28) permettent d'évaluer le niveau de contrôle de la maladie : rémission = $\text{DAS28} < 2,6$ et faible niveau d'activité = $2,6 \leq \text{DAS28} < 3,2$. Un contrôle serré de la maladie ou « tight control » avec une stratégie thérapeutique dynamique et un objectif défini « treat to target » sont nécessaires. La mise en place d'un suivi rapproché et des adaptations thérapeutiques fréquentes peuvent être utiles pour atteindre l'objectif thérapeutique et un meilleur contrôle de la PR. Une maîtrise de la maladie permet ainsi de limiter le recours à la chirurgie et de réduire la mortalité et les événements cardiovasculaires.

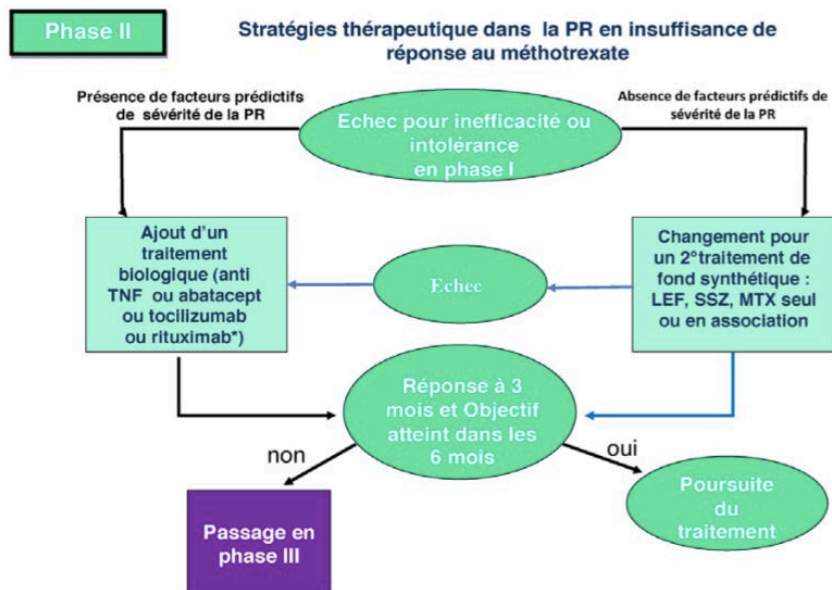
La prise en charge du patient doit être globale intégrant, en complément des traitements médicamenteux, des mesures d'éducation thérapeutique, un soutien psychologique, une rééducation et réadaptation fonctionnelle ou de la chirurgie.

Concernant la prise en charge médicamenteuse de la PR, elle peut nécessiter un traitement d'action immédiate et un traitement de fond. Les traitements d'action immédiate peuvent être utilisés dans la phase symptomatique de la maladie et sont représentés par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) en 1ère intention, les antalgiques (paracétamol, opioïdes), la corticothérapie orale à faible dose ou intra-articulaire. Les recommandations de l'EULAR 2016 (13) proposent de restreindre l'utilisation des corticoïdes, à la plus faible dose possible et pour une durée la plus courte possible (< 6 mois), du fait des risques engendrés par les doses cumulées de corticoïdes.

Le méthotrexate en monothérapie est le traitement de fond de 1ère ligne chez les patients ayant une PR active, la dose optimale doit être obtenue en 4 à 8 semaines (per os ou en sous-cutanée si réponse insuffisante ou intolérance). En cas de contre-indication ou d'intolérance au méthotrexate, le léflunomide ou la sulfasalazine peuvent être envisagés. Chez les patients insuffisamment répondeurs aux traitements de fond de 1ère

ligne et en cas de facteurs de mauvais pronostic, un biomédicament peut être ajouté (anti-TNF, abatacept ou tocilizumab, rituximab). En l'absence de facteurs de mauvais pronostic, une association de traitements de fond synthétiques (méthotrexate, léflunomide, sulfasalazine, hydroxychloroquine) ou une substitution par un autre traitement de fond synthétique (léflunomide, sulfasalazine) peuvent être envisagées. L'utilisation d'hydroxychloroquine est intéressante en association à d'autres traitements de fond (synthétiques ou biologiques) pour en renforcer l'effet mais de par son absence d'efficacité sur les destructions articulaires, elle n'est pas recommandée en monothérapie. En 3ème ligne, un biomédicament doit être envisagé. L'optimisation des biomédicaments, et notamment les anti-TNF α , est possible après une rémission complète de plus de 6 mois, en favorisant une décroissance de dose ou un espacement des prises (14).





Facteurs prédictifs de sévérité : atteinte ou progression structurale, activité clinique et /ou biologique élevée, taux élevé des auto-anticorps FR/ACPA.

Rituximab* : antécédent personnel de lymphome, tuberculose latente avec impossibilité de chimioprophylaxie, risque élevé de tuberculose, antécédent personnel de sclérose en plaque, antécédent personnel de cancer de moins de 5 ans

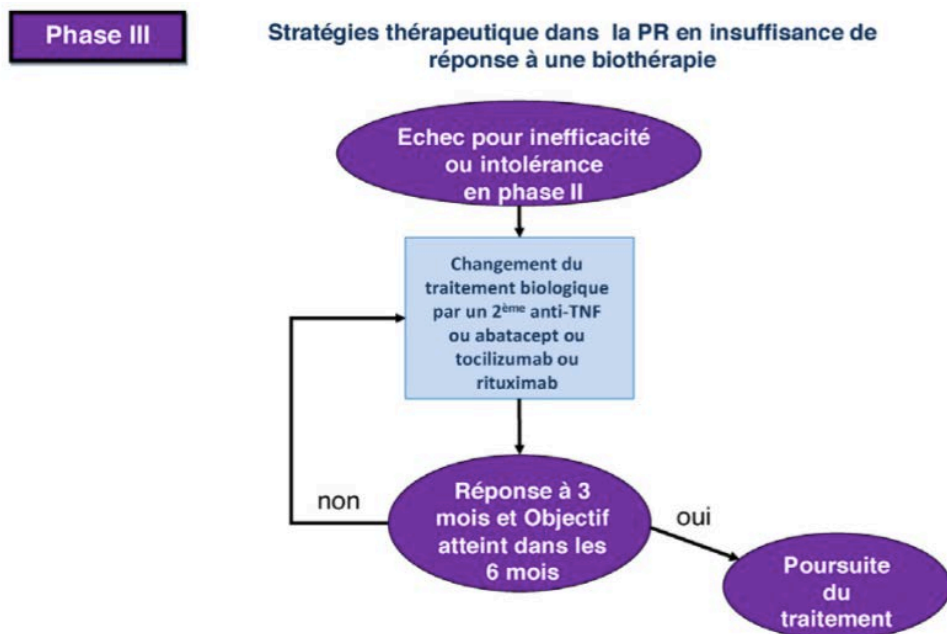


Figure 1 : Algorithme de prise en charge de la PR en 2014 selon les recommandations de la SFR (10)

Récemment, la commercialisation des biosimilaires est venue compléter la stratégie thérapeutique de la PR. Un biosimilaire est un médicament biologique développé pour être similaire à un autre produit biologique existant. Dans la PR, 4 biosimilaires peuvent être proposés : adalimumab, étanercept, infliximab et rituximab.

On notera également la commercialisation de traitements synthétiques ciblant les janus kinases. Deux molécules administrées par voie orale ont été récemment mises sur le marché : tofacitinib et baricitinib. Pour l'EULAR, la place actuelle de ces traitements est réservée à l'échec d'un traitement de fond synthétique ou biologique. Ils peuvent être utilisés seul ou en association avec le méthotrexate (15).

1.5 Définition et estimation de l'adhésion médicamenteuse dans la PR

L'adhésion médicamenteuse est définie par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme « une appropriation réfléchie de la part du patient de la prise en charge de sa maladie et de ses traitements, associée à la volonté de persister dans la mise en pratique d'un comportement prescrit » (16). Les déterminants de l'adhésion médicamenteuse sont classés selon 5 types de facteurs : démographiques et socio-économiques, liés au système de soin et à l'équipe soignante, liés à la pathologie, liés au traitement et liés au patient. Ainsi il s'agit d'un phénomène complexe et variable dans le temps et plusieurs méthodes, directes et indirectes, existent pour la mesurer même si à ce jour, aucun gold standard fiable et reproductible n'a été défini (17,18). L'adhésion médicamenteuse est considérée satisfaisante pour des taux d'adhésion supérieurs à 80% (signifiant que plus de 80 % des doses prescrites sont effectivement prises par le patient). On la distingue de la persistance qui se définit comme la durée de prise d'un médicament spécifique sans interruption.

En 2003, l'OMS a rapporté que, dans les pays développés, 50% des patients atteints de maladie chronique respectaient le traitement prescrit (16). Cette adhésion non optimale est confirmée dans la littérature pour la PR, avec une grande variabilité de 30 à 80% (19). Une méta-analyse récente a montré que seulement 66 % des patients étaient adhérents à leur traitement (20). En fonction de la définition de l'adhésion médicamenteuse, de la méthodologie utilisée et des médicaments concernés, les taux de patients adhérents sont

variables mais globalement insuffisants (19,21). Les principales études analysant l'adhésion médicamenteuse des patients dans la PR sont présentées dans le tableau 2.

| Référence | Etude (année) | Maladie étudiée et nombre de patients (n) | Méthode de mesure | Médicaments concernés | Résultats |
|-----------|--------------------------|--|-----------------------------------|---|---|
| (22) | Calip et al (2017) | Polyarthrite rhumatoïde (53 477) | MPR | Etanercept, adalimumab, certolizumab, golimumab | 37% adhérents |
| (23) | Calvo-Alén et al (2016) | Polyarthrite rhumatoïde (364) | MPR, Morisky-Green questionnaire | bDMARDs | 85,7% adhérents |
| (24) | Prudente (2016) | Polyarthrite rhumatoïde (55) et lupus érythémateux systémique (37) | Morisky scale questionnaire | DMARDs | 16,4 % adhérents (PR) et 45,9% adhérents (lupus) |
| (25) | Xia et al (2016) | Polyarthrite rhumatoïde (122) | Questionnaire (CQR) | DMARDs | 38% adhérents |
| (26) | De Cuyper et al (2016) | Polyarthrite rhumatoïde (129) | Questionnaire (CQR, MARS-5), MEMS | Méthotrexate | 58% adhérents |
| (27) | DiBenedetti et al (2015) | Polyarthrite rhumatoïde (501) | Questionnaire électronique | Méthotrexate | 58% adhérents |
| (28) | Gadallah et al (2015) | Polyarthrite rhumatoïde (140) | MMAS-8 | DMARDs | 90,7% patients avec faible adhésion) et 9,3% patients avec adhésion modérée |
| (29) | Tkacz et al (2014) | Polyarthrite rhumatoïde (3 892) | MPR | Golimumab, adalimumab et etanercept | 82% adhérents (golimumab), 70,5% adhérents (adalimumab), 61,8% adhérents (etanercept) |

| | | | | | |
|------|------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|--------------------------|--|
| (30) | Grijalva et al (2010) | Polyarthrite rhumatoïde (14 586) | MPR | DMARDs | Etanercept : MPR = 73%, Leflunomide : MPR = 69%, Méthotrexate : MPR = 59%, Hydroxychloroquine : MPR = 49%, Sulfasalazine : MPR = 33% |
| (31) | Contreras-Yanez et al (2010) | Polyarthrite rhumatoïde (93) | Interview | DMARDs | 51% adhérents |
| (32) | van den Bemt et al (2009) | Polyarthrite rhumatoïde (228) | Interview, questionnaires (CQR/MARS) | DMARDs | 99% adhérents (interview), 67% adhérents (CQR), 60% adhérents (MARS) |
| (33) | Borah et al (2009) | Polyarthrite rhumatoïde (3 829) | MPR | Etanercept or adalimumab | Adalimumab : 63% adhérents (patients naïfs), 70% (patients déjà traités), Etanercept : 65% (patients naïfs), 73% (patients déjà traités) |
| (34) | Curkendall et al (2008) | Polyarthrite rhumatoïde (2 285) | MPR | Etanercept or adalimumab | MPR moyen de 52% |

Tableau 2 : Adhésion médicamenteuse des patients dans la PR

1.6 Facteurs de non adhésion

D'après Horne et al (35), la non-adhésion peut être intentionnelle (croyances et perceptions des patients vis-à-vis de leur maladie et traitement) ou non intentionnelle (problèmes de dextérité, d'oubli et/ou le manque de connaissances ou d'information sur la maladie et son traitement). La non adhésion non intentionnelle sera plus sensible aux interventions éducatives telles qu'un apport d'information avec une communication adaptée au patient. Pour agir sur la non adhésion intentionnelle, il faut prendre en compte globalement le patient (priorités, préférences, expériences...) pour lui proposer un accompagnement thérapeutique adapté.

Dans la PR, le défaut d'adhésion des patients vis-à-vis du traitement de fond est multifactoriel (36–40) et les principaux facteurs de non adhésion sont liés :

- au traitement : perceptions négatives (41–43), effets indésirables (44), défaut d'information et de connaissances (22–24), inefficacité ressentie,
- au stade la maladie,
- à l'absence de suivi médical régulier (42,47).

D'autre part, il a été montré qu'un faible niveau de littératie pouvait conduire à une mauvaise adhésion médicamenteuse dans la PR (48,49).

Enfin, une rupture de la continuité des soins entre ville et hôpital favorise l'iatrogénie médicamenteuse et la mauvaise adhésion des patients (50,51).

L'adhésion non optimale des patients dans la PR compromet l'efficacité thérapeutique. En effet, il a été démontré que la mauvaise adhésion augmentait l'activité de la maladie (28,31,52–54) et entraînait des échecs de traitement (55). Ainsi, il apparaît important de mettre en place des stratégies pour améliorer l'adhésion médicamenteuse des patients dans la PR. La prise en compte des croyances des patients vis-à-vis de leurs traitements est apparue importante dans plusieurs études (56,57). Néanmoins, les interventions ciblant les facteurs de non adhésion, à la fois intentionnels et non intentionnels sont à privilégier (58–61).

1.7 Impact médico-économique de la non adhésion

Dans la PR, les soins de santé imputables à la maladie ne sont pas négligeables. Le suivi d'une cohorte de patients atteints de PR a montré que les dépenses de santé annuelles remboursées sont deux fois plus élevées par rapport à une population témoin (62).

Dans plusieurs pathologies chroniques, la prise en charge des patients non adhérents à leur traitement est associée à des coûts de santé plus importants par rapport à celle des patients adhérents (63). Dans la PR, la mauvaise adhésion médicamenteuse des patients peut compromettre l'efficacité du traitement, diminuer la qualité de vie et augmenter les dépenses de santé. Dans la littérature actuelle, peu de données existent sur l'impact économique de la non adhésion (64). Deux études récentes ont montré que les coûts de prise en charge des patients atteints de PR avec une mauvaise adhésion médicamenteuse sont évalués significativement supérieurs comparativement aux patients adhérents (65,66). Chez les patients adhérents les coûts de santé (hors dépenses médicamenteuses) sont apparus 33% moins importants que chez les non adhérents. Une augmentation du recours aux soins, hospitaliers et ambulatoires, est notamment constatée chez les patients non adhérents (67–69). Ainsi il est nécessaire de mettre en place des stratégies pour améliorer l'adhésion médicamenteuse des patients et donc potentiellement de diminuer les coûts de santé liés à cette non adhésion (70).

Des collaborations médecin-pharmacien en ville ont déjà démontré leur efficience dans la prise en charge de pathologies chroniques telles que l'hypertension artérielle (71), le diabète (72,73) et l'arthrose (74). Par exemple, le ratio coût-utilité différentiel entre la stratégie de référence et celle testée dans l'arthrose était de 14 395 \$/ Quality Adjusted Life Year (QALY).

1.8 Interventions pour améliorer l'adhésion dans la PR

Dans différentes pathologies chroniques, des interventions ont été proposées pour améliorer l'adhésion médicamenteuse des patients (30–33). Ces interventions sont souvent hétérogènes et leur évaluation ne permet pas de conclure avec un niveau de preuve suffisant. Dans la PR, des interventions visant à optimiser l'adhésion médicamenteuse (entretiens psychosociaux, séances d'éducation en groupe ou individuelles) ont montré des résultats modérés (76). Cela s'explique notamment par une intervention non centrée sur le patient et inadaptée à son niveau de littératie (14), non structurée et non pluriprofessionnelle. L'évaluation d'interventions visant à accroître l'adhésion médicamenteuse dans la PR est rare dans la littérature (76). Ainsi, il semble important de proposer et évaluer, avec un niveau de preuve suffisant, de nouvelles interventions visant à améliorer l'adhésion médicamenteuse des patients (22).

Les entretiens motivationnels semblent être efficaces pour améliorer l'adhésion médicamenteuse dans la PR (77). Cependant, des interventions plus globales prenant en compte différentes composantes (information du patient, entretien motivationnel, formation à la résolution des problèmes...) semblent être des interventions plus efficaces (78).

L'implication du pharmacien dans les interventions semble prometteuse dans plusieurs pathologies. En effet, des conseils sur la gestion médicamenteuse ou la résolution de problèmes médicamenteux lors d'entretiens favorisent l'adhésion médicamenteuse et les connaissances des patients (79).

Récemment, une étude française a suggéré que des soins pharmaceutiques à l'hôpital regroupant analyse de prescriptions, conciliation médicamenteuse et entretiens éducatifs avec le patient pourraient améliorer la continuité des traitements médicamenteux et réduire l'iatrogénie (80).

2 Les soins pharmaceutiques

2.1 Définition

La notion de « soins pharmaceutiques » ou « pharmaceutical care » s'est d'abord développée à l'étranger, et notamment au Canada dans les années 1990. L'Ordre des Pharmaciens du Québec les définit comme l' « ensemble des actes et services que le pharmacien doit procurer à un patient afin d'améliorer sa qualité de vie par l'atteinte d'objectifs pharmaco-thérapeutiques de nature préventive, curative ou palliative » (81). Cette démarche, centrée sur le patient, vise à assurer que « tous les soins de santé qui peuvent avoir un impact sur la thérapeutique sont apportés d'une façon optimale ». En 2006, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a encouragé les pharmaciens à développer une pratique de la pharmacie centrée sur le patient (82). Elle définit les « soins pharmaceutiques » de la manière suivante : « contribution responsable de la thérapeutique médicamenteuse dans le but d'atteindre des résultats précis qui améliorent ou maintiennent la qualité de vie du patient. Il s'agit d'un processus en collaboration qui vise à prévenir, identifier ou résoudre les difficultés liées aux médicaments et à la santé. C'est un processus continu d'amélioration de la qualité pour l'utilisation des produits de santé ». Le pharmacien doit alors réunir 7 compétences :

soignant, communicant, preneur de décision, enseignant, « life-long learner », « leader » et « manager ». Ainsi, il doit :

- identifier les besoins du patient (et éventuellement les difficultés) liés à son traitement, impliquant une communication avec l'équipe de soins et une écoute du patient,
- développer un « plan de soins » en accord avec l'équipe de soins et le patient, avec des objectifs atteignables pour le patient,
- mettre en place une stratégie des traitements, en collaboration avec l'équipe soignante et le patient,
- évaluer et adapter la prise en charge en fonction des nouveaux besoins du patient (83).

2.2 Situation en France

En France, cette notion de « soins pharmaceutiques » est encore peu utilisée ; le terme « soins pharmaceutiques » est controversé. Toutefois, on constate que depuis plusieurs années la pratique pharmaceutique évolue vers une activité centrée sur les patients et en collaboration médicale. La Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC) a proposé en 2017 un modèle de pharmacie clinique proposant les différentes étapes du parcours de soins qui contribuent à la sécurisation, la pertinence et à l'efficacité du recours aux produits de santé.

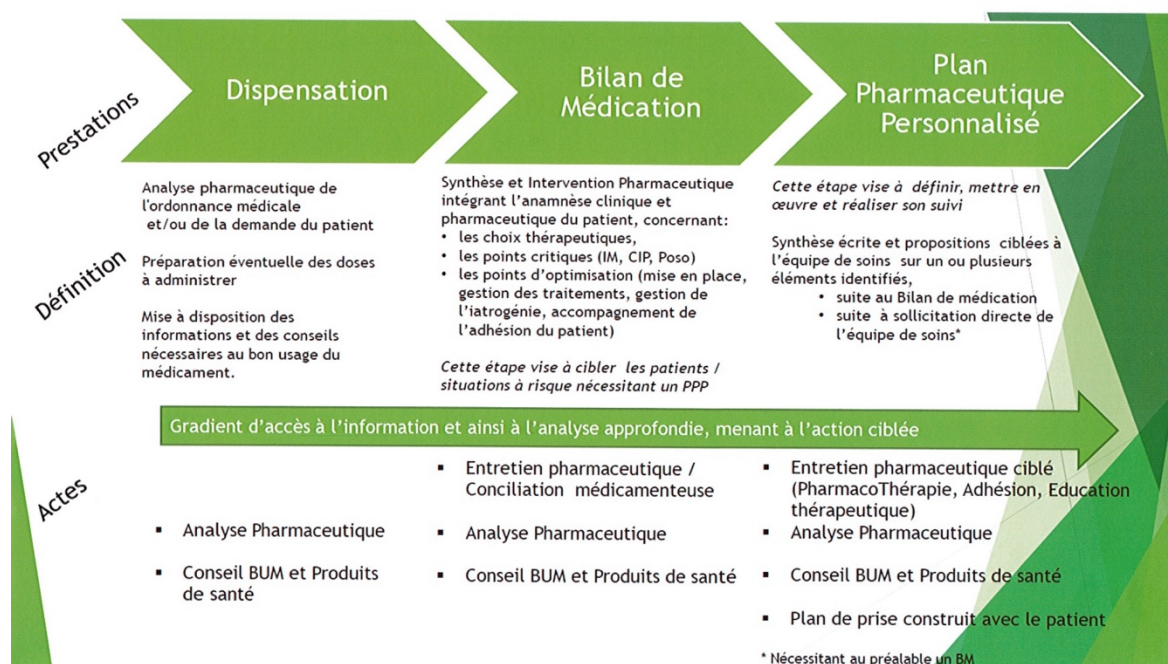


Figure 2 : Modèle de pharmacie clinique proposé par la SFPC en 2017

Aujourd'hui, le pharmacien clinicien est en charge de la mise en place de la sécurisation du circuit du médicament et des dispositifs médicaux associés et de la stratégie thérapeutique efficiente et sûre définie par le médecin pour un patient donné (84). Il est ainsi amené à participer à un certain nombre d'activités de pharmacie clinique, et notamment :

- L'analyse des prescriptions : expertise structurée et continue des thérapeutiques du patient, de leurs modalités d'utilisation et des connaissances et pratiques du patient. L'objectif est d'obtenir une optimisation de l'efficacité et de la sécurité des thérapeutiques, ainsi qu'une minimisation des coûts et une pharmaco adhérence optimale (85),
- L'information au patient,
- L'éducation thérapeutique : processus intégré dans la démarche de soins, par étapes, comprenant un ensemble d'activités organisées de sensibilisation, d'information, d'apprentissage et d'aide psychologique et sociale, concernant la maladie, les traitements, les soins, l'organisation et les procédures hospitalières, les comportements

de santé et ceux liés à la maladie, et destinées à aider le patient (et sa famille) à comprendre la maladie et les traitements, collaborer aux soins, prendre en charge son état de santé, et favoriser un retour aux activités normales (86),

- La conciliation médicamenteuse : processus formalisé interactif et pluriprofessionnel qui garantit la continuité des soins en prenant en compte les traitements en cours et habituellement pris par le patient lors de l'élaboration d'une nouvelle prescription. Elle favorise la transmission d'informations complètes et exactes des traitements du patient entre professionnels de santé notamment à son admission dans un établissement de soins (87–89).

2.3 Rôle du pharmacien de ville dans la prise en charge des patients chroniques

A l'étranger, le rôle du pharmacien de ville a été reconnu dans la prise en charge des patients atteints de maladies chroniques. Des soins pharmaceutiques (analyse de prescriptions, conciliation des traitements médicamenteux, entretiens éducatifs) proposés par le pharmacien de ville améliorent l'état de santé des patients dans plusieurs maladies chroniques telles que le diabète, l'hypertension, l'ostéoporose ou l'asthme (90–94). Ils permettent également de diminuer l'iatrogénie médicamenteuse et de diminuer le nombre de ré-hospitalisations (95).

D'autre part, l'impact du pharmacien de ville a été reconnu pour améliorer l'adhésion médicamenteuse des patients atteints de maladies chroniques (79,93–95), notamment dans le diabète de type 2 (96) et dans les maladies cardiovasculaires (97).

Le pharmacien de ville par l'intermédiaire de contacts téléphoniques avec les patients peut également améliorer l'adhésion médicamenteuse des patients (101), diminuer les taux d'hospitalisation et la mortalité (102,103).

En France, la loi Hôpital Patients Santé et Territoire (HPST) du 21 juillet 2009 propose de nouvelles perspectives aux missions au pharmacien de ville (104) en renforçant son rôle dans le parcours de soins des patients. La mise en place d'entretiens pharmaceutiques permet d'améliorer la qualité de la prise en charge des patients souffrant de maladies chroniques. La nouvelle convention du 4 avril 2012, entre pharmaciens de ville et assurance maladie, définit les évolutions proposées dans la loi HPST (105). Elle développe ainsi les entretiens pharmaceutiques en officine : suivi des patients sous anticoagulants oraux et accompagnement des patients asthmatiques. L'arrêté du 28 novembre 2016

relatif aux bonnes pratiques de dispensation des médicaments dans les pharmacies d'officine (106) précise l'importance du suivi et de la réévaluation du traitement en fonction des observations du patient. La place du conseil pharmaceutique lors de la dispensation est spécifiée afin d'assurer le bon usage et l'adhésion thérapeutique. Plus récemment, en juillet 2017, un nouvel avenant de l'actuelle convention pharmaceutique permet d'ajouter la mise en place d'un bilan de médication destiné aux patients prenant plus de 5 médicaments et pour lesquels il existe des enjeux d'observance ou de risque d'iatrogénie.

Les interventions initiées à l'hôpital, pluriprofessionnelles, poursuivies en ville et maintenues dans la durée sont plus efficaces que des démarches isolées (107). L'action collaborative des pharmaciens avec les médecins, à l'hôpital et en ville a montré un impact clinique positif. En effet, cette coopération favorise l'usage optimal des traitements dans plusieurs pathologies chroniques (108–110) et améliore l'adhésion médicamenteuse (110). Des soins pharmaceutiques structurés en sortie d'hospitalisation ont montré un impact positif sur le temps officinal (diminution du temps nécessaire pour rechercher des informations sur les modifications/instaurations de traitements réalisées à l'hôpital) (111).

Dans la PR, la place du pharmacien de ville semble indispensable dans la prise en charge des patients. L'accompagnement thérapeutique des patients est favorisée par son rôle d'acteur de proximité, proximité qui est parfois absente des programmes d'éducation thérapeutique actuels (112). Une mise à jour de leurs connaissances et un partage d'information avec les autres professionnels de santé semblent toutefois nécessaires pour optimiser la prise en charge des patients atteints de PR en ville. Au Canada par exemple, des guidelines sont proposées au pharmacien de ville pour optimiser la prise en charge de leurs patients atteints de PR (113). En France, une enquête auprès des pharmaciens de villes à propos de la prise en charge de ces patients a montré qu'ils estimaient avoir un rôle à jouer pour la dispensation des médicaments, la mise à disposition du matériel médical, le soutien moral et l'éducation thérapeutique. Une étude récente a permis de constater une dynamique dans le développement d'actions éducatives par le pharmacien officinal (114). Néanmoins, les pharmaciens soulignaient la nécessité d'une remise à niveau de leurs connaissances pour proposer une prise en charge optimale des patients (115).

3 Hypothèse de recherche

Les pharmaciens doivent promouvoir l'utilisation optimale des médicaments dans la PR. Une collaboration ville-hôpital des médecins et des pharmaciens dans l'application des stratégies thérapeutiques actuellement recommandées est nécessaire pour permettre un meilleur contrôle de la maladie (116). Une approche adaptée au patient abordant les problèmes liés aux médicaments, tels que la non-observance, les croyances et attentes des patients, ainsi que la fixation d'objectifs thérapeutiques réalistes doit être mise en place (117,118).

A notre connaissance, aucune étude française n'a été menée pour mettre en place et évaluer des soins pharmaceutiques, initiés à l'hôpital et poursuivis en ville, visant à améliorer l'adhésion médicamenteuse des patients atteints de PR.

Notre hypothèse est qu'un meilleur suivi en collaboration entre la ville et l'hôpital permettrait de favoriser l'adhésion médicamenteuse des patients atteints de PR, et par conséquent de diminuer les coûts de santé liés à la non adhésion (interventions coûteuses, comme les hospitalisations prolongées et fréquentes, les soins d'urgence, les chirurgies...). Toutefois, face à la limitation des ressources, il est nécessaire d'évaluer l'efficacité d'une telle intervention.

Partie II : Etude exploratoire auprès des pharmaciens de ville

AVANT-PROPOS

La deuxième partie de ce travail de thèse permet de présenter un travail expérimental mené auprès des pharmaciens de ville, en parallèle de l'élaboration du protocole de recherche.

Une implication forte du pharmacien de ville est envisagée dans notre intervention pour améliorer l'adhésion médicamenteuse des patients dans la PR. Il est donc important de prendre en compte leurs ressentis et attentes pour permettre la meilleure implémentation et évaluation de l'intervention.

Entretiens pharmaceutiques destinés aux patients atteints de polyarthrite rhumatoïde : Perceptions et attentes des pharmaciens d'officine

AL Yailian¹, C Estublier², A Janoly-Dumenil¹

¹Service pharmaceutique, groupement hospitalier Edouard-Herriot, hospices civils de Lyon, 5, place d'Arsonval, 69003 Lyon, France.

²Service de rhumatologie, groupement hospitalier Edouard-Herriot, hospices civils de Lyon, 5, place d'Arsonval, 69003 Lyon, France.

Résumé

Introduction : La polyarthrite rhumatoïde (PR), rhumatisme inflammatoire chronique le plus fréquent, présente un faible niveau d'adhésion médicamenteuse. A l'étranger, le pharmacien de ville a un impact positif sur l'adhésion des patients dans plusieurs pathologies chroniques. En France, les missions des pharmaciens de ville ont été développées avec la mise en place d'entretiens pharmaceutiques dans certaines pathologies (AVK et asthme essentiellement). Afin d'envisager un déploiement du dispositif dans la PR en lien avec les besoins des patients, il est important d'envisager avec les pharmaciens de ville les modalités d'accompagnement des patients.

Objectif : L'objectif de cette étude était d'évaluer les perceptions des pharmaciens de ville sur l'intérêt et la faisabilité d'entretiens pharmaceutiques ciblant des patients atteints de PR.

Méthode : Il s'agissait d'une recherche qualitative par entretiens semi-dirigés réalisés entre août et octobre 2017, auprès de pharmaciens de ville de la région Auvergne Rhône Alpes. L'analyse inductive du *verbatim* des entretiens a été réalisée par deux personnes indépendantes.

Résultats : Les 15 entretiens avec les pharmaciens de ville ont permis de souligner des difficultés de recrutement des patients pour les entretiens actuellement possibles à l'officine, la complexité de l'organisation et du financement, une faiblesse du lien ville-hôpital mais une motivation des pharmaciens pour élargir le dispositif à d'autres pathologies. Concernant des entretiens destinés à des patients atteints de PR, les pharmaciens les verraient sous forme d'entretiens structurés préférentiellement à l'officine, en lien voir « prescrits » par les médecins pour un partage d'information optimal. Une formation préalable adaptée à leurs attentes ainsi qu'un financement de ces entretiens devaient être envisagés pour motiver les pharmaciens à cette activité. Enfin, l'importance d'une évaluation rigoureuse du dispositif d'entretiens a été avancée.

Conclusion : Cette étude a permis d'aborder avec les pharmaciens de ville leurs attentes et besoins pour élargir le dispositif d'entretiens pharmaceutiques dans la PR. Ces résultats devront être pris en compte pour construire un modèle d'entretiens d'accompagnement des patients PR qui puisse s'intégrer dans leur exercice professionnel.

Mots clés : pharmaciens d'officine, patient, polyarthrite rhumatoïde, entretiens pharmaceutiques, représentations.

1 Introduction

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chroniques. Les médicaments actuellement utilisés pour la traiter permettent de contrôler efficacement la maladie. Toutefois, comme dans d'autres pathologies chroniques, la littérature scientifique rapporte un défaut d'adhésion médicamenteuse des patients atteints de PR compromettant l'efficacité thérapeutique (1). Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), l'adhésion médicamenteuse est influencée par cinq dimensions : maladie, traitement médicamenteux, facteurs démographiques et socio-économiques, patient et/ou entourage et système de soins. Dans la PR, l'adhésion est influencée particulièrement par le stade de la maladie, l'absence de suivi médical régulier, le niveau de littératie des patients et le traitement médicamenteux : perceptions négatives, effets indésirables, inefficacité ressentie et défaut d'information et de connaissances (2). Les stratégies actuelles pour améliorer l'adhésion médicamenteuse des patients dans la PR sont insuffisantes et le déploiement et l'évaluation d'interventions ciblant les facteurs de non adhésion doivent être poursuivis (3).

A l'étranger, l'impact du pharmacien de ville a été reconnu pour améliorer l'adhésion médicamenteuse des patients atteints de maladies chroniques (4,5). En France, depuis la loi Hôpital Patients Santé Territoire (HPST) en 2009 (11), le rôle du pharmacien de ville évolue avec l'attribution de nouvelles missions : coopération entre professionnels de santé, participation à l'éducation thérapeutique et aux actions d'accompagnement des patients. La convention nationale de janvier 2012 (7) renforce le rôle du pharmacien et définit l'entretien pharmaceutique comme « l'un des principaux moyens permettant aux pharmaciens d'assurer la prise en charge personnalisée et optimale du patient ». En décembre 2014, 63% des officines françaises étaient impliquées dans l'accompagnement thérapeutique des patients sous anti-vitamine K (8).

Le périmètre des entretiens pharmaceutiques à l'officine est actuellement restreint aux patients sous anticoagulants oraux et patients asthmatiques alors que ce type de d'entretiens pourrait s'étendre à d'autres pathologies, comme la PR. Néanmoins, avant la mise en place de ce type de dispositif, il est nécessaire d'analyser dans un premier temps les besoins des patients. De précédentes études ont rapporté que les patients étaient dans l'attente d'informations supplémentaires (9–11) sur leurs traitements

médicamenteux ou non médicamenteux (diététique, phytothérapie) et qu'ils souhaitent également obtenir des contacts d'associations de patients pour échanger sur leurs expériences. En parallèle, les opinions des pharmaciens d'officine sur la faisabilité et les modalités des entretiens doivent aussi être étudiées pour favoriser leur adhésion au dispositif.

L'analyse d'un programme de suivi des patients mené par les pharmaciens d'officine en Suisse a permis d'identifier des difficultés d'implémentation (12). L'analyse des représentations des pharmaciens français a également permis de mettre en évidence les difficultés dans le suivi des patients atteints de cancer (13,14) ou greffés hépatiques (15). A notre connaissance, aucune étude qualitative permettant d'évaluer les opinions et attentes des pharmaciens pour la mise en place d'un tel dispositif dans la PR n'a été effectuée en France. Pourtant la prise en compte des motivations et contraintes des pharmaciens de ville est le prérequis avant toute proposition de programme de suivi.

L'objectif de cette étude était d'évaluer les perceptions des pharmaciens de ville sur l'intérêt et la faisabilité d'entretiens pharmaceutiques ciblant des patients atteints de PR.

2 Méthode

Il s'agissait d'une étude qualitative exploratoire par entretiens individuels semi-dirigés avec analyse inductive des données recueillies.

- **Recrutement**

La population étudiée était composée de pharmaciens de la région Auvergne-Rhône-Alpes. L'échantillon de l'étude a été constitué à partir de la liste des pharmaciens agréés maîtres de stage du Rhône, de la Loire et de l'Ain, des membres du Collège d'Enseignement Pharmaceutique Officiel (CEPO) de la faculté de pharmacie et de nouveaux contacts proposés à l'issue des entretiens. Les pharmaciens ont été initialement contactés par courriel et invités à participer à l'étude (annexe 1).

- **Entretiens semi-dirigés**

Le moment de l'entretien était fixé au préalable en fonction des disponibilités des pharmaciens participants. Une durée d'environ 15 minutes d'entretien était annoncée aux pharmaciens. Les entretiens téléphoniques avec chaque pharmacien étaient effectués par un interne en pharmacie hospitalière (ALY). Un entretien a été réalisé en

face à face à la demande d'un participant. Les entretiens ont été réalisés entre août et octobre 2017. Le contexte et les objectifs de l'entretien étaient expliqués en introduction de chaque entretien. Des données sociodémographiques étaient recueillies (âge, statut professionnel, localisation de l'officine et temps travaillé en officine). La durée de chaque entretien a été mesurée.

Les entretiens ont été menés à l'aide d'un guide d'entretien. Celui-ci a été développé par ALY (validé par AJD). Il permettait de guider les entretiens téléphoniques et de recueillir les réponses des pharmaciens. Il comportait des questions ouvertes sur : opinion sur les entretiens pharmaceutiques déjà mis en place à l'officine, expérience du lien ville-hôpital, profil des patients atteints de PR suivis à l'officine, faisabilité et structuration d'entretiens ciblant la PR, connaissances et formations sur la PR et traitements (annexe 2). Le verbatim des pharmaciens a été enregistré intégralement. La retranscription a été réalisée au fur et à mesure des entretiens, sans reformulation ni simplification.

Les entretiens ont été réalisés jusqu'à ce que les données recueillies et leur analyse ne fournissent plus d'éléments nouveaux (saturation des données).

- **Analyse des données**

Les données quantitatives (âge, statut professionnel, localisation de l'officine et temps travaillé en officine) ont été enregistrées et analysées dans un tableur Excel. Une analyse inductive des données qualitatives (16) a été réalisée par ALY et un pharmacien expérimenté dans l'analyse des données qualitatives (AJD). Les retranscriptions étaient lues de manière indépendante et répétée. Les thèmes ont été identifiés et codés indépendamment par AJD et ALY. Les deux analyses ont été mises en commun lors d'une session de consensus afin de résoudre les divergences d'opinion.

3 Résultats

- **Caractéristiques sociodémographiques des pharmaciens**

La saturation des données a été jugée atteinte après 15 entretiens avec des pharmaciens de ville, dont 7 femmes et 8 hommes. L'âge moyen de la population était de 41 ± 12 ans [25-60]. Le temps moyen de travail en officine était de 13 ± 10 ans [1-34]. Les pharmaciens étaient majoritairement titulaires (n=11). Ils exerçaient dans le Rhône (n=10), l'Ain (n=2), l'Isère (n=2) et la Loire (n=1), dans une zone urbaine (n=8), semi-rurale

(n=6) ou rurale (n=1). Les caractéristiques de la population sont représentées dans l'annexe 3. La durée des entretiens variait de 10 à 43 minutes, avec une durée moyenne de 21 ± 10 minutes.

- **Analyse qualitative**

- **Expériences et ressentis sur les entretiens pharmaceutiques en ville**

La grande majorité des pharmaciens interrogés a une expérience des entretiens pharmaceutiques en officine (anticoagulants et asthme essentiellement). Seul un pharmacien a déclaré qu'il n'était pas dans une démarche d'entretiens pharmaceutiques, par manque de lieu dédié. Les expériences des pharmaciens sur les entretiens sont partagées. Ils annoncent qu'ils sont satisfaits et que c'est « totalement la mission du pharmacien » (P8). Toutefois, ils expriment un scepticisme sur l'organisation actuelle des entretiens pharmaceutiques, en « perte de vitesse » (P1) selon eux.

La collaboration professionnelle est apparue comme un élément clé dans la mise en place et le développement des entretiens à l'officine. Cependant, les médecins ne sont pas toujours informés de la réalisation des entretiens pharmaceutiques. Des pharmaciens pensent que l'entretien devrait être prescrit par le médecin « pour avoir plus de légitimité » (P7) et permettrait de favoriser le recrutement des patients qui, aujourd'hui, est difficile. Néanmoins, lorsqu'ils sont réalisés, « les patients aiment beaucoup, ils aiment qu'on s'occupe d'eux » (P8).

Les pharmaciens soulignent des difficultés organisationnelles. La démarche ne leur paraît pas adaptée, voire « très mal mise en place » (P13). Certains pharmaciens ont noté l'aspect chronophage des entretiens pharmaceutiques sur leur activité quotidienne. Des freins financiers ont également été soulevés. Plusieurs pharmaciens estiment que le paiement est inadapté avec « des entretiens payés plus d'un an après » (P3, P5).

Les pharmaciens attendaient des informations supplémentaires pour pouvoir mener correctement des entretiens pharmaceutiques. Il a été souligné que la formation est un prérequis pour réaliser correctement les entretiens pharmaceutiques, « pour chaque pathologie, il faut être compétent » (P2). Certains pharmaciens étaient demandeurs d'un

contact d'une association de patients afin de pouvoir orienter les patients vers des patients « experts ».

Enfin, l'absence d'évaluation rigoureuse des entretiens déjà mis en place était regrettée.

La figure 1 présente les représentations des pharmaciens vis-à-vis des entretiens pharmaceutiques actuellement mis en place.

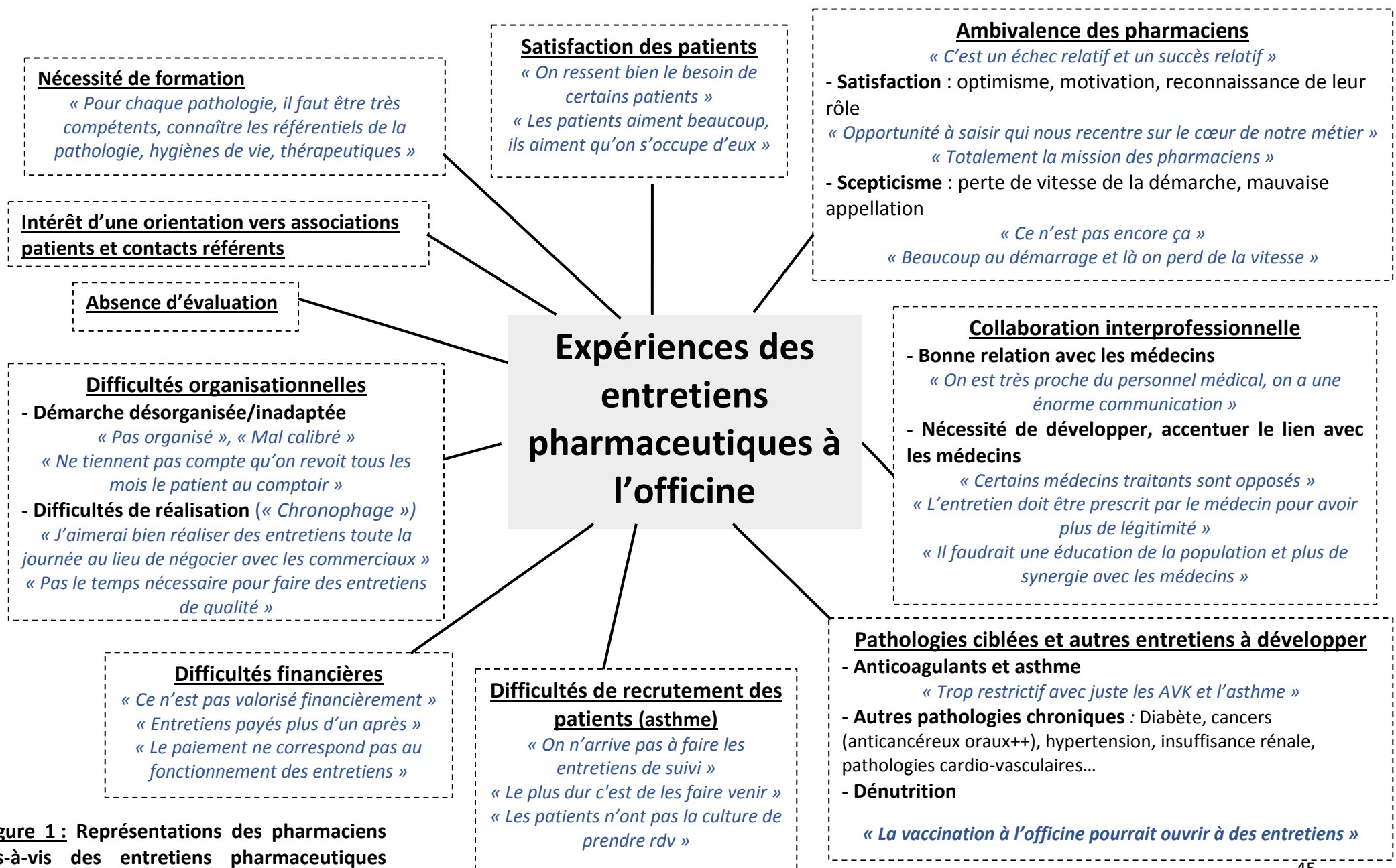


Figure 1 : Représentations des pharmaciens vis-à-vis des entretiens pharmaceutiques actuellement mis en place

- **Vision des échanges entre la ville et l'hôpital**

Selon les pharmaciens participants, les échanges entre la ville et l'hôpital existent principalement dans le cadre de l'Hospitalisation à Domicile (HAD) et occasionnellement pour la conciliation médicamenteuse qu'ils estimaient encore « floue » (P5) et inorganisée. La grande majorité des pharmaciens pensaient que le lien entre la ville et l'hôpital était faible voire « quasi inexistant » (P4). Plusieurs pharmaciens ont abordé l'outil ZEPRA (ZEro Papier en Rhône Alpes) qu'ils jugeaient encore peu intégré dans la pratique officinale et insuffisant pour permettre des échanges pertinents : « On voit avec ZEPRA que ce n'est pas l'outil qui fait le lien ville-hôpital » (P15). Toutefois, ils étaient conscients que le lien était en développement avec « une vraie marge de progression » (P5) même s'il y a « encore du travail » (P15). Les pharmaciens jugeaient nécessaire le déploiement de ce lien pour obtenir des informations de l'hôpital pertinentes pour la prise en charge des patients (informations cliniques, biologiques). Ils ont souligné à plusieurs reprises l'importance de disposer d'une information claire en sortie d'hospitalisation. Par exemple, les pharmaciens souhaiteraient connaître les raisons des ajouts ou modifications de traitements en sortie d'hospitalisation.

La figure 2 présente les représentations des pharmaciens vis-à-vis du lien ville-hôpital.

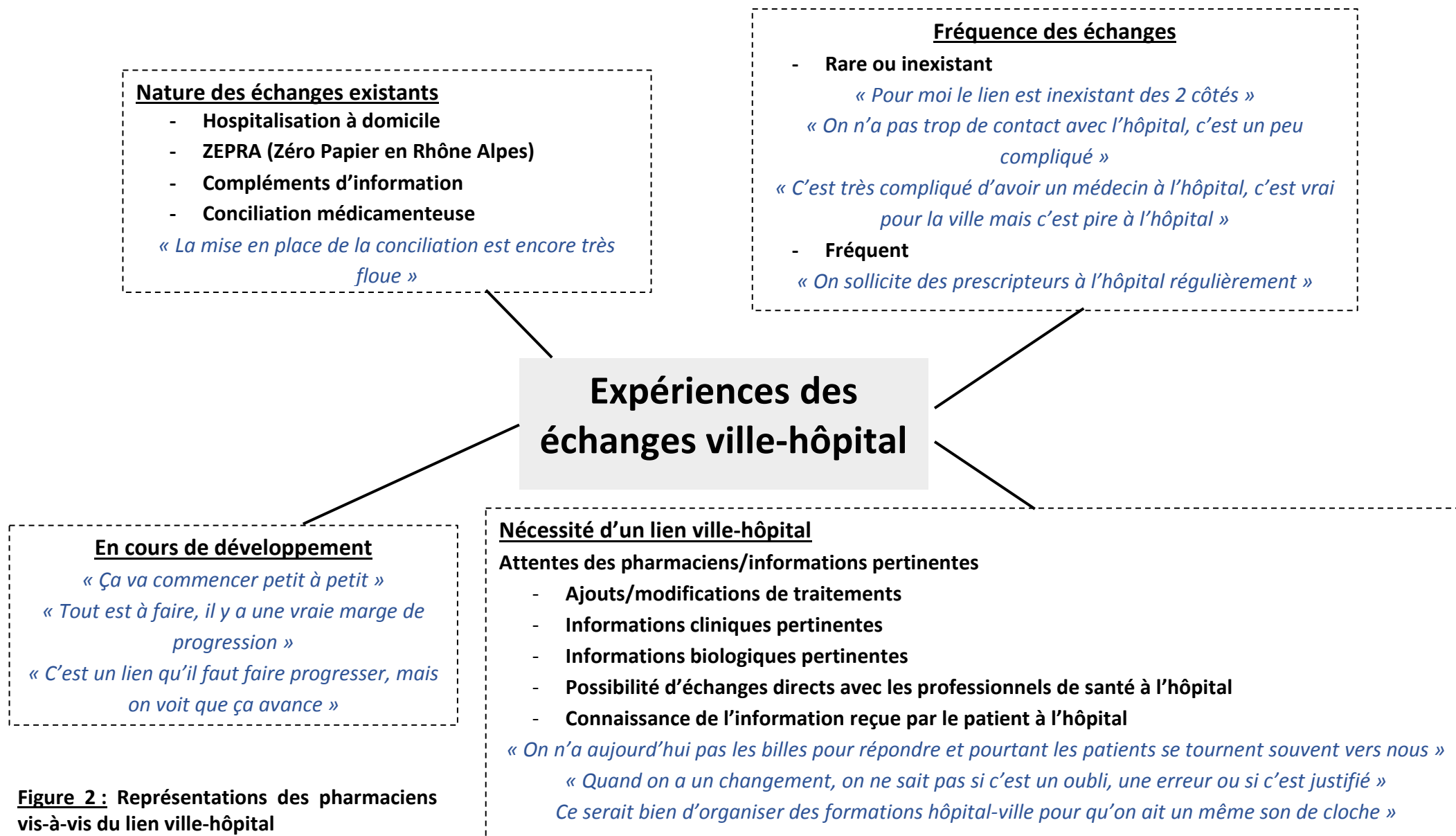


Figure 2 : Représentations des pharmaciens vis-à-vis du lien ville-hôpital

- **Prise en charge des patients atteints de PR à l'officine**

Tous les pharmaciens de ville ont précisé qu'ils avaient dans leur patientèle plusieurs patients atteints de PR. Ils estimaient en majorité qu'il s'agissait de patients « réguliers » dans la dispensation. Néanmoins, ils soulignaient la difficulté pour eux d'estimer correctement l'adhésion médicamenteuse des patients, précisant les nombreux facteurs potentiels de non adhésion dont la complexité des traitements, les effets indésirables ressentis et la diminution des symptômes pendant le traitement. Plusieurs pharmaciens ont jugé que les patients avaient besoin d'informations supplémentaires ou d'écoute face aux questions non posées à leur médecin. A l'heure actuelle, les pharmaciens reconnaissent être principalement impliqués dans la dispensation des traitements bien que certains proposaient également des rappels sur les points importants des thérapeutiques. Cependant, ils ont estimé qu'il serait intéressant d'aller plus loin dans la prise en charge de ces patients, notamment en termes de « coaching » et de suivi de l'observance. La réalisation de bilans médicamenteux réguliers leur semble utile pour « faire le point » (P14) et « parler de ce qu'il y a à côté » (P9) (hygiène de vie, habitudes alimentaires...).

La figure 3 présente les représentations des pharmaciens vis-à-vis de leurs patients atteints de PR.

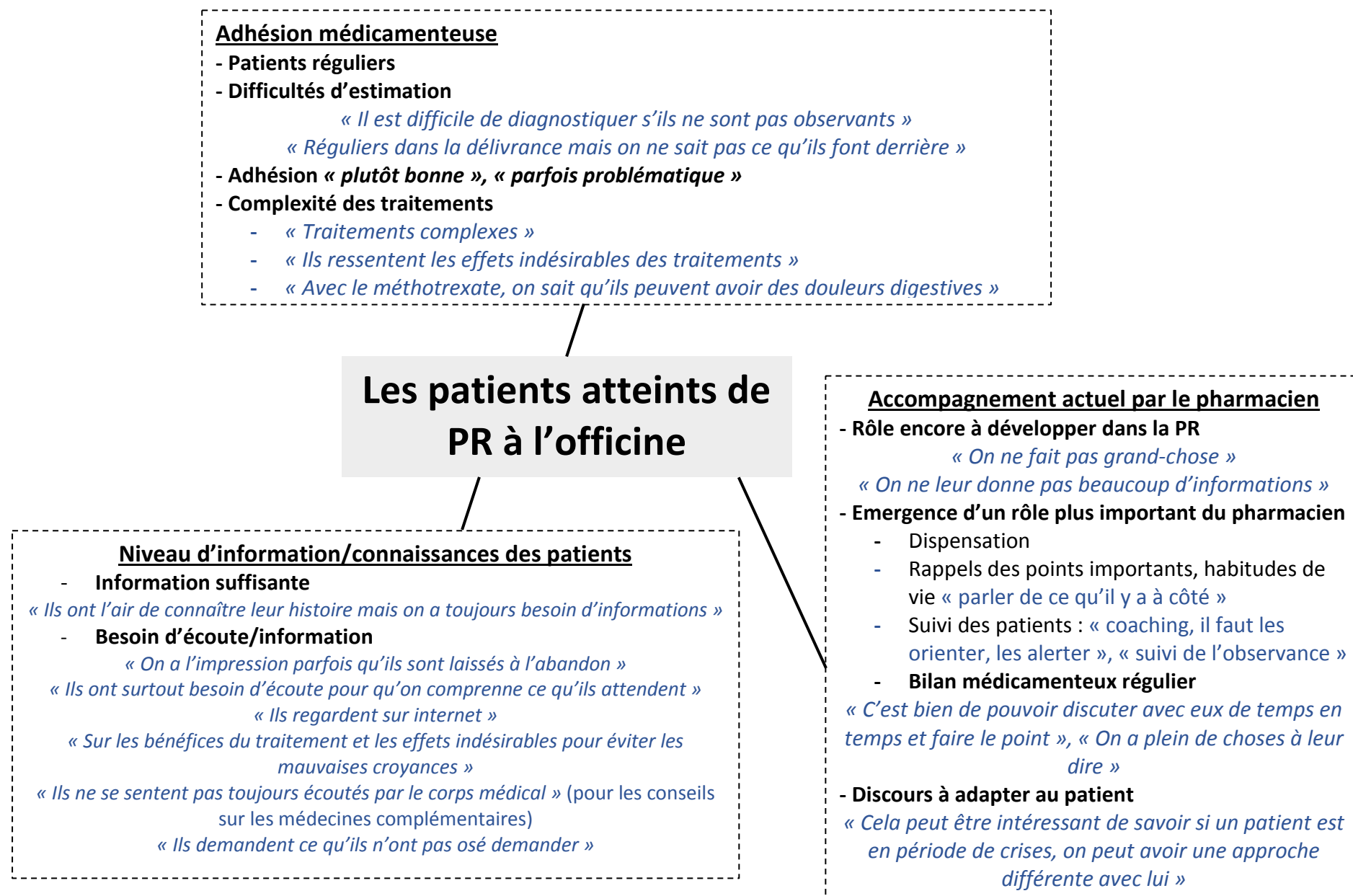


Figure 3 : représentations des pharmaciens vis-à-vis de leurs patients atteints de PR

- **Faisabilité pour le développement d'entretiens pharmaceutiques dans la PR**

L'ensemble des pharmaciens interrogés s'est montré motivé pour développer à l'officine des entretiens dans la PR. Toutefois, ils ont expliqué qu'ils attendaient « autre chose par rapport à ce qui existe déjà » (P1). En terme d'organisation, la majorité des pharmaciens pensait qu'un entretien programmé, préférentiellement à l'officine, d'environ 20-30 minutes, 2 à 3 fois/an serait suffisant. Ils ont exprimé leur besoin d'avoir des supports pédagogiques adaptés pour mener au mieux ces entretiens. La mise en place des entretiens, selon les pharmaciens, devraient se faire dans le cadre d'une collaboration médico-pharmaceutique. Les pharmaciens ont signalé la nécessité d'un financement adapté et proposaient des tarifs variables.

La figure 4 présente les représentations des pharmaciens vis-à-vis de la faisabilité et de l'organisation d'entretiens pharmaceutiques dans la PR.

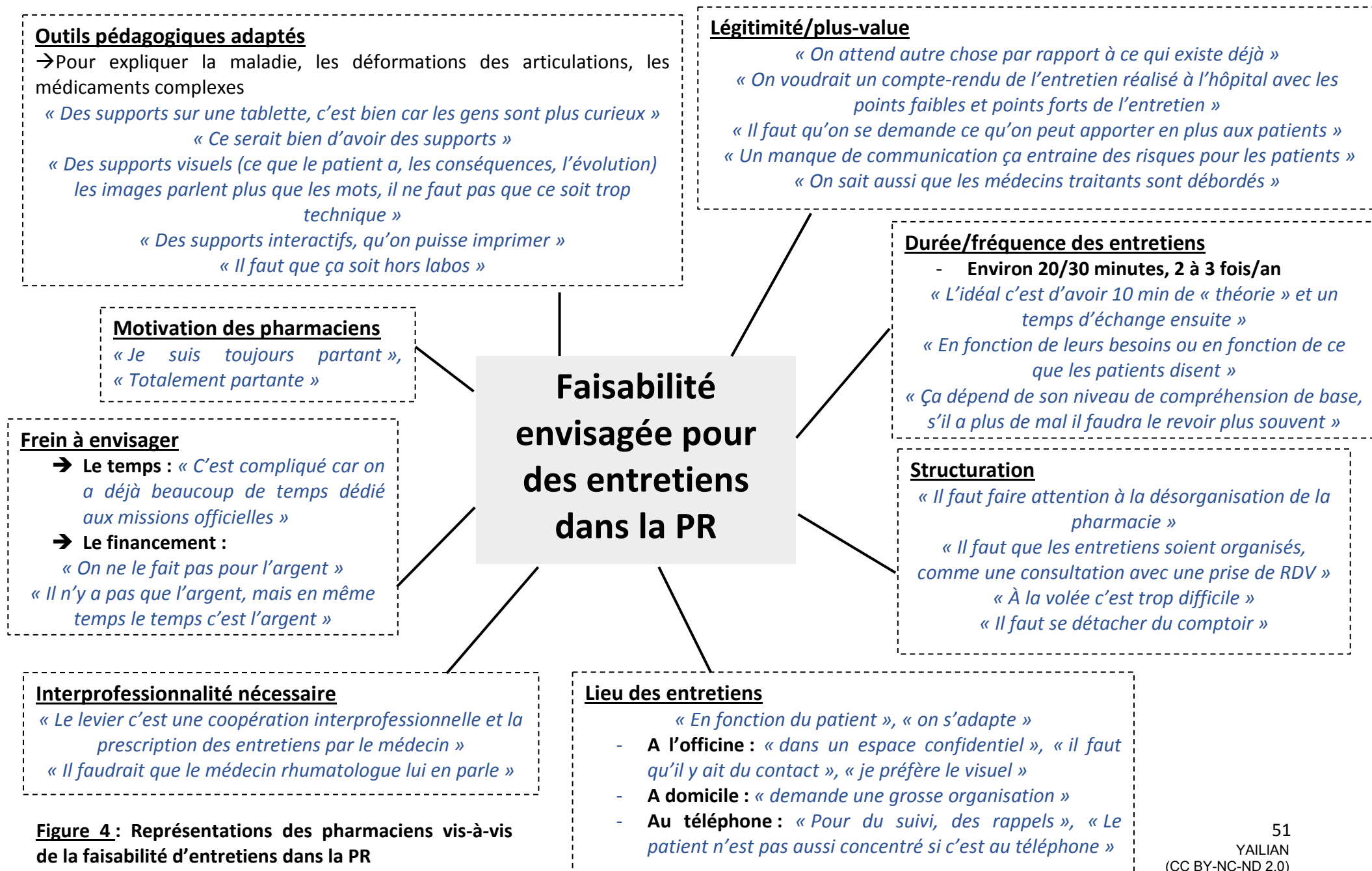


Figure 4 : Représentations des pharmaciens vis-à-vis de la faisabilité d'entretiens dans la PR

- **Connaissances et formations nécessaires**

Si certains pharmaciens se sentaient à l'aise sur la physiopathologie de la maladie et les stratégies thérapeutiques dans la PR, la majorité des pharmaciens ont exprimé un niveau insuffisant de connaissances et un besoin de formation spécifique, notamment sur les nouvelles thérapeutiques existantes. Plusieurs pharmaciens ont estimé qu'ils étaient assez expérimentés dans les stratégies d'accompagnement thérapeutique et de communication avec les patients. Un pharmacien soulignait néanmoins que la technique de l'entretien n'était pas acquise de tous. Concernant le format de la formation, les avis des pharmaciens étaient partagés. Même si « le e-learning est préférable » en terme de disponibilité, ils reconnaissaient que le présentiel pourrait permettre des échanges riches avec les participants.

La figure 5 présente les représentations des pharmaciens vis-à-vis de leurs connaissances et leurs formations nécessaires dans la PR.

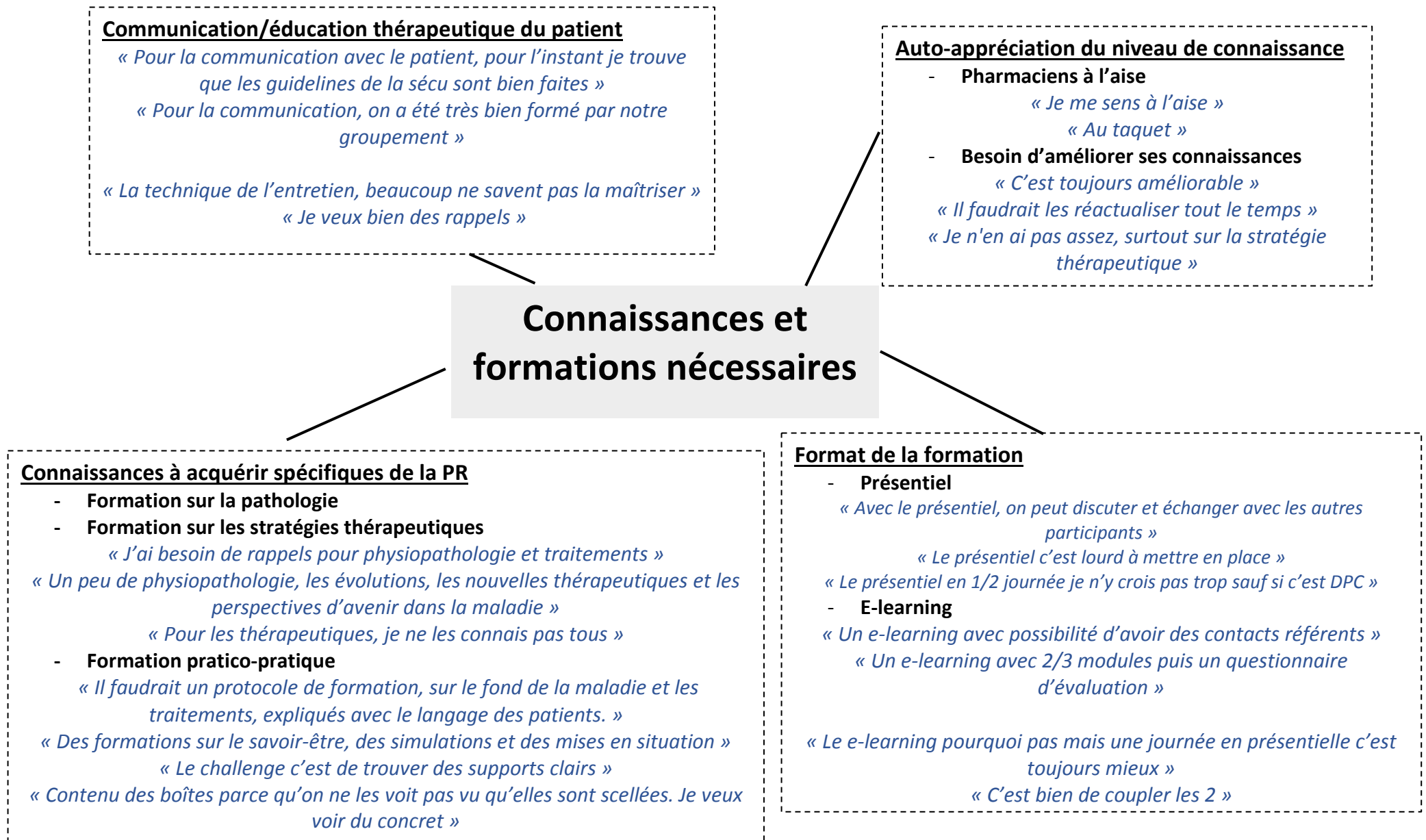


Figure 5 : Représentations des pharmaciens vis-à-vis de leurs connaissances et formations nécessaires dans la PR

L'analyse des entretiens semi-dirigés a ainsi permis l'identification de difficultés rencontrées par les pharmaciens (« freins ») ainsi que de solutions pouvant être proposées (« leviers »). Ils sont rassemblés dans le tableau 1.

| Freins actuellement identifiés | Leviers proposés par les pharmaciens |
|--|--|
| Défaut d'information sur les modifications de traitement à l'hôpital et sur les informations données au patient durant l'hospitalisation | Transmission des modifications de traitements pendant l'hospitalisation |
| | Partage/transmission des informations transmises aux patients pendant l'hospitalisation (avec connaissances acquises et non acquises par les patients) |
| Pas d'interprofessionnalité autour des entretiens pharmaceutiques | Proposition/« Prescription » de l'entretien pharmaceutique par le médecin |
| Entretiens pharmaceutiques non développés dans la PR | Programmation des entretiens pharmaceutiques, en lien avec la dispensation des traitements |
| | Temps dédié (environ 20 à 30 minutes » et répétition dans le temps (2 à 3 fois/an) |
| | Préférentiellement à l'officine dans un lieu dédié (ou entretien téléphonique pour du simple suivi pharmaceutique) |
| | Supports pédagogiques adaptés et interactifs |
| Niveau de connaissances non suffisant | Formation des pharmaciens de ville |
| Financement non adapté | Forfait par patient (propositions variables selon les pharmaciens) |

Tableau 1 : Identification des freins et leviers proposés par les pharmaciens de ville

4 Discussion

A notre connaissance, il s'agit de la première étude qualitative, par entretiens semi-dirigés, évaluant les perceptions des pharmaciens de ville français sur les entretiens pharmaceutiques et leur expérience du lien-hôpital ainsi que sur la faisabilité d'entretiens dans la PR. Cette étude est un prérequis indispensable pour pouvoir développer un accompagnement pour le patient et adapté à la pratique officinale.

Choix du type d'étude

Le choix de la méthodologie s'est porté sur une méthode qualitative qui permet d'apporter un éclairage nouveau sur les expériences et ressentis des pharmaciens de ville. Cette méthode est particulièrement adaptée lorsqu'il est nécessaire d'appréhender la manière dont est vécu un nouvel enjeu pour un groupe professionnel. La technique des entretiens semi-dirigés individuels permet une liberté d'expression de chaque participant contrairement aux *focus groups* (17). L'analyse des entretiens permet de mettre en évidence les sentiments, points de vue, expériences de chaque participant. De nombreux sujets ont été abordés mais seules les opinions importantes et en lien avec l'objectif ont été rapportées dans cet article.

Des pharmaciens motivés

Notre étude a montré que les pharmaciens de ville reconnaissent l'intérêt des entretiens pharmaceutiques dans la prise en charge des patients. Fin 2014, la Caisse Nationale d'Assurance Maladie publiait un bilan quantitatif positif des premiers entretiens pharmaceutiques réalisés confirmant également l'intérêt du dispositif. Les pharmaciens interrogés présentaient une motivation pour élargir le dispositif à d'autres pathologies. Une enquête par auto-questionnaire auprès des pharmaciens d'Aquitaine sur leur participation aux nouvelles missions introduites par la loi HPST a montré la capacité d'engagement des pharmaciens dans ces missions (18). A l'étranger, des études permettant de connaître le ressenti des pharmaciens face au déploiement de programmes éducatifs en ville ont été menées. En Australie, les pharmaciens de ville reconnaissent être très satisfaits d'une démarche éducative centrée sur le patient asthmatique (19). Néanmoins, comme dans notre étude, plusieurs facteurs ont été suggérés pour faciliter l'implication des pharmaciens (12). Ces facteurs doivent être pris en compte dans la proposition de nouveaux entretiens. Le décalage entre la pratique

actuelle des entretiens pharmaceutiques et les attentes des pharmaciens de ville vis-à-vis du développement d'entretiens dans d'autres pathologies a déjà été évoqué à l'étranger (20).

Freins et leviers dans la mise en place d'entretiens pharmaceutiques

En 2015, une enquête de l'Union des Syndicats de Pharmaciens d'Officine soulignait la difficulté de recrutement des patients, notamment pour les asthmatiques. Ce frein a également été souligné par les pharmaciens interrogés dans notre étude qui avaient du mal à recruter des patients asthmatiques du fait de critères d'éligibilité trop stricts. Les entretiens AVK étaient plus fréquemment réalisés malgré une perte de vitesse remarquée par les pharmaciens.

Des difficultés organisationnelles ont été relevées par les pharmaciens de notre étude (disponibilité, lieu dédié...) comparables aux opinions des pharmaciens anglais dans le cadre du « New Medicines Service » (NMS) (21). Une étude suisse a également montré que le manque de temps pouvait être responsable d'une absence de conseils sur l'observance aux traitements pendant les dispensations (22). Ainsi, comme il a été souligné dans notre étude, il est nécessaire de mettre en place des interventions plus structurées permettant aux pharmaciens d'échanger avec les patients de façon adéquate et de détecter et gérer la non adhésion éventuelle aux médicaments (23).

Les pharmaciens de ville ont souligné à plusieurs reprises la nécessité d'une collaboration interprofessionnelle. Cette interprofessionnalité constitue un levier pour obtenir les meilleurs résultats possibles pour le patient. La nécessité des échanges entre professionnels de santé a largement été rapportée dans la littérature (21). Selon Lee et al tout modèle de service de soins pharmaceutiques performant doit permettre un échange d'informations efficace entre les professionnels de la santé afin de renforcer la confiance interprofessionnelle et d'assurer une continuité des soins (24). Certains pharmaciens de notre étude ont signalé un manque de confiance du médecin de ville, déjà montré dans la littérature (25), quant à la pertinence des connaissances des pharmaciens. Les médecins devraient être sensibilisés à voir le pharmacien comme un collaborateur approprié. La communication entre médecins et pharmaciens de ville est cruciale (26). La mise en œuvre de programme d'amélioration de l'adhésion médicamenteuse des patients

nécessite une vision partagée des pharmaciens et médecins à l'égard de la gestion médicamenteuse et de l'observance du patient (12). Dans notre étude, quelques pharmaciens ont envisagé que les entretiens pharmaceutiques pouvaient permettre de diminuer la charge de travail des médecins traitants. Dans la littérature, la plus grande implication du pharmacien dans les soins primaires a également été positionnée pour alléger efficacement la pression de la charge de travail des médecins généralistes (27). Il faut noter que les pharmaciens interrogés ont principalement pensé à une collaboration avec les médecins de ville et hospitaliers mais ont rarement évoqué le rôle que pouvait jouer le pharmacien hospitalier.

La faiblesse actuelle du lien ville-hôpital apparaît comme un frein au développement d'entretiens pharmaceutiques pertinents. Dans la littérature, il a été montré que l'absence ou le manque d'informations en sortie d'hospitalisation ne permettait pas de mettre en place des soins pharmaceutiques appropriés en ville (28). Il est nécessaire de développer des pistes d'action favorisant des relations ville-hôpital plus efficaces (29). Dans une étude récente évaluant l'implication des pharmaciens de ville dans l'accompagnement des patients sous anti-cancéreux oraux, il a été montré que les actions de coordination ville-hôpital étaient difficiles à mettre en place et nécessitaient une harmonisation des pratiques de communication et la mise à disposition de moyens techniques et financiers adaptés (29). Plusieurs pharmaciens interrogés souhaitaient avoir un bilan de médication à la sortie d'hospitalisation pour être pertinents dans l'information transmise aux patients. Selon Claeys et al, la transmission d'un bilan de médication structuré contenant des informations sur le traitement de sortie d'hospitalisation présente un réel intérêt et une valeur ajoutée pour le pharmacien de ville (30). Les informations transmises sont nécessaires pour développer des soins pharmaceutiques efficaces. La littérature a largement montré que le pharmacien de ville, fréquemment confronté à des difficultés de dispensation à la sortie d'hospitalisation, avait un rôle important dans la continuité des soins (31). Un lien ville-hôpital efficace permet de limiter la perte de temps à la résolution de ces problèmes (32). Des outils d'information partagés par l'ensemble des professionnels de santé sont cependant essentiels pour répondre aux difficultés de suivi des patients par les pharmaciens de ville

(13). Plusieurs pharmaciens ont estimé que le système de transmission régional ZEPRA n'était pas encore adapté à la pratique officinale.

La problématique du financement a été abordée par la grande majorité des pharmaciens de notre étude. Ils estimaient que le financement était inadapté et attendaient une évolution du mode de rémunération des entretiens. Une meilleure reconnaissance des pharmaciens par la rémunération est nécessaire pour favoriser leur implication et renforcer leur engagement comme acteur du parcours de soins du patient (18). L'équilibre entre la vente de médicaments d'une part et les soins de santé d'autre part doit être respecté (33).

Un pharmacien a regretté l'absence d'évaluation des dispositifs actuels d'accompagnement pharmaceutique des patients en ville. Pourtant, des études rigoureuses pour mettre en évidence ou réfuter l'impact positif de ce type de soins pharmaceutiques sur la qualité des soins doivent être menés (34).

Formation des pharmaciens

Par rapport à la nécessité de formation, les pharmaciens ont estimé qu'ils avaient principalement besoin de réactualiser leurs connaissances en physiopathologie et stratégies thérapeutiques dans la PR. Ces résultats sont concordants avec une précédente enquête auprès des pharmaciens de ville interrogés sur leurs connaissances de la pathologie (11). Il a été également montré qu'une information des pharmaciens sur les biosimilaires pouvait permettre d'harmoniser les discours entre médecins et pharmaciens (35). Les pharmaciens ont majoritairement estimé qu'ils étaient à l'aise dans l'accompagnement thérapeutique des patients. Le contact répété entre le pharmacien et le patient permet d'évaluer régulièrement l'observance (36). Toutefois, il semble important de former les pharmaciens à la détection de la non observance et de ses causes (37) ainsi qu'à la prise en compte du niveau de littératie des patients dans les dispositifs éducatifs (38).

Attentes et besoins des patients

Les pharmaciens interrogés ont rapporté que les patients semblaient satisfaits des entretiens pharmaceutiques déjà réalisés. La littérature a montré qu'il est important de

prendre en compte les préférences des patients pour mettre en place des programmes éducatifs (39). À l'étranger, les patients ont montré qu'ils étaient favorables à l'élargissement des activités du pharmacien de ville si la communication et le partage d'information entre les professionnels de santé étaient respectés (40). Un besoin d'information adapté aux attentes individuelles a été exprimé par les patients atteints de PR (41), parfois différentes des attentes du médecin (42). Il est ainsi nécessaire d'approfondir les effets indésirables et les précautions d'emploi des médicaments pour s'assurer que les connaissances des patients leur permettent d'agir en toute sécurité (10). De plus, il est important d'évaluer régulièrement les besoins des patients du fait de la dynamique des besoins de soutien (43). La littérature rapporte que les patients attendent un rôle global des professionnels de santé dans leur prise en charge. Une meilleure compréhension des expériences et des besoins des patients atteints de PR par les professionnels de santé est nécessaire (44). Une étude française (11) a montré que les patients atteints de PR étaient globalement satisfaits de leur pharmacien même s'ils exprimaient certaines attentes. Les patients attendaient notamment des pharmaciens de ville des informations sur leurs traitements médicamenteux ou non médicamenteux ainsi que des renseignements sur les solutions complémentaires (diététique, phytothérapie). Les patients souhaitaient également obtenir des contacts d'associations de patients pour échanger sur leurs expériences. Une rencontre avec une association de patients souffrant de PR (données non montrées) a fait émerger la nécessité de la transmission et du partage des informations entre l'ensemble des professionnels de santé participant au parcours de soins des patients. La transmission est indispensable pour permettre une continuité des soins et une information équivalente entre tous les acteurs. Dans notre étude, les pharmaciens participants ont estimé que les patients atteints de PR pouvaient avoir besoin d'informations supplémentaires, notamment pour lutter contre les « idées fausses ». Un pharmacien a évoqué la possibilité pour les patients de s'informer sur internet. Or une étude récente a montré que, dans la PR, les informations actuellement disponibles sur internet ne répondaient pas à tous les besoins éducatifs des patients et étaient souvent non actualisées (45).

Points forts et limites de l'étude

Notre étude présente plusieurs points forts. Les entretiens semi-dirigés par téléphone nous ont permis d'avoir un accès des pharmaciens maximal et flexible, sur une plus grande zone géographique. Les pharmaciens interrogés ont des situations et perspectives différentes permettant une bonne représentativité de la population étudiée.

Néanmoins des limites de l'étude peuvent apparaître. Comme pour toute analyse qualitative, il peut exister un biais de subjectivité des données recueillies. Ce biais est toutefois limité par l'absence de lien existant entre l'enquêteur et les pharmaciens interrogés. D'autre part, l'analyse manuelle des données qualitatives peut apparaître comme un point faible de l'étude. De plus, le recrutement des pharmaciens était basé sur le volontariat et par conséquent les pharmaciens ayant accepté de participer à notre étude étaient peut-être plus motivés que ceux qui n'avaient pas accepté. Enfin, seuls les pharmaciens de la région ont été interrogés ce qui ne permet pas de généraliser les résultats à l'ensemble des pharmaciens car certaines problématiques (ex : ZEPRA) sont liées à une organisation régionale.

5 Conclusion

Cette étude qualitative a permis d'aborder avec les pharmaciens de ville leurs opinions pour élargir le dispositif d'entretiens pharmaceutiques à la PR, à partir de leurs expériences actuelles des entretiens (AVK, asthme). Prendre en compte les attentes des pharmaciens de ville est essentiel pour mettre en place un dispositif d'accompagnement des patients qui s'intègre à la pratique officinale. Notre étude a montré l'existence de freins dans les entretiens actuellement développés. Des leviers ont été proposés par les pharmaciens : développement d'un lien ville-hôpital fort en collaboration avec les médecins, formation à la conduite d'entretien dans la PR, structuration et financement des entretiens. Ces résultats seront à prendre en compte pour construire un modèle d'entretiens d'accompagnement des patients.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

1. Scheiman-Elazary A, Duan L, Shourt C, Agrawal H, Ellashof D, Cameron-Hay M, et al. The Rate of Adherence to Antiarthritis Medications and Associated Factors among Patients with Rheumatoid Arthritis: A Systematic Literature Review and Metaanalysis. *J Rheumatol*. 2016 Mar;43(3):512–23.
2. Wong PKK. Medication adherence in patients with rheumatoid arthritis: why do patients not take what we prescribe? *Rheumatol Int*. 2016 Nov;36(11):1535–42.
3. Galo JS, Mehat P, Rai SK, Avina-Zubieta A, De Vera MA. What are the effects of medication adherence interventions in rheumatic diseases: a systematic review. *Ann Rheum Dis*. 2016 Apr;75(4):667–73.
4. Erku DA, Ayele AA, Mekuria AB, Belachew SA, Hailemeskel B, Tegegn HG. The impact of pharmacist-led medication therapy management on medication adherence in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled study. *Pharm Pract*. 2017 Sep;15(3):1026.
5. Abdulsalim S, Unnikrishnan MK, Manu MK, Alrasheedy AA, Godman B, Morisky DE. Structured pharmacist-led intervention programme to improve medication adherence in COPD patients: A randomized controlled study. *Res Soc Adm Pharm RSAP*. 2017 Oct 26;
6. Manaouil C, Lemaire-Hurtel A-S, Sénéchal A, Jardé O. Information du patient par le pharmacien en officine. *Médecine Droit*. 2016 Jun;2016(138):70–81.
7. Arrêté du 4 mai 2012 portant approbation de la convention nationale organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance maladie.
8. CNAMTS. Communiqué de presse. Accompagnement pharmaceutique des patients sous traitement par AVK : premier bilan à un an [Internet]. 2014 Dec [cited 2017 Oct 10]. Available from: https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/CP_Bilan_1_an_AVK_141217_01.pdf

9. Meesters J, de Boer I, van den Berg M, Fiocco M, Vliet Vlieland T. Unmet information needs about the delivery of rheumatology health care services: a survey among patients with rheumatoid arthritis. *Patient Educ Couns*. 2011 Nov;85(2):299–303.
10. Packham J, Arkell P, Sheeran T, Brownfield A, Cadwgan A, Ryan S. Patient experiences, attitudes and expectations towards receiving information about anti-TNF medication: a quantitative study. *Clin Rheumatol*. 2017 Nov;36(11):2595–600.
11. Landry G, Nerich V, Woronoff AS, Wendling D, Woronoff-Lemsi MC. Évaluation de la place du pharmacien d'officine dans la prise en charge pluridisciplinaire de la polyarthrite rhumatoïde. *J Pharm Clin*. 2009 Jan 1;28(1):47–52.
12. Marquis J, Schneider MP, Spencer B, Bugnon O, Du Pasquier S. Exploring the implementation of a medication adherence programme by community pharmacists: a qualitative study. *Int J Clin Pharm*. 2014 Oct;36(5):1014–22.
13. Marmorat T, Canat HL, Préau M, Farsi F. Dispenser des anticancéreux oraux à l'officine. Contraintes professionnelles et pistes d'actions, Dispensing of oral anticancer drugs by retail pharmacies: professional requirements and recommendations. *Santé Publique*. 2017 Mar 14;29(1):89–93.
14. Renard P-Y. Délivrance des anticancéreux oraux : besoins et attentes du pharmacien d'officine. *Actual Pharm*. 2013 Feb;52(523):44–7.
15. Talavera-Pons S, Jury F, Mulliez A, Lamblin G, Laurent D, Abergel A, et al. Le patient greffé hépatique à l'officine : analyse des besoins des pharmaciens pour optimiser le relais hôpital–ville. *Pharm Hosp Clin*. 2017 Mar;52(1):58–63.
16. Blais M, Martineau S. L'analyse inductive générale : description d'une démarche visant à donner un sens à des données brutes. *Recherches qualitatives*. 2006;26(2):1–18.
17. Moreau A, Dedienne MC, Letrilliart L, Le Goaziou MF, Labarère J, Terra J. Méthode de recherche : s'approprier la méthode du focus group. *Rev Prat*. 2004 Jan 1;18:382–4.

18. D' Elbée M, Baumevieille M, Dumartin C. Missions de coopération introduites par la loi « hôpital, patients, santé et territoires » : participation des pharmaciens d'officine en Aquitaine. *Rev D'Épidémiologie Santé Publique*. 2017 Jun;65(3):231–9.
19. Emmerton LM, Smith L, LeMay KS, Krass I, Saini B, Bosnic-Anticevich SZ, et al. Experiences of community pharmacists involved in the delivery of a specialist asthma service in Australia. *BMC Health Serv Res*. 2012 Jun 18;12:164.
20. Svensberg K, Källemark Sporrang S, Håkonsen H, Toverud E-L. “Because of the circumstances, we cannot develop our role”: Norwegian community pharmacists' perceived responsibility in role development. *Int J Pharm Pract*. 2014 Oct 30;
21. Lucas B, Blenkinsopp A. Community pharmacists' experience and perceptions of the New Medicines Service (NMS). *Int J Pharm Pract*. 2015 Dec;23(6):399–406.
22. Boeni F, Arnet I, Hersberger KE. Adherence counseling during patient contacts in swiss community pharmacies. *Patient Prefer Adherence*. 2015 Apr 24;9:597–605.
23. Rickles NM, Young GJ, Hall JA, Noland C, Kim A, Peterson C, et al. Medication adherence communications in community pharmacies: A naturalistic investigation. *Patient Educ Couns*. 2016 Mar;99(3):386–92.
24. Lee I-H, Rhie SJ, Je NK, Rhew KY, Ji E, Oh JM, et al. Perceived needs of pharmaceutical care services among healthcare professionals in South Korea: a qualitative study. *Int J Clin Pharm*. 2016 Oct;38(5):1219–29.
25. Jové AM, Fernández A, Hughes C, Guillén-Solà M, Rovira M, Rubio-Valera M. Perceptions of collaboration between general practitioners and community pharmacists: findings from a qualitative study based in Spain. *J Interprof Care*. 2014 Jul;28(4):352–7.
26. Weissenborn M, Haefeli WE, Peters-Klimm F, Seidling HM. Interprofessional communication between community pharmacists and general practitioners: a qualitative study. *Int J Clin Pharm*. 2017 Jun;39(3):495–506.

27. Butterworth J, Sansom A, Sims L, Healey M, Kingsland E, Campbell J. Pharmacists' perceptions of their emerging general practice roles in UK primary care: a qualitative interview study. *Br J Gen Pract J R Coll Gen Pract*. 2017 Sep;67(662):e650–8.
28. Brühwiler LD, Hersberger KE, Lutters M. Hospital discharge: What are the problems, information needs and objectives of community pharmacists? A mixed method approach. *Pharm Pract [Internet]*. 2017 [cited 2017 Nov 13];15(3). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5597803/>
29. Occhipinti S, Petit-Jean E, Pinguet F, Beaupin C, Daouphars M, Parent D, et al. [Pharmacist involvement in supporting care in patients receiving oral anticancer therapies: A situation report in French cancer centers]. *Bull Cancer (Paris)*. 2017 Sep;104(9):727–34.
30. Claeys C, Dufrasne M, De Vriese C, Nève J, Tulkens PM, Spinewine A. [Information transmission to the community pharmacist after a patient's discharge from the hospital: setting up of a written medication discharge form, prospective evaluation of its impact, and survey of the information needs of the pharmacists]. *J Pharm Belg*. 2015 Mar;(1):42–54.
31. Michel B, Hemery M, Rybarczyk-Vigouret M-C, Wehrlé P, Beck M. Drug-dispensing problems community pharmacists face when patients are discharged from hospitals: a study about 537 prescriptions in Alsace. *Int J Qual Health Care J Int Soc Qual Health Care*. 2016 Dec 1;28(6):779–84.
32. Neeman M, Dobrinas M, Maurer S, Tagan D, Sautebin A, Blanc A-L, et al. Transition of care: A set of pharmaceutical interventions improves hospital discharge prescriptions from an internal medicine ward. *Eur J Intern Med*. 2017 Mar;38:30–7.
33. Wisell K, Sporrøng SK. The Raison D'être for the Community Pharmacy and the Community Pharmacist in Sweden: A Qualitative Interview Study. *Pharm Basel Switz*. 2015 Dec 25;4(1).

34. Perraudin C, Brion F, Bourdon O, Pelletier-Fleury N. The future of pharmaceutical care in France: a survey of final-year pharmacy students' opinions. *BMC Clin Pharmacol*. 2011 May 25;11:6.
35. Beck M, Michel B, Rybarczyk-Vigouret M-C, Levêque D, Sordet C, Sibilis J, et al. Knowledge, behaviors and practices of community and hospital pharmacists towards biosimilar medicines: Results of a French web-based survey. *mAbs*. 2017 Mar;9(2):383–90.
36. Duquet N. [How can the community pharmacist improve the adherence to anti-osteoporotic treatments]. *J Pharm Belg*. 2015 Sep;(3):4–13.
37. Witry MJ. Medication adherence beliefs of U.S community pharmacists. *Res Soc Adm Pharm RSAP*. 2017 Jun 17;
38. Margat A, De Andrade V, Gagnayre R. « Health Literacy » et éducation thérapeutique du patient : Quels rapports conceptuel et méthodologique? *Educ Thérapeutique Patient - Ther Patient Educ*. 2014 Jun;6(1):10105.
39. Witry MJ, LaFever M, Gu X. A Narrative Review of Medication Adherence Educational Interventions for Health Professions Students. *Am J Pharm Educ* [Internet]. 2017 Jun [cited 2017 Nov 13];81(5). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5508094/>
40. Donald M, King-Shier K, Tsuyuki RT, Al Hamarneh YN, Jones CA, Manns B, et al. Patient, family physician and community pharmacist perspectives on expanded pharmacy scope of practice: a qualitative study. *CMAJ Open*. 2017 Mar;5(1):E205–12.
41. Zuidema RM, Repping-Wuts H, Evers AWM, Van Gaal BGI, Van Achterberg T. What do we know about rheumatoid arthritis patients' support needs for self-management? A scoping review. *Int J Nurs Stud*. 2015 Oct;52(10):1617–24.

42. Taylor PC, Moore A, Vasilescu R, Alvir J, Tarallo M. A structured literature review of the burden of illness and unmet needs in patients with rheumatoid arthritis: a current perspective. *Rheumatol Int.* 2016 May;36(5):685–95.
43. Dwarswaard J, Bakker EJM, van Staa A, Boeije HR. Self-management support from the perspective of patients with a chronic condition: a thematic synthesis of qualitative studies. *Health Expect Int J Public Particip Health Care Health Policy.* 2016 Apr;19(2):194–208.
44. Poh LW, He H-G, Lee CSC, Cheung PP, Chan W-CS. An integrative review of experiences of patients with rheumatoid arthritis. *Int Nurs Rev.* 2015 Jun;62(2):231–47.
45. Siddhanamatha HR, Heung E, Lopez-Olivo M de LA, Abdel-Wahab N, Ojeda-Prias A, Willcockson I, et al. Quality assessment of websites providing educational content for patients with rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2017 Jun;46(6):715–23.

Annexe 1 : Invitation à participer à l'étude

Courriel envoyé le 31 juillet 2017

Objet : Intérêt et faisabilité entretiens pharmaceutiques polyarthrite rhumatoïde

Bonjour,

Je suis actuellement interne en pharmacie et je vous sollicite dans le cadre de mon projet de Master 2 Recherche encadré par les Dr Charline Estublier (rhumatologue) et Audrey Janoly-Dumenil (pharmacien, laboratoire de recherche P2S). Ce projet vise à évaluer l'impact d'entretiens réalisés en ville par les pharmaciens chez les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde.

Je souhaiterais m'entretenir environ 15 minutes avec vous afin d'évaluer notamment l'intérêt et la faisabilité de ces entretiens pharmaceutiques dans la polyarthrite rhumatoïde.

Avec votre accord, cet entretien pourra être réalisé par téléphone dans le courant du mois d'août.

Ce travail s'intègre dans un projet construit avec l'aide des rhumatologues de l'hôpital Edouard Herriot, et soutenu par l'URPS Auvergne Rhône Alpes.

En espérant susciter votre attention, j'espère que vous pourrez me donner votre accord de principe et un numéro pour vous joindre.

Bien cordialement,

Anne-Laure Yailian

Interne en pharmacie

Hospices Civils de Lyon

Tél : 06 26 67 68 50

Annexe 2 : guide d'entretien utilisé pour l'étude

GUIDE ENTRETIENS REMEDIA – PHARMACIENS DE VILLE

Nous travaillons actuellement avec des rhumatologues hospitaliers pour mettre en place un projet visant à évaluer l'impact d'entretiens réalisés par les pharmaciens d'officine et en collaboration avec le secteur hospitalier sur l'adhésion thérapeutique des patients. Ces entretiens cibleraient les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Mon objectif est d'obtenir votre avis sur la faisabilité de ces entretiens en ville. Nous allons donc nous entretenir environ 15 minutes afin de recueillir votre avis sur cette problématique.

Emplacement de l'officine (commune + zone rurale/semi-rurale/urbaine) :

.....

Statut (titulaire/adjoint) :

Temps de carrière en officine (en années) :

Age (en années) :

| Thèmes à aborder | Sous-questions/relances |
|--|--|
| Quelle est votre position sur les entretiens pharmaceutiques en officine ? | Avez-vous déjà réalisés des entretiens ? Si non pourquoi ? Quelle était la cible des patients ? Quels étaient les leviers et freins dans cette démarche ? Avez-vous transmis l'information à d'autres professionnels de santé ? Penseriez-vous à d'autres pathologies pour développer ces entretiens ? |
| Quelle est votre expérience du lien ville-hôpital ? | Avez-vous déjà sollicités un professionnel de santé à l'hôpital ? lequel ? dans quel contexte ? Avez-vous déjà été contacté par un professionnel de l'hôpital ? lequel ? dans quel contexte ? Quelles informations souhaiteriez-vous avoir de l'hôpital pour améliorer la prise en charge des patients ? |

| | |
|--|--|
| <p>Avez-vous des patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde dans votre patientèle ?</p> <p>Vous sentez-vous à l'aise dans la prise en charge de ces patients actuellement ?</p> | <p>Sont-ils des patients réguliers ?</p> <p>Comment estimez-vous leur adhésion médicamenteuse ?</p> <p>Quel rôle jouez-vous actuellement dans la prise en charge de ces patients ?</p> <p>Comment jugez-vous vos connaissances en physiopathologie dans la polyarthrite rhumatoïde ?</p> <p>Même question pour la thérapeutique ?</p> <p>Pensez-vous que les patients ont besoin d'informations supplémentaires ? Si oui, lesquelles ?</p> |
| <p>Seriez-vous d'accord pour développer des entretiens pharmaceutiques destinés à améliorer l'adhésion des patients dans la PR ?</p> <p><i>On réfléchit actuellement à un projet d'évaluation et à des modalités de mise en place et on voudrait avoir votre avis.</i></p> <p><i>Nous pensons qu'il est bien de décroïsonner, vous avez un rôle à jouer. Il existe des projets d'ETP hospitaliers mais le médecin traitant et vous êtes des acteurs de choix.</i></p> | <p>Quelle solution pourrait être envisagée pour développer des entretiens avec les patients ?</p> <ul style="list-style-type: none"> -lieu (officine, domicile, téléphone...) -durée ? -organisé ? -fréquence ? -supports ? -financement ? <p>Quel type d'informations souhaiteriez-vous apporter aux patients ?</p> |
| <p>Quelles connaissances et compétences voudriez-vous obtenir pour développer ces entretiens ?</p> | <ul style="list-style-type: none"> -physiopathologie ? -nouvelles thérapeutiques ? -accompagnement thérapeutique ? -formation à la communication ? <p>Sous quel format souhaiteriez-vous être formé ?</p> |
| <p>Avez-vous des remarques supplémentaires ?</p> | <p>Seriez-vous partant, contre rémunération, pour participer à un dispositif d'accompagnement thérapeutique dans la PR ?</p> |

Annexe 3 : Caractéristiques des pharmaciens de ville ayant participé à l'étude

| N° | Sexe | Date de l'entretien | Durée de l'entretien (en minutes) | Age (années) | Temps travaillé en officine (années) | Statut | Département de l'officine | Localisation de l'officine |
|-----|-------|---------------------|-----------------------------------|--------------|--------------------------------------|-----------|---------------------------|----------------------------|
| P1 | Femme | 04/08/2017 | 15 | 39 | 12 | Titulaire | Rhône | Semi-rural |
| P2 | Homme | 31/08/2017 | 43 | 36 | 10 | Adjoint | Rhône | Urbain |
| P3 | Homme | 24/08/2017 | 10 | 39 | 10 | Titulaire | Rhône | Urbain |
| P4 | Homme | 01/08/2017 | 18 | 33 | 8 | Titulaire | Rhône | Urbain |
| P5 | Homme | 12/10/2017 | 20 | 60 | 33 | Titulaire | Rhône | Semi-rural |
| P6 | Femme | 01/09/2017 | 16 | 36 | 11 | Titulaire | Rhône | Urbain |
| P7 | Homme | 23/08/2017 | 42 | 59 | 37 | Titulaire | Rhône | Urbain |
| P8 | Femme | 10/10/2017 | 20 | 50 | 16 | Titulaire | Rhône | Urbain |
| P9 | Homme | 12/09/2017 | 28 | 32 | 8 | Titulaire | Ain | Semi-rural |
| P10 | Femme | 24/08/2017 | 15 | 55 | 17 | Titulaire | Rhône | Urbain |
| P11 | Femme | 04/08/2017 | 15 | 28 | 3 | Adjoint | Isère | Semi-rural |
| P12 | Femme | 27/09/2017 | 11 | 25 | 2 | Adjoint | Rhône | Urbain |
| P13 | Homme | 22/08/2017 | 30 | 48 | 20 | Titulaire | Loire | Rural |
| P14 | Femme | 18/10/2017 | 21 | 25 | 4 | Adjoint | Ain | Semi-rural |
| P15 | Homme | 20/10/2017 | 15 | 44 | 13 | Titulaire | Isère | Semi-rural |

Partie III : Elaboration d'un protocole de recherche

Apport d'une collaboration pluriprofessionnelle
entre la ville et l'hôpital pour améliorer
l'adhésion médicamenteuse des patients
atteints de polyarthrite rhumatoïde (REMEDIA)

AVANT-PROPOS

Cette dernière partie présente le protocole de recherche élaboré pour évaluer une intervention pluriprofessionnelle ville-hôpital innovante sur l'adhésion médicamenteuse dans la PR. Il a été réalisé en parallèle de l'étude exploratoire présenté dans la partie II, et finalisé à partir des éléments recueillis auprès des pharmaciens de ville.

La rédaction du protocole est adaptée au format demandé lors de la soumission des protocoles à un appel à projets. Les choix méthodologiques de cette étude seront discutés à la fin du protocole.

Les informations générales et le résumé de l'étude sont présentés dans les annexes 1 et 2.

1 Justification scientifique

1.1 Etat actuel des connaissances – Rationnel

Cf. partie I : Contexte et justification de l'étude

1.2 Hypothèse de la recherche

Une intervention pluriprofessionnelle, initiée à l'hôpital et poursuivie en ville, reposant sur des soins pharmaceutiques adaptés au patient (conciliation médicamenteuse, analyse de prescriptions, entretiens d'information sur les traitements de la PR, bilan médicamenteux) améliorerait l'adhésion médicamenteuse dans la PR.

1.3 Population cible

Cette étude portera sur des patients adultes présentant une PR avec un traitement de fond ciblant sa pathologie (méthotrexate et/ou biothérapies), initialement hospitalisés dans un service de rhumatologie et pouvant bénéficier d'un suivi par un pharmacien de ville.

1.4 Rapport bénéfices/risques

Aucun risque lié aux différentes évaluations, aux entretiens initiaux et au suivi thérapeutique en ville n'est à attendre. Pour les patients du groupe interventionnel, il est attendu une meilleure adhésion aux traitements de fond de la polyarthrite rhumatoïde entraînant une diminution du risque de dégradation de la PR et de complications liées à la PR. Les patients du groupe contrôle bénéficient de la prise en charge classique actuelle (à l'hôpital et en ville). Il n'y a donc aucune perte de chance pour ces patients. La balance bénéfices/risques pour un patient de participer à l'étude est donc acceptable.

1.5 Retombées attendues

- Pour le patient :

- Information fiable, claire et adaptée sur l'utilité et l'efficacité des traitements, avec une continuité entre l'information délivrée à l'hôpital et celle délivrée par le pharmacien de ville,

- Meilleure implication dans son traitement médicamenteux,
 - Diminution du recours aux soins par une meilleure adhésion médicamenteuse du patient,
 - Prise en compte du processus dynamique d'adhésion médicamenteuse en ne ciblant pas exclusivement les patients non adhérents à l'inclusion,
 - Diminution de l'iatrogénie médicamenteuse et de ses conséquences, amélioration de la qualité de vie des patients, amélioration de l'état de santé des patients.
- Pour les professionnels de santé :**
- Inciter les professionnels de santé, hospitaliers et de ville, à promouvoir de façon plus régulière et plus importante l'adhésion médicamenteuse,
 - Améliorer la communication entre la ville et l'hôpital,
 - Développer un partage d'informations optimisé entre les professionnels de santé pour que chaque professionnel puisse disposer de l'ensemble des informations nécessaires à la prise en charge des patients.
- Pour la santé publique :**
- Diminuer les coûts de santé liés à la PR et ses complications (diminution des hospitalisations prolongées et fréquentes, des soins d'urgence, du recours aux techniques de rééducation et de réadaptation, de l'utilisation de dispositifs médicaux orthopédiques...),
 - Favoriser le bon usage de médicaments à risque (iatrogénie des biothérapies, risques de décès liés à des erreurs de prise de méthotrexate par voie orale : alerte de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) et de médicaments coûteux (biothérapies et biosimilaires),
 - Proposer une première expérience suivie d'une évaluation d'entretiens de renforcement de l'adhésion médicamenteuse proposés par le pharmacien de ville dans la PR,
 - Harmoniser les démarches d'information du patient par le pharmacien de ville et les professionnels de santé à l'hôpital,
 - Généraliser les résultats, si positifs, pour un même type d'accompagnement dans d'autres pathologies chroniques,

- Présenter, en cas d'efficacité démontrée de l'intervention, une perspective de financement à l'acte par l'assurance maladie des pharmaciens de ville, dissocié de la dispensation médicamenteuse.

2 Conception et objectifs de la recherche

2.1 Type d'étude

Etude multicentrique, interventionnelle, contrôlée, randomisée (stratifiée sur le centre et l'activité de la maladie évaluée par le DAS-28), comparant en parallèle 2 groupes de patients initialement pris en charge dans un service de rhumatologie :

- Un groupe interventionnel proposant des soins pharmaceutiques en collaboration pluriprofessionnelle, initiés à l'hôpital et poursuivis en ville,
- Un groupe contrôle avec prise en charge classique à l'hôpital (analyse de prescriptions) et en ville (suivi habituel par le pharmacien, pas de partage structuré d'information ville-hôpital).

Il s'agit d'une étude interventionnelle à risques et contraintes minimales du 2° (selon la loi Jardé).

L'intervention comprend :

- A l'hôpital : analyse de prescriptions, conciliation médicamenteuse (médecin et pharmacien), information sur les traitements de la PR (pharmacien). Transmission du bilan médicamenteux au pharmacien de ville et médecin traitant, à la sortie d'hospitalisation (M0).
- En ville : 3 entretiens de renforcement de l'adhésion médicamenteuse (pharmacien de ville formé par e-learning standardisé).

2.2 Méthode pour la randomisation

Dans cette étude, la randomisation est réalisée au niveau individuel. Chaque patient sera randomisé soit dans le groupe contrôle soit dans le groupe interventionnel. Une stratification sur l'activité de la maladie DAS-28 (à l'inclusion) sera effectuée afin d'assurer la répartition équilibrée de ce facteur entre les deux groupes. La stratification sur le facteur DAS-28 sera effectuée selon 2 classes : $DAS \leq 3,2$ (PR en rémission ou faiblement active) et $DAS > 3,2$ (PR modérément active ou très active). Une liste de randomisation stratifiée sur le centre sera utilisée.

Une randomisation par patient est possible car l'intervention est individualisée et la contamination entre pharmaciens de ville peu probable.

La randomisation sera réalisée par l'unité de méthodologie en recherche sur la qualité et la sécurité des soins (responsable C. COLIN).

2.3 Objectif principal

Comparer, 12 mois après l'hospitalisation index, l'impact de soins pharmaceutiques réalisés en collaboration pluriprofessionnelle ville-hôpital sur l'adhésion médicamenteuse aux traitements de fond des patients présentant une PR par rapport à une prise en charge classique sans accompagnement pharmaceutique spécifique.

Les traitements de fond sont définis selon les recommandations actuelles de la Société Française de Rhumatologie (SFR).

2.4 Objectifs secondaires

Evaluer l'intervention en termes d'impacts :

A/clinique à 12 mois de l'hospitalisation index (M12) :

1. activité clinique de la maladie
2. ré-hospitalisations

B/fonctionnel et sur la qualité de vie des patients à M12

C/sur la gestion du traitement de fond de la PR à M12 :

1. iatrogénie médicamenteuse
2. adhésion pour chaque médicament
3. adhésion médicamenteuse exprimée par le patient
4. persistance de la prise médicamenteuse
5. connaissance et compétences des patients sur leurs auto-soins et traitements
6. satisfaction des patients par rapport à leur traitement médicamenteux
7. perceptions des traitements médicamenteux par les patients

D/sur les perceptions de la maladie par les patients à M12

E/sur le maintien de la prescription par le médecin de ville, 3 mois après l'hospitalisation index, des traitements de fond de la PR prescrits lors de l'hospitalisation

F/économique à M12 (cf. paragraphe 5 – Aspects médico-économiques) :

1. évaluer et comparer les coûts de prise en charge des deux stratégies,
2. réaliser une analyse de type coût-utilité,
3. évaluer les coûts évités et induits par la stratégie innovante de prise en charge.

G/Décrire l'implémentation de l'intervention et son acceptabilité par les professionnels.

2.5 Critères de jugement

2.5.1 Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal est le taux de patients adhérents au traitement de fond de la PR évalué par le Medication Possession Ratio (MPR) (20). Plusieurs méthodes existent pour mesurer l'adhésion médicamenteuse mais aucun gold standard n'a été déterminé. Le MPR est calculé selon : quantité totale d'unités de prise dispensées par rapport à la quantité d'unités de prise prescrites.

Un patient est considéré comme adhérent à son traitement si le MPR est supérieur ou égal à 80%. Pour les patients ayant plusieurs médicaments de fond de la PR prescrits, ils seront considérés comme adhérents si les MPR de chaque médicament de fond de la PR sont supérieur ou égaux à 80%. En effet, l'importance d'une adhésion à chaque médicament est justifiée par l'efficacité des polythérapies à certains stades de la maladie. Les traitements considérés pour calculer le MPR sont les traitements de fond définis par la SFR (119) : médicaments synthétiques (méthotrexate, sulfasalazine, léflunomide, hydroxychloroquine) et biothérapies : anti-TNF (adalimumab, certolizumab, étanercept, infliximab, golimumab), ou rituximab ou abatacept ou tocilizumab.

Le critère de jugement principal sera recueilli à M12, par un ARC en aveugle, par appel à la pharmacie de ville (données transmises par un professionnel de la pharmacie n'ayant pas participé à l'étude).

2.5.2 Critères de jugement secondaires

A/Critères cliniques

1. Evolution du score DAS-28 mesuré à l'inclusion J0 et à M12
2. Nombre de ré-hospitalisations liées à la PR entre M0 et M12

B/Evolution des scores HAQ, SF-36 et EQ-5D-3L mesurés à l'inclusion J0 et à M12

C/Gestion du traitement PR

1. Nombre d'évènements indésirables et gravité entre la sortie d'hospitalisation index (M0) et M12
2. MPR pour chaque médicament de fond de la PR (M12)
3. Score de Morisky MMAS-8 (M12)
4. Taux de patients persistants à M3, M6, M9 et M12
5. Evolution du score Biosecure (pour les biothérapies) / score de connaissances (pour le méthotrexate) mesuré à J0 et à M12
6. Score SATMED-Q (M12)
7. Score BMQ (M12)

D/Evolution du score Brief IPQ-R mesuré à J0 et à M12

E/Nombre de divergences, sur le traitement de fond de la PR, entre la prescription de sortie et celle du médecin de ville (M3)

F/Critères économiques (M12) (Cf. *paragraphe 5 – Aspects médico-économiques*)

1. Coûts de prise en charge selon les deux stratégies
2. Ratio coût-utilité différentiel
3. Analyse d'impact budgétaire

G/Implémentation et acceptabilité de l'intervention

1. Entretiens semi-dirigés évaluant la satisfaction des pharmaciens de ville (M12)
2. Durée des entretiens de suivi mesurée par le pharmacien de ville (M3, M6 et M9)
3. Nombre moyen d'entretiens réalisés par patient et nombre de patients ayant bénéficié d'un suivi complet.

3 Critères d'éligibilité

3.1 Critères d'inclusion

- Patient, homme ou femme, âgé de 18 ans ou plus,
- Patient présentant une polyarthrite rhumatoïde nouvellement ou anciennement diagnostiquée,
- Patient hospitalisé au moins 48h dans un service de rhumatologie,
- Patient ayant un traitement de sortie d'hospitalisation comportant au moins du méthotrexate et/ou biothérapies sous-cutanées,
- Patient retournant à domicile à la sortie d'hospitalisation,

- Patient autonome dans la gestion de son traitement médicamenteux,
- Patient comprenant et parlant le français,
- Patient ayant une seule pharmacie de ville habituelle et dont le pharmacien a accepté de participer à l'étude,
- Patient affilié à un régime de sécurité sociale ou assimilé,
- Patient ayant donné son consentement libre, éclairé et signé.

3.2 Critères de non inclusion

- Patient présentant des troubles cognitifs ou psychiatriques importants évidents incompatibles avec l'étude (selon le jugement de l'investigateur),
- Patient dont la gestion de son traitement médicamenteux à domicile est réalisée exclusivement par un aidant),
- Patient n'ayant pas de pharmacie d'officine habituelle ou au moins 2 pharmacies d'officine habituelles,
- Patient participant à une autre recherche pouvant interférer (jugement de l'investigateur) avec les résultats de la présente étude,
- Patient majeur protégé selon les termes de la loi (Code de la santé Publique)
- Patient non apte à réaliser le suivi, selon le jugement de l'investigateur.

3.3 Critères de sortie prématurée

Des sorties prématurées avant la fin de l'étude sont prévues si le patient ne peut plus bénéficier, pour une raison quelconque, du suivi pharmaceutique en ville spécifique envisagé en début d'étude.

Les patients sortis prématurément ne seront pas remplacés (un pourcentage de patients supplémentaire est prévu dans le calcul du nombre de sujets nécessaires).

3.4 Modalités de recrutement et faisabilité

Le recrutement est prévu pendant l'hospitalisation des patients dans un service de rhumatologie participant à l'étude. Le recrutement attendu dans les centres est suffisant et en adéquation avec la file active de patients présentant une polyarthrite rhumatoïde de chaque centre. Au total, le nombre de patients à recruter/mois/centre est de 2,6. Dans chaque centre, les moyens humains possibles (médecins rhumatologues, pharmaciens...) sont présents pour déployer correctement le projet. A l'échelon du pharmacien de ville, 1

à 2 patients sont prévus au total par pharmacie de ville permettant une prise en charge individualisée des patients en ville.

Le recrutement attendu dans les centres est le suivant :

| Centre | Ville | Recrutement attendu/mois | Recrutement total |
|--|------------------------|--------------------------|-------------------|
| Centre Hospitalier Lyon Sud | Lyon | 3,7 | 44 |
| Hôpital Edouard Herriot | Lyon | 3,2 | 38 |
| Hôpital Gabriel-Montpied | Clermont-Ferrand | 3,2 | 38 |
| Hôpital Nord | Saint-Etienne | 3,2 | 38 |
| Hôpital Fleyriat | Bourg-en-Bresse | 2,0 | 24 |
| Centre Hospitalier de Villefranche-sur-Saône | Villefranche-sur-Saône | 2,0 | 24 |
| Centre Hospitalier de Valence | Valence | 1,0 | 12 |

Tableau 3 : Recrutement attendu des différents centres de l'étude

4 Organisation générale

4.1 Calendrier de l'étude

Durée de la période d'inclusion : 12 mois

Durée de la participation pour chaque patient/sujet sain : 12 mois +/- 1 mois

Durée totale de l'étude : 24 mois

Début des inclusions : 2^{ème} semestre 2018

4.2 Schéma général et tableau récapitulatif

La prise en charge et les données recueillies auprès des patients de l'étude sont résumées dans le schéma et le flowchart ci-dessous :

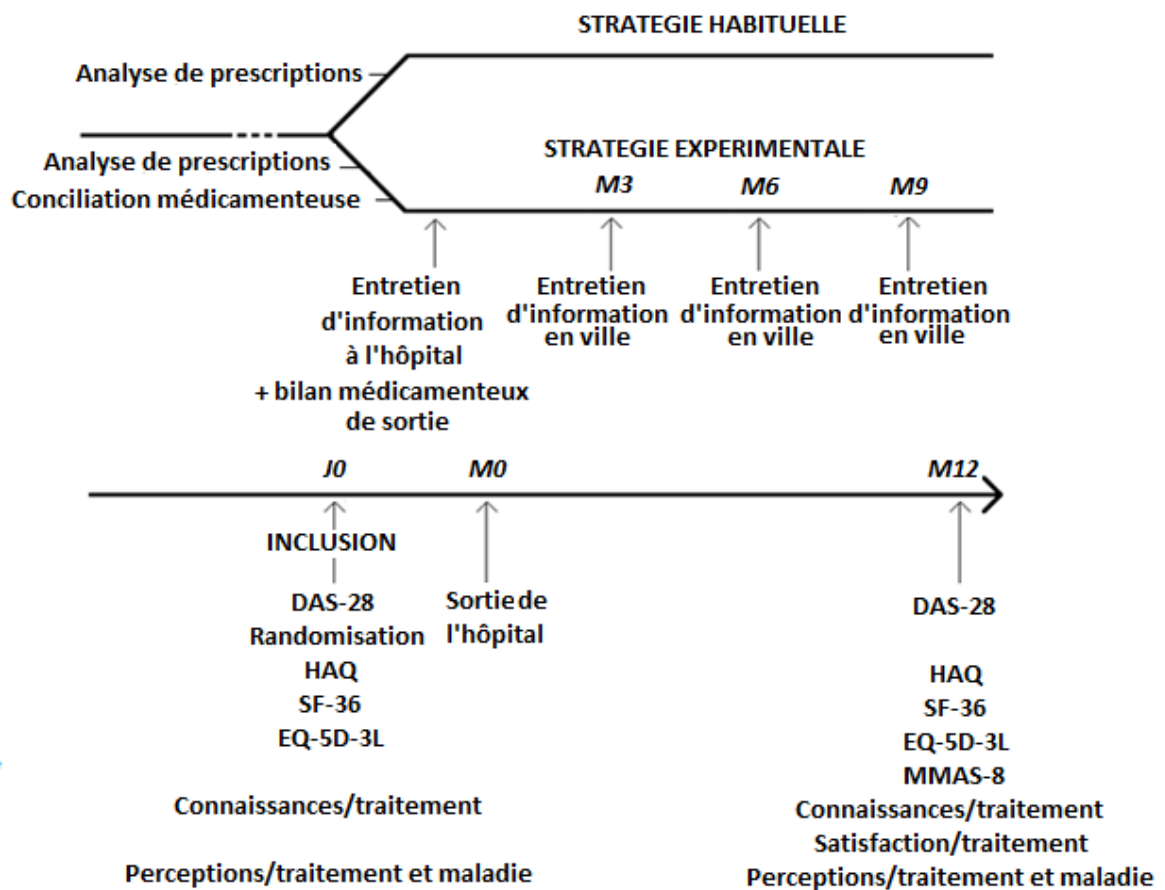


Figure 3 : Schéma de l'étude REMEDIA

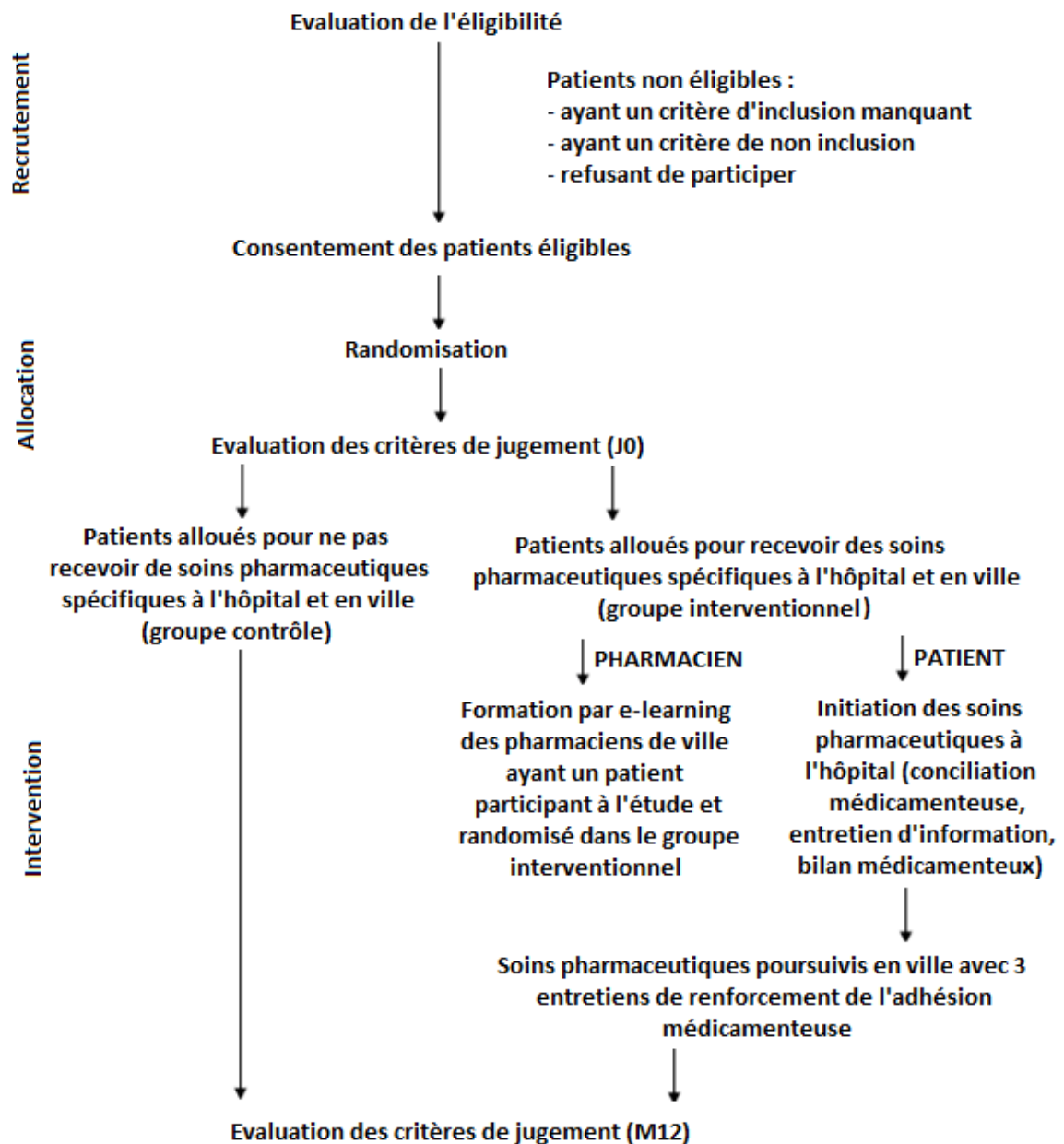


Figure 4 : Flowchart de l'étude REMEDIA

L'ensemble des données à recueillir au cours de l'étude est présenté dans le tableau ci-dessous :

| ETAPES | Inclusion | Entretien à l'hôpital | Entretien en ville | Entretien en ville | Entretien en ville | Visite de fin d'étude |
|---|------------------|------------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|------------------------------|
| Moment Actions | J0 | Entre J0 et M0 | M3 +/- 8 jours | M6 +/- 8 jours | M9 +/- 8 jours | M12 +/- 1mois |
| Consentement éclairé | X | | | | | |
| DAS-28 | X | | | | | X |
| Randomisation | X | | | | | |
| Données démographiques | X | | | | | |
| Données socio-économiques | X | | | | | X |
| MPR^{1, a} | | | | | | X |
| Activité fonctionnelle et qualité de vie² | X | | | | | X |
| Maintien prescription de sortie à M3^b | | | X | | | |
| MMAS-8 | | | | | | X |
| Persistance pour le traitement de la PR^a | | | | | | X |
| Score de connaissances/traitement de la PR³ | X | | | | | X |
| Satisfaction/traitement de la PR⁴ | | | | | | X |
| Perceptions/traitement⁵ | X | | | | | X |
| Perceptions/maladie⁶ | X | | | | | X |

Tableau 4 : Données à recueillir au cours de l'étude

¹ : Medication Possession Ratio pour chaque traitement de fond de la PR

² : Questionnaires HAQ, SF-36 et EQ-5D-3L

³ : Score Biosecure ou score de connaissances pour le méthotrexate

⁴ : Questionnaire SATMED-Q

⁵ : Questionnaire BMQ

⁶ : Questionnaire Brief-IPQ

^a : Les données relatives au MPR et à la persistance pour le traitement fond de la PR sont récupérés après contact, en aveugle, du pharmacien de ville à M12.

^b : Le maintien de la prescription de sortie à M3 (traitements de fond de la PR) par le médecin de ville sera évalué lors du premier entretien d'information en ville (groupe interventionnel) et par contact téléphonique de la pharmacie de ville à M12 (groupe contrôle).

4.3 Déroulement de l'étude

4.3.1 Screening – Pré-inclusion

Les patients susceptibles de participer à l'étude seront identifiés au sein du service de rhumatologie dans le cadre de leur suivi médical régulier. L'étude sera proposée au patient lorsque la mise en place, la poursuite ou la modification d'un traitement de fond de la PR sera envisagée. Toute explication nécessaire à la bonne compréhension de l'étude sera donnée au patient, ainsi qu'une lettre d'information expliquant les objectifs et le déroulement du protocole. Le praticien remettra également un formulaire de consentement au malade en double exemplaire. Il sera laissé au patient le délai de réflexion nécessaire pour décider de sa participation à l'étude.

Si le patient donne son accord de participation, le volontaire et l'investigateur datent et signent nominativement (nom et prénom en clair) deux exemplaires du formulaire de consentement. L'un est conservé par le patient, l'autre est conservé dans le classeur investigateur de l'étude. Le formulaire de consentement doit être signé avant la réalisation de l'entretien pharmaceutique à l'hôpital.

En cas de refus de participation, la prise en charge du patient sera classique sans accompagnement spécifique par les pharmaciens à l'hôpital et en ville et sans échange spécifique entre les professionnels de santé en ville et à l'hôpital. Les données du patient ne seront pas recueillies et donc non analysées dans l'étude.

4.3.2 Visite d'inclusion / Randomisation

Dans cette étude, la randomisation est réalisée au niveau individuel. Chaque patient sera randomisé soit dans le groupe contrôle soit dans le groupe interventionnel. Une stratification sur l'activité de la maladie DAS-28 (à l'inclusion) sera effectuée afin d'assurer la répartition équilibrée de ce facteur entre les deux groupes. Une liste de randomisation stratifiée sur le centre sera utilisée.

Une randomisation par patient est possible car l'intervention est individualisée et la contamination entre pharmaciens de ville peu probable.

La randomisation sera réalisée par l'unité de méthodologie en recherche sur la qualité et la sécurité des soins (responsable C. COLIN).

A l'inclusion, les évaluations nécessaires pour les 2 groupes sont :

1. Recueil des données patient
2. Score d'activité de la maladie DAS-28, Annexe 3
3. Indice fonctionnel Health Assessment Questionnaire (HAQ), Annexe 4
4. Questionnaires d'évaluation de la qualité de vie des patients : EuroQol 5 dimensions questionnaire (EQ-5D-3L), Short Form- 36 items questionnaire (SF-36), Annexes 5 et 6
5. Score de connaissances BioSecure (pour les biothérapies) / score de connaissances (pour le méthotrexate), Annexes 7 et 8
6. Questionnaire d'évaluation des représentations du patient et de sa maladie Brief Illness Perception Questionnaire (Brief IPQ R), Annexe 9
7. Questionnaire d'évaluation des représentations du patient et de ses traitements Beliefs about Medicines Questionnaire (BMQ), Annexe 10

4.3.3 A l'entrée du patient à l'hôpital : analyse pharmaco-thérapeutique des prescriptions

Tous les patients inclus dans le protocole bénéficieront au minimum de la prise en charge pharmaceutique classique à l'hôpital. Une analyse de la prescription d'entrée sera réalisée en prenant en compte les éléments cliniques, physiopathologiques et biologiques issues du dossier médical de chaque patient de l'étude. L'analyse de prescriptions permet principalement de vérifier les posologies, contre-indications et interactions principales des médicaments prescrits.

4.3.4 Pendant l'hospitalisation du patient : bilan médicamenteux et entretien d'information sur le traitement de la PR (groupe interventionnel uniquement)

4.3.4.1 Bilan médicamenteux optimisé

Pour les patients du groupe interventionnel, le pharmacien hospitalier avec l'aide du médecin rhumatologue effectue un bilan médicamenteux optimisé permettant d'établir la liste de l'ensemble des médicaments pris par le patient à domicile. L'ensemble des sources à la disposition des pharmaciens pourra être utilisée (contact téléphonique avec les professionnels de santé de ville ou d'autres établissements de soins, ordonnances, courriers des médecins, dossier médical partagé, dossier pharmaceutique, médicaments du domicile apportés par le patient...). Un entretien individuel avec le patient sera réalisé

pour confirmer cet historique médicamenteux. L'entretien semi-dirigé par le pharmacien hospitalier permettra d'aborder le traitement médicamenteux avec le patient et d'adapter les informations à lui apporter en fonction de ses connaissances et de sa littératie.

Pour les patients n'ayant pas de traitement habituel à l'entrée (après vérification), seul un bilan médicamenteux à la sortie de l'hôpital sera réalisé (cf. paragraphe suivant).

4.3.4.2 Entretiens d'information sur le traitement de la PR puis sur l'ordonnance de sortie avant sa sortie d'hospitalisation à M0)

Durant l'hospitalisation, le pharmacien hospitalier réalisera un entretien avec le patient orienté sur la PR et son traitement de fond. L'objectif de cet entretien est d'aborder plus spécifiquement avec le patient sa maladie rhumatologique, le rôle des médicaments de fond de la PR et l'importance de l'adhésion médicamenteuse. L'entretien permet une explication des traitements de fond et une réponse aux questions du patient (en lien avec ses difficultés de gestion des médicaments au quotidien). Concernant plus spécifiquement le traitement de fond de la PR, le pharmacien hospitalier abordera le rôle et l'action du ou des traitements de fond de la PR. Le pharmacien traitera avec le patient de la gestion pratique du traitement médicamenteux et évaluera ses compétences d'auto-soins. Des mises en situation pratique seront proposées au patient afin de discuter avec lui de cas complexes pouvant interférer dans la gestion de son traitement médicamenteux de fond de la PR au quotidien. L'iatrogénie médicamenteuse sera abordée avec le patient ainsi que les conseils et conduites à tenir en cas de survenue d'effets indésirables ou d'évènements intercurrents. Par exemple, certaines situations pourront être envisagées avec le patient : conduites à tenir en cas de pathologie infectieuse, en cas d'oubli, en cas d'effets indésirables, en cas d'inefficacité clinique etc... Des supports pédagogiques seront présentés et remis au patient : imagier sur la PR, fiches thérapeutiques sur les médicaments de fond de la PR (Annexe 11). Un point sur l'utilisation du traitement symptomatique pourra être proposé au patient afin de favoriser la gestion de son traitement de fond. A la fin de l'entretien, le pharmacien réalisera une synthèse des informations utiles et reprendra avec le patient les messages clés à retenir sur les médicaments et leur gestion au quotidien.

Avant la sortie du patient, le pharmacien hospitalier réalisera un second entretien pharmaceutique. L'objectif de cet entretien est d'expliquer au patient sa prescription de sortie (médicaments de la PR et autres médicaments) et les modifications qui ont pu être apportées au cours de l'hospitalisation à l'aide d'un bilan médicamenteux de sortie (Annexe 12). Pendant l'entretien, un plan de prise sera rédigé par le pharmacien hospitalier, en collaboration avec le patient (Annexe 13). Ce plan de prise a pour but d'expliquer au patient les conditions de prise des médicaments (nombre de prises et répartition dans la journée). A la fin de l'entretien, le bilan médicamenteux et le plan de prise seront remis au patient.

Le bilan médicamenteux de sortie, validé avec le rhumatologue hospitalier, sera envoyé aux médecins (ex : médecins traitant et rhumatologue) et pharmacien de ville du patient.

Chaque centre utilisera le système de transmission d'information le plus optimal au moment de l'étude pour permettre le partage d'information ville-hôpital.

4.3.5 Phase intermédiaire (avant M3) : formation spécifique des pharmaciens de ville (ayant un patient dans le groupe interventionnel)

Une formation spécifique sera proposée aux pharmaciens de ville ayant un patient inclus dans le groupe interventionnel. Au préalable de cette formation, une information large auprès des pharmaciens de ville sera mise en œuvre par l'Union Régionale des Professionnels de Santé (URPS) Pharmaciens Auvergne-Rhône Alpes.

La formation sera réalisée par un e-learning en collaboration avec des médecins rhumatologues et pharmaciens hospitaliers experts de la prise en charge thérapeutique de la PR. Le e-learning permettra de mettre à jour les connaissances des pharmaciens de ville sur la pathologie et sa prise en charge thérapeutique. La formation ciblera les recommandations actuelles et mises à jour dans le domaine de la PR. Le e-learning proposera aux pharmaciens de ville une aide au suivi spécifique des patients atteints de PR. Une approche sur les outils de communication entre professionnels de santé et patients pour améliorer la compréhension et l'adhésion des patients sera proposée aux pharmaciens de ville. Ainsi, la formation proposera l'utilisation de l'outil FAIRE DIRE validé par la Haute Autorité de Santé (HAS) et inspiré des outils internationaux « Teach-back, Show-me ou Closing-the loop » (120). Cet outil de communication est basé sur la reformulation par le patient de l'information transmise par le professionnel de santé.

Pour s'assurer que les informations reçues par le patient sont prises en compte et retenues, l'outil s'articule en 3 étapes : Expliquer – FAIRE DIRE – Réexpliquer si nécessaire. La formation par e-learning permettra d'optimiser la posture éducative du pharmacien lors des entretiens individuels avec le patient en s'adaptant notamment au niveau de littératie des patients.

Une validation finale à la fin du e-learning permettra d'habiliter le pharmacien de ville à la réalisation des entretiens de renforcement de l'adhésion médicamenteuse.

4.3.6 M3, M6, M9 (+/- 15 jours) : entretiens de renforcement de l'adhésion médicamenteuse par le pharmacien de ville (groupe interventionnel uniquement)

Les patients du groupe interventionnel bénéficieront de 3 entretiens de renforcement de l'adhésion médicamenteuse en ville auprès de leur pharmacie habituelle 3, 6 et 9 mois après leur sortie d'hospitalisation. Lors de l'inclusion du patient, un pharmacien volontaire travaillant dans cette pharmacie sera identifié pour mettre en place et réaliser les 3 entretiens après formation préalable. Les entretiens seront programmés par le pharmacien de ville après contact avec le patient.

L'entretien se déroulera selon :

- Une conciliation médicamenteuse des traitements permettant d'assurer la continuité des soins entre les différentes étapes de la prise en charge d'un patient. La synthèse la plus exhaustive et complète des informations sur tous les médicaments du patient permettra de proposer au patient un bilan médicamenteux optimisé.
- Une information sur l'ensemble des médicaments, et plus particulièrement sur les traitements de fond de la PR. Il s'aidera des supports pédagogiques (imagier de la PR, fiches thérapeutiques sur les traitements de fond de la PR...) mis à sa disposition pour transmettre une information claire et précise au patient.
- Un suivi thérapeutique personnalisé et adapté aux connaissances et à l'adhésion médicamenteuse du patient permettant de renforcer l'adhésion médicamenteuse du patient à son traitement de fond de la PR.

Des conseils pour l'autogestion quotidienne des médicaments, la gestion des effets indésirables et de l'automédication seront proposés au patient.

A la fin de l'entretien, le pharmacien réalisera une synthèse des informations utiles et reprendra avec le patient les messages clés à retenir sur les médicaments et leur gestion au quotidien.

Le plan de soins et le plan de prise remis au patient à l'hôpital pourra être modifié en cas d'ajustement de la prescription médicamenteuse après l'hospitalisation. Il effectuera également, à M3, la comparaison de la prescription de sortie avec celle du médecin de ville.

Le pharmacien de ville prendra contact avec un des médecins du patient en cas de problème médicamenteux détecté au cours de l'entretien.

Un compte-rendu d'entretien avec un bilan médicamenteux sera envoyé systématiquement aux médecin et pharmacien hospitaliers ainsi qu'au médecin de ville.

4.3.7 Visite de fin de la recherche à M12 (+/- 1 mois) à l'hôpital : évaluation finale

L'entretien à 1 an est réalisé à l'hôpital (service de rhumatologie) lors de la consultation usuelle effectuée annuellement dans la prise en charge des patients atteints de PR.

Lors de cette consultation, le médecin évaluera l'activité de la maladie par calcul du DAS-28 à 12 mois.

Il sera ensuite demandé au patient de renseigner les documents suivants :

- questionnaire d'évaluation de la qualité de vie des patients (SF-36, EQ-5D-3L)
- questionnaire d'évaluation de l'activité fonctionnelle des patients (HAQ)
- questionnaire d'auto-évaluation de l'adhésion (Morisky MMAS-8) (Annexe 14)
- questionnaire d'évaluation des connaissances du patient sur la maladie et ses traitements : Biosecure ou questionnaire méthotrexate.
- questionnaire de satisfaction sur la prise en charge thérapeutique (SATMED-Q) (Annexe 15)
- questionnaire d'évaluation des représentations du patient et de ses traitements (BMQ)
- questionnaire d'évaluation des représentations du patient et de sa maladie (Brief IPQ R)

4.3.8 Après évaluation à M12 : entretien d'information et bilan médicamenteux (uniquement le groupe contrôle)

Pour les patients randomisés dans le groupe contrôle, un bilan médicamenteux et un entretien d'information à l'hôpital seront proposés par le pharmacien hospitalier. Cette démarche réalisée après la visite de fin de la recherche permettra de motiver les patients à participer à la recherche, sans modifier les résultats de l'évaluation.

4.3.9 Contact des pharmacies de ville pour récupérer les critères de jugement à M12

A 12 mois de l'hospitalisation index, un ARC, en aveugle de l'intervention, contactera la pharmacie de ville pour récupérer les données nécessaires au calcul du MPR à M12 et de la persistance à M3, M6 et M12 (données transmises par un professionnel de la pharmacie n'ayant pas participé à l'étude).

Pour les patients du groupe contrôle, l'ARC comparera la prescription de sortie à M0 avec celle du médecin de ville à M3.

4.3.10 Entretiens semi-dirigés évaluant la satisfaction des pharmaciens de ville à M12 (uniquement le groupe interventionnel)

Des entretiens semi-dirigés auprès d'un échantillon de pharmaciens de ville ayant participé à l'étude seront menés à la fin de l'étude pour évaluer leur satisfaction. La proposition de l'entretien sera réalisée lors de l'appel à M12 effectué pour récupérer les dates de renouvellement de prescriptions (critère de jugement principal). L'objectif et le déroulement de l'entretien seront alors expliqués au pharmacien de ville. Un guide d'entretien sera rédigé afin de mener les entretiens avec les pharmaciens de ville ayant donné leur consentement pour l'entretien semi-dirigé. L'échantillonnage sera effectué pour représenter l'ensemble de la population des pharmaciens de ville ayant participé à l'étude (selon sexe, âge) et l'effectif sera constitué jusqu'à saturation des données (environ 20 à 30 pharmaciens). Après la visite de fin de suivi du patient, le pharmacien hospitalier effectuera par téléphone l'entretien avec le pharmacien de ville.

L'analyse des données des entretiens semi-dirigés sera réalisée par une approche inductive. Le contenu de l'intégralité de l'entretien sera retranscrit manuellement sans reformulation et sans simplification (verbatim). Ces données seront ensuite analysées par deux personnes indépendantes. Enfin, une confrontation des idées sera effectuée afin de dégager une synthèse des données relatives à la satisfaction des pharmaciens de ville.

4.4 Règles d'arrêt temporaire ou définitif

4.4.1 Arrêt de participation d'une personne à la recherche

Les sujets pourront retirer leur consentement et demander à sortir de l'étude à n'importe quel moment et quelle qu'en soit la raison. En cas de sortie prématurée, l'investigateur doit en documenter les raisons de façon aussi complète que possible.

L'investigateur pourra interrompre temporairement ou définitivement la participation d'un sujet à l'étude pour toute raison qui servirait au mieux les intérêts du sujet en particulier en cas d'événements indésirables graves.

En cas de sujet perdu de vue, l'investigateur mettra tout en œuvre pour reprendre contact avec la personne.

En cas de retrait de consentement, les données recueillies jusqu'à la date du retrait seront analysées.

Les sujets arrêtant la recherche ne seront pas remplacés.

4.4.2 Arrêt d'une partie ou de la totalité de la recherche

L'étude peut être interrompue prématurément en cas de survenue d'événements indésirables inattendus, graves nécessitant une revue du profil de la stratégie. De même, des événements imprévus ou de nouvelles informations relatives à la méthode d'investigation, au vu desquels les objectifs de l'étude ne seront vraisemblablement pas atteints, peuvent amener le promoteur à interrompre prématurément l'étude.

Les Hospices Civils de Lyon se réservent le droit d'interrompre l'étude à tout moment, s'il s'avère que les objectifs d'inclusion ne sont pas atteints.

En cas d'arrêt prématuré de l'étude pour des raisons de sécurité, l'information sera transmise par le promoteur dans un délai de 15 jours à l'ANSM et au CPP.

5 Aspects médico-économiques

5.1 Contexte et justification de l'étude

Cf. partie I - Paragraphe 1.7 - Impact de la non adhésion médicamenteuse dans la PR

5.2 Objectifs de l'évaluation médico-économique

Les deux stratégies suivantes seront comparées :

- Stratégie innovante : mise en place de soins pharmaceutiques en collaboration pluriprofessionnelle initiés à l'hôpital et poursuivis en ville,
- Stratégie de référence : suivi habituel à l'hôpital, puis en ville par un pharmacien non formé, sans partage structuré d'information entre ville et hôpitaux.

Une analyse de type coût-utilité sera effectuée pour obtenir un ratio coût-utilité différentiel entre les deux stratégies. Le choix de ce type d'analyse est en adéquation avec les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) (121) et justifié par l'importance de la qualité de vie dans les maladies chroniques comme la PR.

5.3 Point de vue

Le point de vue de l'Assurance Maladie sera adopté.

5.4 Horizon temporel

L'horizon temporel de l'analyse des coûts portera sur la période de l'étude (12 mois), depuis l'inclusion des patients jusqu'à la fin de leur suivi (visite à M12).

5.5 Modalités d'obtention des données économiques

Les données de coûts nécessaires à l'étude seront recueillies prospectivement dans l'étude à partir d'un recueil spécifique, parallèlement aux autres données recueillies. Un carnet patient sera remis au patient lors de l'inclusion du patient par l'investigateur. Le patient devra renseigner les éléments relatifs à ses consommations de ressources. Un appel téléphonique de l'ARC du centre de coordination à 6 mois sera effectué afin de vérifier l'exhaustivité et la pertinence des données. Le patient remettra le carnet à l'investigateur lors de la visite de fin d'étude à M12.

5.6 Identification et quantification des ressources consommées

5.6.1 Surcoût lié à la stratégie innovante

Une méthodologie de micro-costing sera mise en place pour évaluer les coûts liés à la mise en place de l'intervention. L'objectif est d'évaluer le coût en personnel intervenant dans la stratégie innovante à partir des :

- Temps de chaque personnel pharmaceutique (à l'hôpital et en ville) impliqué dans la prise en charge des patients dans les deux stratégies.
- Temps de chaque personnel médical à l'hôpital impliqué dans la prise en charge des patients dans les deux stratégies

Les postes de dépense potentiellement les plus impactés par la nouvelle stratégie de prise en charge des patients atteints de PR sont : hospitalisations, consultations en ville et à l'hôpital, actes réalisés en ville et à l'hôpital, soins infirmiers en ville, consommations médicamenteuses, transports sanitaires et arrêts de travail.

5.6.2 Coûts relatifs à la prise en charge de la PR

L'identification et la quantification des coûts relatifs à la prise en charge de la PR et du point de vue de l'Assurance Maladie se dérouleront selon la méthodologie suivante :

- Durée des hospitalisations initiales relatives à l'inclusion des patients en rhumatologie (pour les deux stratégies) ;
- Nombre et type des ré-hospitalisations (hospitalisations complètes et de jour) pour complications (pour les deux stratégies) ;
- Nombre et type (généraliste, spécialiste, psychiatre) des consultations en ville et à l'hôpital ;
- Nombre et type (actes de biologie, de radiologie, ...) des actes réalisés en ville et à l'hôpital ;
- Nombre et type des soins infirmiers réalisés en ville ou à domicile ;
- Quantité journalière ou hebdomadaire des consommations médicamenteuses ou quantité de la prescription pour des produits non journaliers ;
- Nombre et type des transports sanitaires ;
- Nombre et durée des arrêts de travail.

5.7 Méthodes de valorisation des ressources

5.7.1 Surcoût lié à la stratégie innovante

Pour chaque catégorie de personnel sera recueilli le temps consacré à l'intervention innovante. Le coût en personnel s'appuiera sur le nombre d'équivalents temps plein de chaque catégorie de personnel qui sera valorisé à partir des salaires bruts chargés harmonisés moyens de la catégorie de personnel correspondante.

La grille des salaires des pharmaciens de ville de la convention collective nationale de la pharmacie d'officine sera utilisée pour calculer le salaire d'un pharmacien de ville en milieu de carrière.

A l'hôpital, on utilisera la grille indiciaire hospitalière des praticiens hospitaliers pour obtenir le salaire d'un pharmacien et d'un rhumatologue hospitaliers en milieu de carrière.

5.7.2 Coûts relatifs à la prise en charge de la PR

Les ressources consommées seront valorisées en unités monétaires à partir des sources suivantes :

- Tarifs des Groupes Homogènes de Séjour (GHS) en fonction de la durée des séjours pour évaluer le coût de l'hospitalisation en rhumatologie, et le coût des ré-hospitalisations pour complications ;
- Tarifs de la Classification Commune des Actes médicaux (CCAM) pour les actes de radiologie ;
- Tarifs de la Nomenclature Générale des Actes Professionnels (NGAP) pour les consultations et soins infirmiers ;
- Tarifs de la Nomenclature des Actes de Biologie Médicale (NABM) pour les analyses biologiques ;
- Tarifs de remboursement de l'Assurance Maladie pour les consommations médicamenteuses ;
- Les coûts supportés par l'Assurance Maladie en matière d'arrêt de travail seront estimés, pour les patients actifs, à partir des indemnités journalières versées par cette dernière.

5.8 Analyse coût-utilité

Le type d'étude médico-économique retenu dans ce projet est une étude de type coût-utilité, qui permettra de comparer les deux stratégies de prise en charge des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, sur leurs coûts exprimés en unités monétaires, et sur leurs résultats exprimés en quantité de vie pondérée par la qualité de vie (QALYs).

Le critère d'efficacité retenu pour comparer les deux stratégies de l'étude selon l'approche coût-utilité sera la différence du nombre d'années de vie pondérées par la qualité de vie entre l'inclusion du patient et 12 mois après. L'indicateur QALYs a pour avantage de prendre en compte simultanément les gains résultant de la réduction de la morbidité et ceux de la réduction de la mortalité et de les agréger en une mesure unique. Pour obtenir les QALYs des différentes stratégies, nous utiliserons le questionnaire EQ-5D-3L (122,123) présenté dans l'annexe 5. Ce questionnaire est une échelle de qualité de vie standardisé. La première partie du questionnaire représente cinq items : mobilité, autonomie personnelle, activités courantes, douleurs et gênes, anxiété et dépression. La deuxième partie consiste en une échelle visuelle analogique graduée de 0 à 100 et mesurant l'état de santé actuel du patient.

La mise en relation des coûts et des résultats des deux stratégies de l'étude sera conduite en termes de ratio coût-utilité différentiel, en rapportant un différentiel de coût à un différentiel d'utilité.

$$\text{ICER} = \frac{\text{Cost of the strategy}_A - \text{Cost of the strategy}_B}{\text{Effectiveness of the strategy}_A - \text{Effectiveness of the strategy}_B}$$

Stratégie A : soins pharmaceutiques proposés à l'hôpital et poursuivis en ville lors d'entretiens de renforcement de l'adhésion médicamenteuse.

Stratégie B : prise en charge classique, suivi habituel par un pharmacien de ville non formé, sans partage structuré d'information ville-hôpital.

Afin de vérifier la robustesse du ratio coût-utilité qui sera calculé, nous réaliserons une analyse de sensibilité. Elle permet de mesurer l'impact sur le résultat final de la variation d'un ou plusieurs paramètres permettant l'analyse des coûts ou de l'efficacité. Une analyse de sensibilité probabiliste (simulations de Monte-Carlo) sera réalisée pour

intégrer l'incertitude sur l'ensemble des paramètres du modèle en prenant en compte les interactions.

5.9 Analyse d'impact budgétaire

5.9.1 Objectif de l'analyse de l'impact budgétaire

L'objectif de l'analyse d'impact budgétaire dans le projet REMEDIA est d'estimer les conséquences financières sur le budget de l'Assurance Maladie, de l'introduction d'entretiens pharmaceutiques de renforcement de l'adhésion médicamenteuse pour les patients atteints de PR.

Cette analyse permettra de mesurer les coûts nets pour l'Assurance Maladie de la modification de la prise en charge des patients atteints de PR, en tenant compte de toutes les variations, positives et négatives, d'utilisation des ressources de santé que pourrait entraîner la nouvelle stratégie.

5.9.2 Caractéristiques de l'analyse d'impact budgétaire

L'analyse d'impact budgétaire menée aura une visée prévisionnelle et inclura donc la variation prévisible des éléments du contexte (par exemple les effets démographiques).

Le point de vue retenu est celui de l'Assurance Maladie avec un horizon temporel de 36 mois.

L'analyse comporte trois étapes :

- Un état des lieux de la prise en charge des patients atteints de PR éligibles aux soins pharmaceutiques proposés à l'hôpital puis en ville et demandeurs de cette intervention ;
- Une modélisation de la prise en charge de ces patients après introduction de ces soins pharmaceutiques dans leur prise en charge ;
- Les coûts pour l'Assurance Maladie estimés pour ces situations et la différence entre les deux afin d'estimer l'impact budgétaire de l'introduction de soins pharmaceutiques à l'hôpital et poursuivis en ville dans la prise en charge des patients atteints de PR.

L'introduction de la nouvelle stratégie peut modifier son coût propre mais également avoir un impact sur la taille de la population cible, la taille de la population rejointe, les

schémas de prise en charge dans la PR effectivement effectués, les coûts unitaires de chaque ressource utilisée dans le cadre des stratégies (consultations, ré-hospitalisation, médicament...). Le modèle d'impact budgétaire créé devra prendre en compte tous ces facteurs.

5.9.3 Population cible – population rejointe

La population cible sera définie en utilisant les critères d'inclusion et de non inclusion décrits précédemment. En analyse prospective, la population rejointe (population qui sera traitée en pratique par l'intervention étudiée) n'étant pas disponible en pratique réelle, elle sera estimée notamment à partir des données épidémiologiques de l'étude. L'hypothèse d'une population cible équivalente à la population rejointe pourra être retenue mais d'autres valeurs seront toutefois testées pour la population rejointe.

5.9.4 Identification et mesure des coûts – Analyse de sensibilité

L'identification, la mesure et la valorisation des coûts, ainsi que l'analyse de sensibilité, sont présentées du point de vue de l'Assurance Maladie.

Une analyse de sensibilité sera effectuée, avec les méthodes de Monte-Carlo pour présenter la dispersion des résultats autour des valeurs centrales.

5.9.5 Plan de présentation des résultats

Le rapport concernant l'analyse d'impact budgétaire dans le cadre du projet REMEDIA comportera les éléments suivants :

- Description de l'intervention initiée à l'hôpital et poursuivie en ville pour améliorer l'adhésion médicamenteuse dans la PR,
- Description de la réalisation des entretiens pharmaceutiques de renforcement de l'adhésion,
- Description de la prise en charge des patients à l'hôpital et ville dans les deux stratégies,
- Définition de l'horizon temporel de l'étude,
- Description du modèle de calcul de coûts,
- Présentation des variables utilisées dans le calcul,
- Présentation des méthodes de recueil des données,
- Liste des hypothèses et des paramètres du modèle,
- Les données obtenues dans l'étude :

- Nombre de sujets avec une prise en charge classique
- Nombre de sujets bénéficiant des soins pharmaceutiques initiés à l'hôpital et poursuivis en ville
- Nombre estimé d'hospitalisations selon les deux stratégies,
- Durée moyenne des hospitalisations selon les deux stratégies,
- Coût estimé des hospitalisations selon les deux stratégies,
- Coût annuel moyen des traitements de fond de la PR,
- Montant annuel du surcoût lié aux soins pharmaceutiques proposés à l'hôpital et en ville

Avec le rapport final, le modèle d'impact budgétaire sera fourni avec un jeu de valeurs des paramètres correspondants au scénario de base. Sa présentation sous forme de feuille de calcul permettra de faire varier les paramètres du modèle et de tester plusieurs hypothèses concernant les soins pharmaceutiques (par exemple la population rejointe) mais surtout concernant la tarification.

6 Évaluation de la sécurité

6.1 Définitions

6.1.1 Événement indésirable

Toute manifestation nocive survenant chez une personne qui se prête à une recherche biomédicale que cette manifestation soit liée ou non à cette recherche.

6.1.2 Événement indésirable grave (EIG)

Toute manifestation nocive qui,

- entraîne la mort,
- met en danger la vie du participant,
- nécessite une hospitalisation ou la prolongation de celle-ci,
- provoque un handicap ou une incapacité durable ou important,
- se traduit par une anomalie ou une malformation congénitale,

ou tout autre événement médicalement pertinent selon le jugement de l'investigateur.

NB : Certaines circonstances nécessitant une hospitalisation ne relèvent pas du critère de gravité : « hospitalisation/prolongation d'hospitalisation » comme :

- admission pour raisons sociale ou administrative ;
- hospitalisation prédéfinie par le protocole ;
- hospitalisation pour traitement médical ou chirurgical programmé avant la recherche ;
- passage en hôpital de jour.

6.1.3 Modalités de détection et de recueil des événements indésirables

Tous les événements indésirables doivent être recherchés, rapportés et enregistrés, traités et évalués de la première visite (inclusion J0) jusqu'à la fin de l'étude et jusqu'à leur résolution. Les événements indésirables sont recueillis :

- lors des examens cliniques, biologiques ou autres prévus et par un interrogatoire systématique par l'investigateur ;
- par notification spontanée par les participants, qui seront informés de la nécessité de contacter le médecin investigateur en cas d'événement indésirable.

Tous les événements indésirables seront notés sur les formulaires de recueil des événements indésirables du cahier d'observation. Chaque événement indésirable observé sera consigné individuellement. L'intensité des événements indésirables sera déterminée de la façon suivante :

- légère (grade 1) : pas d'interférence sur l'activité au quotidien du patient ;
- modérée (grade 2) : interférence modérée sur l'activité quotidienne du patient mais encore acceptable ;
- sévère (grade 3) : interférence importante sur l'activité quotidienne du patient et inacceptable ;
- menace du pronostic vital (grade 4) ;
- décès (grade 5).

Tous les événements indésirables doivent être gradés.

6.1.4 Comité de surveillance indépendant

Il n'est pas prévu de mettre en place un comité de surveillance indépendant car aucun événement indésirable n'est attendu du fait de la participation à cette étude, qui diffère seulement de la prise en charge habituelle par les entretiens avec le pharmacien

hospitalier et le pharmacien de ville, le remplissage des questionnaires et le recueil de données pour l'analyse.

6.2 Responsabilités de l'investigateur

6.2.1 Déclaration des EIG

L'investigateur évalue chaque événement indésirable au regard de sa gravité.

L'investigateur doit notifier par FAX 04 72 11 51 90 au promoteur, sans délai, à compter du jour où il en a connaissance, tous les événements indésirables graves survenus dans l'essai, à l'exception de ceux qui sont recensés dans le protocole comme ne nécessitant pas une notification immédiate.

Cette notification initiale fait l'objet d'un rapport écrit et doit être suivie par un ou des rapport(s) complémentaire(s) écrit(s) détaillé(s) dans les 8 jours suivant la première déclaration

L'investigateur doit documenter au mieux l'événement (grâce aux copies des résultats de laboratoires ou des comptes rendus d'examens ou d'hospitalisation renseignant l'événement grave, y compris les résultats négatifs pertinents, sans omettre de rendre ces documents anonymes et d'inscrire le numéro et le code du patient), le diagnostic médical et établir un lien de causalité entre l'événement indésirable grave et la recherche.

La déclaration est transmise au promoteur à l'aide du formulaire de déclaration d'événement indésirable grave daté et signé.

L'investigateur doit suivre le patient ayant présenté un EIG jusqu'à sa résolution, une stabilisation à un niveau jugé acceptable par l'investigateur ou le retour à l'état antérieur, même si le patient est sorti de l'essai et informer le promoteur par fax au 04 72 11 51 90 à l'aide du formulaire (cocher la case: ☒ suivi).

6.2.2 Evaluation de la causalité

L'investigateur doit évaluer le lien de causalité des événements indésirables avec la recherche. Le lien de causalité est binaire (relié / non relié).

6.2.3 Période de déclaration et modalités de suivi des événements indésirables graves

L'investigateur doit déclarer les événements indésirables graves dès l'inclusion du patient et jusqu'à la fin de la recherche et sans limite de durée pour les événements indésirables graves reliés à la recherche.

L'investigateur doit suivre les événements indésirables jusqu'à leur résolution ou leur stabilisation même si le patient est sorti de l'étude.

7 Aspects statistiques

7.1 Nombre de sujets nécessaires

La comparaison des groupes porte sur l'adhésion médicamenteuse au traitement de fond de la PR (défini précédemment dans le paragraphe 3.5.1.). L'essai est un essai de différence (ou de supériorité) dans le cadre d'un test bilatéral.

On fait l'hypothèse que, dans le groupe de référence, la valeur du taux d'adhérents au traitement médicamenteux de fond de la PR est de 60% selon le critère de jugement principal (20) et on considère que la stratégie évaluée serait intéressante si la valeur du taux d'adhérents au traitement médicamenteux de fond de la PR augmentait relativement de 20 % (soit 80 % d'adhérents). Cette hypothèse est cohérente avec les données de la littérature (124).

Dans cette situation, le calcul fondé sur la formule Casagrande et Pike avec un risque α de 5% et une puissance $1-\beta$ de 80%, il faut inclure au moins 91 patients dans chaque groupe, soient 182 patients au total.

Afin de tenir compte d'une proportion de patients perdus de vue pouvant atteindre 20%, on décide de recruter 109 patients par groupe, soient 218 patients au total.

7.2 Description des méthodes statistiques

Les analyses statistiques seront effectuées en intention de traiter. Tous les patients inclus et randomisés seront analysés dans leur groupe de randomisation quelle que soit l'intervention qu'ils auront reçue afin de minimiser les biais de performance. Une analyse per protocole sera faite en ne gardant que les patients ayant reçu l'intervention complète définie dans le protocole.

Le seuil de significativité retenu pour les analyses statistiques est de 5%.

7.2.1 Populations

L'ensemble des populations de l'étude sera présenté avec leurs effectifs.

7.2.2 Caractéristiques initiales

L'ensemble des caractéristiques initiales des patients sera résumé à l'aide de statistiques descriptives (effectif, moyenne, écart-type, médiane, minimum et maximum pour les variables quantitatives et effectifs et pourcentage pour les variables qualitatives).

7.2.3 Analyse du critère de jugement principal

Les pourcentages de patients adhérents seront calculés dans chacun des 2 groupes puis comparés au moyen d'un test du χ^2 (ou test de Fisher si les conditions d'application n'étaient pas respectées).

Cette analyse sera réalisée sur la population per protocole et sur la population en intention de traiter. Pour ce dernier cas, les patients pour lesquels nous n'aurons pas les informations à 1 an (décédés, perdus de vue ou retrait de consentement) seront analysés en considérant qu'ils n'étaient pas adhérents.

7.2.4 Analyse des critères de jugement secondaires

- Les scores DAS-28 moyens des patients seront calculés pour chacun des 2 groupes à 1 an et seront comparés au moyen d'un test de Student (ou test de Mann-Whitney en cas de non normalité). Les deltas entre la valeur à l'inclusion et la valeur à 1 an seront également calculés puis comparés entre les 2 groupes avec un test de Student (ou test de Mann-Whitney en cas de non normalité).
- Les pourcentages de patients présentant au moins une nouvelle hospitalisation seront calculés dans chacun des 2 groupes puis comparés au moyen d'un test du χ^2 (ou test de Fisher si les conditions d'application n'étaient pas respectées). Le nombre moyen d'hospitalisation sera également calculé dans chacun des groupes puis comparés entre les 2 groupes avec un test de Student (ou test de Mann-Whitney en cas de non normalité).
- Les scores HAQ moyens des patients seront calculés pour chacun des 2 groupes à 1 an et seront comparés au moyen d'un test de Student (ou test de Mann-Whitney en cas de non normalité). Les deltas entre la valeur à l'inclusion et la valeur à 1 an seront

également calculés puis comparés entre les 2 groupes avec un test de Student (ou test de Mann-Whitney en cas de non normalité).

- Les scores moyens des patients dans chaque dimension du SF-36 seront calculés pour chacun des 2 groupes à 1 an et seront comparés au moyen d'un test de Student (ou test de Mann-Whitney en cas de non normalité). Les deltas entre la valeur à l'inclusion et la valeur à 1 an seront également calculés puis comparés entre les 2 groupes avec un test de Student (ou test de Mann-Whitney en cas de non normalité).
- Les pourcentages de patients présentant au moins un évènement indésirable seront calculés dans chacun des 2 groupes puis comparés au moyen d'un test du Khi² (ou test de Fisher si les conditions d'application n'étaient pas respectées). Le nombre moyen d'effets indésirables sera également calculé dans chacun des groupes puis comparés entre les 2 groupes avec un test de Student (ou test de Mann-Whitney en cas de non normalité). Un listing des événements sera fourni.
- Les pourcentages de patients adhérents seront calculés pour chacun des médicaments dans chacun des 2 groupes puis comparés au moyen d'un test du Khi² (ou test de Fisher si les conditions d'application n'étaient pas respectées).
- Les scores de Morisky moyens seront calculés pour chacun des 2 groupes à 1 an et seront comparés au moyen d'un test de Student (ou test de Mann-Whitney en cas de non normalité).
- Les pourcentages de patients persistants seront calculés dans chacun des 2 groupes à 3, 6, 9 et 12 mois puis comparés au moyen d'un test du Khi² (ou test de Fisher si les conditions d'application n'étaient pas respectées).
- Les scores moyens des patients (avec une biothérapie) au test d'évaluation des connaissances Biosecure seront calculés pour chacun des 2 groupes à 1 an et seront comparés au moyen de test de Student (ou test de Mann-Whitney en cas de non normalité).
- Les scores moyens des patients (avec du méthotrexate) au test d'évaluation des connaissances seront calculés pour chacun des 2 groupes à 1 an et seront comparés au moyen de test de Student (ou test de Mann-Whitney en cas de non normalité).

- La satisfaction moyenne des patients des deux groupes à 1 an seront présentées sous forme de moyenne (écart-type) et médiane (min-max) et comparées avec un test de Student (ou test de Mann-Whitney en cas de non normalité).
- Les scores moyens des patients aux différents items du questionnaire Brief-IPQ seront calculés pour chacun des 2 groupes à 1 an. Les deltas entre la valeur à l'inclusion et la valeur à 1 an seront également calculés puis comparés entre les 2 groupes avec un test de Student (ou test de Mann-Whitney en cas de non normalité).
- Les pourcentages de patients présentant au moins une divergence à 3 mois seront calculés dans chacun des 2 groupes puis comparés au moyen d'un test du χ^2 (ou test de Fisher si les conditions d'application n'étaient pas respectées). Le nombre moyen d'évènements indésirables sera également calculé dans chacun des groupes puis comparés entre les 2 groupes avec un test de Student (ou test de Mann-Whitney en cas de non normalité).
- La durée des entretiens en pharmacie de ville dans le groupe interventionnel sera résumée à l'aide de statistiques descriptives (effectif, moyenne, écart-type, médiane, minimum, maximum).
- Les nombres moyens d'entretiens en pharmacie de ville réalisés par patient seront calculés dans le groupe interventionnel.
- Les caractéristiques des patients ayant bénéficié d'un suivi complet seront résumées à l'aide de statistiques descriptives (effectif, moyenne, écart-type, médiane, minimum et maximum pour les variables quantitatives et effectifs et pourcentage pour les variables qualitatives).

7.3 Méthode de prise en compte des données manquantes

Le recueil du critère de jugement principal ne dépend pas de la venue du patient à la visite de fin de suivi, il est récupéré en aveugle auprès de la pharmacie de ville ayant effectué le suivi. Pour l'analyse en intention de traiter, on considéra non adhérents les patients pour lesquels nous n'aurons pas les informations à 12 mois (patients décédés, perdus de vue, retrait de consentement).

7.4 Gestion des modifications apportées au plan d'analyse

Un plan d'analyse statistique détaillé sera rédigé avant le gel de la base des données. Il tiendra compte de toute modification du protocole ou de tout événement inattendu survenu au cours de l'étude et ayant un impact sur les analyses présentées ci-dessus. Les analyses planifiées pourront être complétées en cohérence avec les objectifs de l'étude.

Toute modification apportée par la suite au plan d'analyse statistique devra être justifiée et donnera lieu à une nouvelle version du document. Ces déviations au plan d'analyse seront reportées dans le rapport final de l'étude. L'ensemble des documents sera conservé dans le dossier de l'étude.

7.5 Responsable des analyses et logiciel utilisé

Les analyses statistiques seront réalisées avec le logiciel Statistical Analysis System SAS 9.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). Le responsable des analyses statistiques est Angélique Denis (biostaticienne au pôle IMER).

Les analyses pour l'évaluation médico-économique seront également conduites dans le logiciel SAS 9.3.

8 Droits d'accès aux données et documents sources

8.1 Accès aux données

Le promoteur est chargé d'obtenir l'accord de l'ensemble des parties impliquées dans la recherche afin de garantir l'accès direct à tous les lieux de déroulement de la recherche, aux données sources, aux documents sources et aux rapports dans un but de contrôle de qualité et d'audit par le promoteur.

Les investigateurs mettront à disposition des personnes chargées du suivi, du contrôle de qualité ou de l'audit de la recherche impliquant la personne humaine, les documents et données individuelles strictement nécessaires à ce contrôle, conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur (articles L.1121-3 et R.5121-13 du code de la santé publique).

8.2 Documents sources

Les documents sources sont définis comme tout document ou objet original permettant de prouver l'existence ou l'exactitude d'une donnée ou d'un fait enregistrés au cours de l'étude. Les données des documents sources seront reportées dans le cahier d'observation électronique. Ces données incluent, entre autres, les rapports de résultats d'examens, la surveillance du patient à l'hôpital et/ou les notes médicales, les carnets d'auto-surveillance, les questionnaires et échelles, les traçabilités de dispensation et la correspondance médicale. Les documents sources seront conservés pendant 25 ans par l'investigateur ou par l'hôpital (pour le dossier médical hospitalier).

8.3 Confidentialité des données

Conformément aux dispositions concernant la confidentialité des données auxquelles ont accès les personnes chargées du contrôle de qualité d'une recherche impliquant la personne humaine (article L.1121-3 du code de la santé publique), conformément aux dispositions relatives à la confidentialité des informations concernant notamment les essais, les personnes qui s'y prêtent et les résultats obtenus (article R. 5121-13 du code de la santé publique), les personnes ayant un accès direct aux données prendront toutes les précautions nécessaires en vue d'assurer la confidentialité des informations relatives aux essais, aux personnes qui s'y prêtent et notamment en ce qui concerne leur identité ainsi qu'aux résultats obtenus.

Ces personnes, au même titre que les investigateurs eux-mêmes, sont soumises au secret professionnel (selon les conditions définies par les articles 226-13 et 226-14 du code pénal).

Pendant la recherche impliquant la personne humaine ou à son issue, les données recueillies sur les personnes qui s'y prêtent et transmises au promoteur par les investigateurs (ou tous autres intervenants spécialisés) seront rendues anonymes.

Elles ne doivent en aucun cas faire apparaître en clair les noms des personnes concernées ni leur adresse. Pendant la recherche ou à son issue, les données recueillies sur les personnes qui s'y prêtent et transmises par les intervenants seront rendues confidentielles par un codage sans mention des noms et prénoms. Elles ne devront en aucun cas faire apparaître en clair les noms des personnes concernées ni leur adresse. Seules deux ou trois initiales seront enregistrées, accompagnées d'un numéro codé propre à l'étude indiquant l'ordre d'inclusion des sujets.

Le promoteur s'assurera que chaque personne qui se prête à la recherche a donné son accord par écrit pour l'accès aux données individuelles la concernant et strictement nécessaires au contrôle de qualité de la recherche.

9 Contrôle et assurance de la qualité

Un Attaché de Recherche Clinique (ARC) mandaté par le promoteur s'assurera de la bonne réalisation de l'étude, du recueil des données générées par écrit, de leur documentation, enregistrement et rapport, en accord avec les Procédures Opératoires Standards mises en application au sein de la DRCI des Hospices Civils de Lyon et conformément aux Bonnes Pratiques Cliniques ainsi qu'aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

L'investigateur et les membres de son équipe acceptent de se rendre disponibles lors des visites de Contrôle de Qualité effectuées à intervalles réguliers par l'Attaché de Recherche Clinique. Lors de ces visites, les éléments suivant pourront être revus en fonction du niveau de monitoring adapté à l'étude et déterminé conformément aux POS du Promoteur :

- consentement éclairé
- respect du protocole de la recherche et des procédures qui y sont définies,
- qualité des données recueillies dans le cahier d'observation électronique : exactitude, données manquantes, cohérence des données avec les documents source.

Toute visite fera l'objet d'un rapport de monitoring par compte-rendu écrit adressé à l'investigateur du centre visité et à la structure de coordination de la recherche.

D'autre part, Les investigateurs s'engagent à accepter les audits d'assurance qualité effectués par des personnes mandatées par le promoteur ainsi que les inspections effectuées par les Autorités Compétentes. Toutes les données, tous les documents et rapports peuvent faire l'objet d'audits et d'inspections réglementaires sans que puisse être opposé le secret médical.

10 Considérations éthiques

10.1 Autorités compétentes

Le protocole, la notice d'information et le formulaire de consentement de l'étude seront soumis pour avis au Comité de Protection des Personnes XXX (numéro du CPP désigné).

La notification de l'avis favorable du CPP sera transmise au promoteur de l'étude et à l'ANSM. Une demande d'autorisation d'étude sera également adressée par le promoteur à l'ANSM.

Le promoteur s'engage à ce que le démarrage de l'étude ne se fasse qu'après obtention de l'avis favorable du CPP et de l'autorisation d'étude de l'ANSM.

10.2 Modifications substantielles

En cas de modification substantielle apportée au protocole par l'investigateur, elle sera approuvée par le promoteur. Ce dernier devra obtenir préalablement à sa mise en œuvre un avis favorable du CPP et une autorisation de l'ANSM dans le cadre de leurs compétences respectives. Un nouveau consentement des personnes participant à la recherche sera recueilli si nécessaire.

10.3 Information du patient et formulaire de consentement écrit

Les patients seront informés de façon complète et loyale, en des termes compréhensibles, des objectifs et des contraintes de l'étude, des risques éventuels encourus, des mesures de surveillance et de sécurité nécessaires, de leurs droits de refuser de participer à l'étude ou de la possibilité de se rétracter à tout moment.

Toutes ces informations figurent sur un formulaire d'information et de consentement remis au patient. Le consentement libre, éclairé et écrit du patient sera recueilli par l'investigateur, ou un médecin qui le représente avant l'inclusion définitive dans l'étude. Une copie du formulaire d'information et de consentement signé par les deux parties sera remise au patient, l'investigateur en conservera l'original.

10.4 Déclaration de conformité

Le promoteur et l'investigateur s'engagent à ce que cette recherche soit conduite :

- conformément au protocole,

- conformément aux bonnes pratiques cliniques françaises et internationales actuellement en vigueur,
- conformément aux dispositions législatives et réglementaires actuellement en vigueur en France et au niveau international.

10.5 Période d'exclusion

Afin de limiter les biais dans l'interprétation de l'étude, il est interdit au patient de participer simultanément à une autre recherche pouvant interférer (jugement des investigateurs) avec les résultats de la présente étude. A l'issue de l'étude, il n'est pas prévu de période d'exclusion avant participation éventuelle à une autre étude.

10.6 Indemnisation des sujets

Il n'est pas prévu d'indemniser les volontaires qui accepteront de participer à l'étude. En effet, les déplacements prévus en ville et à l'hôpital à 12 mois font partie de la prise en charge classique des patients.

11 Gestion et conservation des données

11.1 Cahier d'observation

Le cahier d'observation ne comportera que les données nécessaires à l'analyse en vue de publication. Les autres données relatives au patient et nécessaires à son suivi en dehors de l'étude, seront colligées dans son dossier médical.

Toutes les informations requises par le protocole doivent être consignées dans les cahiers d'observation. Les données devront être recueillies au fur et à mesure qu'elles sont obtenues, et enregistrées dans ces cahiers de façon explicite. Chaque donnée manquante devra être codée.

Ce cahier d'observation électronique sera mis en place dans chacun des centres grâce à un support internet de recueil des données. Un document d'aide pour l'utilisation de cet outil sera fourni aux investigateurs.

Le remplissage du cahier d'observation via internet par l'investigateur permet ainsi au centre de coordination de l'étude de visualiser rapidement et à distance les données. L'investigateur est responsable de l'exactitude, de la qualité et de la pertinence de toutes les données saisies. De plus, lors de leurs saisies, ces données sont immédiatement vérifiées grâce à des contrôles de cohérence. A ce titre, il doit valider toute modification de valeur dans le CRF. Ces modifications font l'objet d'un audit trail. Une justification peut éventuellement être intégrée en commentaire. Une impression papier sera demandée en fin d'étude, authentifiée (datée et signée) par l'investigateur. Une copie du document authentifié à destination du promoteur devra être archivée par l'investigateur.

11.2 Gestion des données

Les données nécessaires à l'étude seront recueillies sur les cahiers d'observations électroniques à partir des informations extraites des dossiers sources (dossiers médicaux des patients et leurs annexes). L'accès aux données sera sécurisé et restrictif selon les droits de chacun des utilisateurs de la base. Il se fera au moyen d'un identifiant et mot de passe connu seulement de l'utilisateur. Une signature électronique sera affectée à chaque utilisateur. L'investigateur et le pharmacien hospitalier auront droit d'accès, de saisie et de rectification uniquement sur les données de leurs propres patients. L'ARC coordinateur aura droit de lecture des données de tous les patients et aura le droit

d'exporter les données. En aucune façon, le promoteur ou le centre de coordination n'auront de droit d'écriture sur les données.

Tout manque d'information ou manque de cohérence avec les autres données reportées fera l'objet d'une demande de clarification auprès des investigateurs concernés par le biais de la plateforme informatisée. La saisie de nouvelles données, les demandes de clarification ainsi que toute correction des données seront historiées via la plateforme informatisée.

11.3 Comité scientifique ou comité de pilotage (steering committee)

Un comité de pilotage sera validé par l'investigateur principal de l'étude. Il sera composé de différents membres : rhumatologue hospitalier, pharmacien hospitalier, pharmacien de ville, méthodologiste, statisticien. Le comité validera et contre-signera le protocole avant la mise en place de l'étude. Il veillera au bon déroulement du projet et à l'application du protocole pendant toute la durée de l'étude.

11.4 CNIL

Une demande d'autorisation selon une procédure complète sera effectuée auprès de la Commission Nationale Informatique et Libertés.

Le promoteur s'engage à ce que le démarrage de l'étude ne se fasse qu'après obtention de l'autorisation de la CNIL.

11.5 Archivage

Les documents suivants seront archivés par le nom de l'étude sous la responsabilité de l'investigateur coordonnateur et des investigateurs associés au niveau de chaque centre pendant 25 ans :

- Protocole et annexes, amendements éventuels,
- Formulaires d'information et consentements originaux signés
- Données individuelles (copies authentifiées de données brutes)
- Documents de suivi et courriers relatifs à la recherche

Le Promoteur est également responsable d'organiser la conservation des analyses statistiques et du rapport final de l'étude pendant la durée réglementaire d'archivage.

Aucun déplacement ou destruction ne pourra être effectué sans l'accord du promoteur.

Au terme des 25 ans, le promoteur sera consulté pour destruction. Toutes les données, tous les documents et rapports pourront faire l'objet d'audit ou d'inspection.

12 Financement et assurance

12.1 Budget de l'étude

Les frais liés à cette recherche sont les suivants :

- Dépenses de personnels affectés à la réalisation du projet :
 - Pharmacien hospitalier : expertises pharmaceutique et méthodologique (élaboration du contenu de la formation e-learning), entretien par patient (1 heure)
 - Coordinateur d'études cliniques (Pôle IMER) : démarches réglementaires, coordination des centres, rédaction des documents d'étude, gestion de la mise en place de l'intervention et suivi du e-learning, rédaction du rapport d'étude, suivi bibliographique, participation) la rédaction des publications scientifiques
 - Attaché de recherche clinique (centres investigateurs) : suivi des inclusions, rappel de pharmaciens d'officine à 12 mois, recueil et saisie des données, passation des questionnaires
 - Ingénieur biostatisticien (pôle IMER) : rédaction du plan d'analyse statistique, liste de randomisation, traitement statistique des données, rédaction du rapport d'analyse, aide à la rédaction des publications scientifiques
 - Data manager (pôle IMER) : rédaction du plan de data management, réalisation de la base de données, contrôles qualité des données
 - Ingénieur économiste (pôle IMER) et Technicien d'études cliniques (pôle IMER) : rédaction des CRFs médico-économiques, déclaration CNIL/CCTIRS, participation aux réunions, contacts avec les DIMs, recherche des données de valorisation des coûts, création de la base de données de valorisation des coûts, analyse statistique des coûts, participation à la rédaction du rapport et des publications.
- Dépenses à caractère hôtelier et général pour la réalisation du projet :
 - Surcoûts liés aux fournitures de bureau et papeterie, aux frais de missions (congrès) et aux frais d'impression et de publication
 - Surcoûts de sous-traitance : rémunération du pharmacien de ville (3 entretiens et collecte des données), réalisation de la formation e-learning
 - Surcoûts liés aux frais d'archivage
 - Remboursement des frais de déplacements des participants au projet

- Dépenses liées aux frais de promotion, d'assurance et de vigilance : frais d'assurance, forfait vigilance, visites de monitoring des centres.

12.2 Assurance

Le promoteur a souscrit pour toute la durée de l'étude une assurance garantissant sa propre responsabilité civile ainsi que celle de tout médecin impliqué dans la réalisation de l'étude. Il assurera également l'indemnisation intégrale des conséquences dommageables à la recherche pour la personne qui s'y prête et ses ayants droit, sauf preuve à sa charge que le dommage n'est pas imputable à sa faute ou à celle de tout intervenant, sans que puisse être opposé le fait d'un tiers ou le retrait volontaire de la personne qui avait initialement consenti à se prêter à la recherche.

Le contrat d'assurance a été souscrit avant le démarrage de l'étude auprès de la Société Hospitalière d'Assurance Mutuelle, 18 rue Edouard Rochet, 69008 Lyon.

13 Règles relatives à la publication

Les communications et rapports scientifiques correspondant à cette étude seront réalisés sous la responsabilité de l'investigateur principal de l'étude avec l'accord des investigateurs associés. Les coauteurs du rapport et des publications seront les investigateurs et les cliniciens impliqués, au prorata de leur contribution à l'étude, ainsi que le biostatisticien et les chercheurs associés.

Les règles de publications suivront les recommandations internationales (N Engl J Med, 1997; 336 :309-315).

L'étude sera enregistrée sur un registre des essais cliniques en libre accès (clinicaltrials.gov) avant l'inclusion du 1er patient.

Discussion

DISCUSSION

Nous avons choisi de discuter quelques éléments méthodologiques du protocole de recherche.

L'essai contrôlé randomisé est la référence pour évaluer l'efficacité d'une nouvelle intervention. Le choix d'une randomisation individuelle a été réalisé devant le risque minime de contamination entre les patients et les professionnels. En effet, l'intervention à l'hôpital sera effectuée lors d'un entretien structuré entre le patient et le pharmacien et en ville une « dilution » de la prise en charge des patients par les pharmaciens de ville devrait être constatée. Le nombre attendu de patients en ville ne devrait pas dépasser 1 à 2 patients par pharmacie de ville. Le choix du groupe contrôle a été effectué en fonction des pratiques actuelles des pharmaciens hospitaliers en service de rhumatologie (concertation avec les centres participants). En effet, seule l'analyse de prescriptions est effectuée en routine dans ces services. La conciliation médicamenteuse n'est pas implémentée dans les services de rhumatologie malgré les recommandations actuelles de la HAS qui préconisent une conciliation pour l'ensemble des patients hospitalisés (125). A l'heure actuelle, la conciliation est principalement réalisée dans des services à risque d'iatrogénie tels que les services de gériatrie et chez des patients ciblés comme les patients âgés ou polymédicamentés.

Concernant le choix du critère de jugement principal, il a été effectué en fonction des méthodes existantes dans la littérature pour évaluer l'adhésion médicamenteuse. Plusieurs méthodes existent et le MPR, fréquemment utilisé, apparaît comme une méthode objective pour évaluer l'adhésion médicamenteuse des patients (20). Le recueil en aveugle auprès d'un professionnel n'ayant pas participé à l'intervention permet de garantir au mieux la pertinence du résultat du critère de jugement principal. Pour les patients ayant plusieurs traitements de fond, il est important de prendre en compte tous les MPR individuellement sans faire de moyenne (importance du suivi de la polythérapie lorsqu'elle est instaurée).

Pour la mesure des critères de jugement secondaires, tous les questionnaires et scores utilisés sont validés et en langue française. Seul le questionnaire de connaissances sur le méthotrexate sera validé en interne d'ici le début de l'étude (par les médecins et les pharmaciens). En collaboration avec les médecins rhumatologues, nous avons choisi

d'étudier à la fois les résultats du HAQ et du SF-36 qui sont deux scores différents. Le score de qualité de vie SF-36 a été sélectionné du fait de sa fréquence d'utilisation et de l'absence de score spécifique dans la PR. Le score EQ-5D-3L a été rajouté au questionnaire SF-36 car sur une étude prospective les données du SF-36 ne sont pas transposables dans le système de l'EQ-5D-3L (absence de mapping possible entre les deux questionnaires). Outre les outils d'évaluation de l'adhésion médicamenteuse, le questionnaire BMQ est reconnu comme un outil utile pour identifier les patients à risque de non-observance (56). Enfin, pour évaluer la satisfaction des pharmaciens de ville, les entretiens semi-dirigés ont été préférés aux questionnaires de satisfaction car ils proposent notamment des résultats plus riches à analyser.

La notion d'une pharmacie habituelle nous est apparue importante à préciser dans les critères d'inclusion car la mise en place du suivi spécifique du patient sera réalisée par un même pharmacien. D'autre part, la formation du pharmacien, avant le premier entretien en ville, ne sera effectuée que pour le pharmacien, volontaire, impliqué dans la prise en charge du patient.

Le calcul du nombre de sujet nécessaire a été réalisé en utilisant la formule de Casagrande et Pike (126) pour une formulation bilatérale. Cette formule permet de proposer le nombre de sujets nécessaires afin d'assurer à l'étude une puissance statistique suffisante et de mettre en évidence une différence. Elle est régulièrement utilisée dans les études cliniques pour calculer le nombre de sujets nécessaires lorsque le critère de jugement principal correspond à une proportion de patients. Il faut toutefois préciser que la formule de Casagrande et Pike fournit un nombre de sujets toujours plus important que celui obtenu avec les autres méthodes qui ont tendance à sous-estimer le nombre de sujets.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Ce protocole pourrait permettre d'améliorer l'adhésion médicamenteuse des patients dans la PR. Il s'agirait de la première étude française permettant d'évaluer, avec un niveau de preuve suffisant, l'impact d'une intervention structurée pluriprofessionnelle mis en place à l'hôpital et poursuivie en ville.

La présentation du projet à des associations de patients nous a permis de confirmer l'intérêt de notre démarche. Les représentants des patients ont pu montrer l'intérêt qu'ils portaient à ce type de dispositif, particulièrement pour optimiser le partage d'information entre les différents professionnels de santé, à l'hôpital et en ville.

A l'heure actuelle, nous sommes en recherche de financement (régional et/ou national) pour permettre de supporter les dépenses liées à la mise en place et l'évaluation du projet.

Conclusions

CONCLUSIONS

MEMOIRE SOUSOUTENU PAR Mme YAILIAN Anne-Laure

La polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme inflammatoire chronique le plus fréquent, est un véritable enjeu de santé publique. La pathologie est responsable de conséquences fonctionnelles, d'une diminution de la qualité de vie, d'une augmentation de la morbi-mortalité et des dépenses de santé. L'arsenal thérapeutique actuel (traitements de fond conventionnels, principalement méthotrexate, et biothérapies) permet de contrôler efficacement la maladie. Néanmoins, la littérature scientifique rapporte une adhésion médicamenteuse des patients insuffisante dans la polyarthrite rhumatoïde, compromettant l'efficacité thérapeutique et augmentant les dépenses de santé liées à la polyarthrite rhumatoïde. Les principaux facteurs de non adhésion sont liés au traitement (perceptions négatives, effets indésirables redoutés et/ou ressentis, défaut d'information et de connaissance, inefficacité), au stade de la maladie et à l'absence de suivi médical régulier. Une rupture de la continuité des soins entre ville et hôpital, favorise également la mauvaise adhésion.

Dans d'autres pathologies chroniques, une collaboration médecin-pharmacien et des soins pharmaceutiques structurés (analyse de prescriptions, conciliation médicamenteuse, entretiens éducatifs) ont montré un impact clinique positif en favorisant l'usage optimal des traitements. Les interventions initiées à l'hôpital, poursuivies en ville et maintenues dans la durée présentent plus d'impact que des démarches isolées. Plusieurs expériences à l'étranger ont montré un effet positif de l'intervention du pharmacien d'officine sur l'adhésion médicamenteuse, en collaboration avec les autres professionnels de santé.

Concernant plus spécifiquement la polyarthrite rhumatoïde, des interventions visant à optimiser l'adhésion médicamenteuse (entretiens psychosociaux, séances d'éducation en groupe ou individuelles) ont montré des résultats modérés. Cela peut s'expliquer notamment par des interventions insuffisamment centrées sur le patient, inadaptées à son niveau de littératie, non structurées et non pluriprofessionnelles. Aussi, la poursuite de l'évaluation de nouveaux modèles d'interventions est encouragée.

L'objectif de notre travail était double. Dans un premier temps, il s'agissait d'évaluer, par analyse qualitative, les perceptions et le ressenti des pharmaciens de ville sur l'intérêt et la faisabilité d'entretiens pharmaceutiques en ville dans la polyarthrite rhumatoïde. Dans un second temps, il s'agissait d'élaborer un protocole mettant en place une intervention pluriprofessionnelle, initiée à l'hôpital et poursuivie en ville pour améliorer l'adhésion médicamenteuse dans la polyarthrite rhumatoïde.

L'analyse d'entretiens semi-dirigés auprès de pharmaciens de ville (15 au total) a permis de mettre en évidence des freins et leviers dans la mise en place d'entretiens pharmaceutiques. Les pharmaciens ont souligné des difficultés de recrutement des patients pour les entretiens actuellement possibles à l'officine (Anti-Vitamine K et asthme essentiellement), la complexité de l'organisation et du financement et une faiblesse du lien ville-hôpital. Toutefois, face à la satisfaction des patients, ils restent motivés pour élargir le dispositif à d'autres pathologies. Dans la polyarthrite rhumatoïde, des informations complémentaires adaptées et des bilans de médication réguliers pourraient être notamment proposés aux patients. Selon les pharmaciens, ce type d'entretiens doit être structuré avec des supports adaptés, régulier et organisé préférentiellement à l'officine. Ces entretiens devraient être en lien avec « prescrits » par les médecins pour un partage d'information optimal. Le financement de ces entretiens devrait être envisagé pour motiver les pharmaciens à participer. Une formation préalable ciblant la physiopathologie, les stratégies thérapeutiques et d'accompagnement des patients leur paraît nécessaire. Enfin, l'importance d'une évaluation rigoureuse du dispositif d'entretiens a été avancée.

En prenant en compte ces éléments, nous avons élaboré un protocole de recherche visant à évaluer l'impact d'une intervention pluriprofessionnelle, initiée à l'hôpital et poursuivie en ville, reposant sur des soins pharmaceutiques structurés (conciliation médicamenteuse, analyse de prescriptions, entretiens d'informations sur les traitements de la polyarthrite rhumatoïde, bilan médicamenteux) sur l'adhésion médicamenteuse des patients dans la polyarthrite rhumatoïde. Il s'agit d'une étude multicentrique, interventionnelle, contrôlée et randomisée comparant en parallèle deux groupes de patients (un groupe interventionnel et un groupe contrôle bénéficiant d'une prise en charge classique). Les résultats attendus sont multiples : pour le patient (information fiable sur les traitements de la polyarthrite rhumatoïde, diminution du recours aux soins par une meilleure adhésion, diminution de l'iatrogénie médicamenteuse), pour les professionnels de santé (promotion de l'adhésion médicamenteuse, amélioration de la

communication entre la ville et l'hôpital avec un partage d'information optimisé) et pour la santé publique (diminution des coûts liés à la polyarthrite rhumatoïde et ses complications, potentielle perspective de financement en fonction des résultats de l'évaluation).

Les perspectives de ce travail sont maintenant la recherche d'un financement régional ou national du projet (en cours) pour permettre sa réalisation.

Le Président du jury,
R. BOULIEU


Signature: 



Vu et permis d'imprimer, Lyon, le 24 novembre 2017

Vu, la Directrice de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques
et Biologiques - Faculté de Pharmacie

Pour le Président de l'Université Claude Bernard Lyon 1,
Professeur Christine VINCIGUERRA



Références bibliographiques

1. Fautrel B, Cukierman G, Joubert J-M, Laurendeau C, Gourmelen J, Fagnani F. Characteristics and management of rheumatoid arthritis in France: Analysis of a representative French national claims database resulting in an estimated prevalence of 0.35. *Jt Bone Spine Rev Rhum*. 2016 Jul;83(4):461–2.
2. Tobón GJ, Youinou P, Saraux A. The environment, geo-epidemiology, and autoimmune disease: Rheumatoid arthritis. *J Autoimmun*. 2010 Aug;35(1):10–4.
3. Minichiello E, Semerano L, Boissier M-C. Incidence, prévalence et sévérité de la polyarthrite rhumatoïde au XXI^e siècle. *Rev Rhum Monogr*. 2017 Sep 1;84(4):303–10.
4. Minichiello É, Semerano L, Boissier M-C. Évolution dans le temps de la polyarthrite rhumatoïde : incidence, prévalence, gravité. Revue systématique de la littérature. *Rev Rhum*. 2017 Jan 1;84(1):9–16.
5. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet Lond Engl*. 2016 Oct 22;388(10055):2023–38.
6. Richez C, Barnetche T, Schaeffer T, Truchetet M-E. La polyarthrite rhumatoïde : une physiopathologie mieux connue ? *Rev Rhum Monogr*. 2017 Sep 1;84(4):311–7.
7. Dieudé P, Cornélis F. Genetic basis of rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2005 Dec 1;72(6):520–6.
8. Firestein GS, McInnes IB. Immunopathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Immunity*. 2017 Feb 21;46(2):183–96.
9. Hua C, Combe B. Les nouveaux critères de classification ACR/EULAR 2010 pour un diagnostic plus précoce de la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Rhum Monogr*. 2017 Sep 1;84(4):337–42.
10. Gaujoux-Viala C, Gossec L, Cantagrel A, Dougados M, Fautrel B, Mariette X, et al. Recommendations of the French Society for Rheumatology for managing rheumatoid arthritis. *Jt Bone Spine Rev Rhum*. 2014 Jul;81(4):287–97.
11. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*. 2014 Mar;73(3):492–509.
12. Gastaldi R, Baillet A, Gaudin P. Stratégie de prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde : traitement précoce et traitement ciblé. *Rev Rhum Monogr*. 2017 Sep 1;84(4):377–81.

13. Ruyssen-Witrand A, Constantin A. Controverses sur la corticothérapie dans la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Rhum Monogr*. 2017 Sep 1;84(4):389–94.
14. Mallick A, Fautrel B, Sagez F, Sordet C, Javier R-M, Petit H, et al. Stratégies d'arrêt ou de réduction des biomédicaments dans la polyarthrite rhumatoïde en rémission. *Rev Médecine Interne*. 2017 Apr 1;38(4):256–63.
15. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun;76(6):960–77.
16. Sabaté E, World Health Organization, editors. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: World Health Organization; 2003. 198 p.
17. Lehmann A, Aslani P, Ahmed R, Celio J, Gauchet A, Bedouch P, et al. Assessing medication adherence: options to consider. *Int J Clin Pharm*. 2014 Feb;36(1):55–69.
18. Allenet B, Baudrant M, Lehmann A, Gauchet A, Roustit M, Bedouch P, et al. [How can we evaluate medication adherence? What are the methods?]. *Ann Pharm Fr*. 2013 Mar;71(2):135–41.
19. Van den Bemt BJF, Zwikker HE, van den Ende CHM. Medication adherence in patients with rheumatoid arthritis: a critical appraisal of the existing literature. *Expert Rev Clin Immunol*. 2012 May;8(4):337–51.
20. Scheiman-Elazary A, Duan L, Shourt C, Agrawal H, Ellashof D, Cameron-Hay M, et al. The Rate of Adherence to Antiarthritis Medications and Associated Factors among Patients with Rheumatoid Arthritis: A Systematic Literature Review and Metaanalysis. *J Rheumatol*. 2016 Mar;43(3):512–23.
21. Curtis JR, Bykerk VP, Aassi M, Schiff M. Adherence and Persistence with Methotrexate in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. *J Rheumatol*. 2016 Nov;43(11):1997–2009.
22. Calip GS, Adimadhyam S, Xing S, Rincon JC, Lee W-J, Anguiano RH. Medication adherence and persistence over time with self-administered TNF-alpha inhibitors among young adult, middle-aged, and older patients with rheumatologic conditions. *Semin Arthritis Rheum*. 2017 Mar 21;
23. Calvo-Alén J, Monteagudo I, Salvador G, Vázquez-Rodríguez TR, Tovar-Beltrán JV, Vela P, et al. Non-adherence to subcutaneous biological medication in patients with rheumatoid arthritis: a multicentre, non-interventional study. *Clin Exp Rheumatol*. 2016 Dec 28;
24. Prudente LR, Diniz J de S, Ferreira TXAM, Lima DM, Silva NA, Saraiva G, et al. Medication adherence in patients in treatment for rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus in a university hospital in Brazil. *Patient Prefer Adherence*. 2016;10:863–70.

25. Xia Y, Yin R, Fu T, Zhang L, Zhang Q, Guo G, et al. Treatment adherence to disease-modifying antirheumatic drugs in Chinese patients with rheumatoid arthritis. *Patient Prefer Adherence*. 2016;10:735–42.
26. De Cuyper E, De Gucht V, Maes S, Van Camp Y, De Clerck LS. Determinants of methotrexate adherence in rheumatoid arthritis patients. *Clin Rheumatol*. 2016 May;35(5):1335–9.
27. DiBenedetti DB, Zhou X, Reynolds M, Ogale S, Best JH. Assessing Methotrexate Adherence in Rheumatoid Arthritis: A Cross-Sectional Survey. *Rheumatol Ther*. 2015 Jun;2(1):73–84.
28. Gadallah MA, Boulos DNK, Gebrel A, Dewedar S, Morisky DE. Assessment of rheumatoid arthritis patients' adherence to treatment. *Am J Med Sci*. 2015 Feb;349(2):151–6.
29. Tkacz J, Ellis L, Bolge SC, Meyer R, Brady BL, Ruetsch C. Utilization and adherence patterns of subcutaneously administered anti-tumor necrosis factor treatment among rheumatoid arthritis patients. *Clin Ther*. 2014 May;36(5):737–47.
30. Grijalva CG, Kaltenbach L, Arbogast PG, Mitchel EF, Griffin MR. Adherence to disease-modifying antirheumatic drugs and the effects of exposure misclassification on the risk of hospital admission. *Arthritis Care Res*. 2010 May;62(5):730–4.
31. Contreras-Yáñez I, Ponce De León S, Cabiedes J, Rull-Gabayet M, Pascual-Ramos V. Inadequate therapy behavior is associated to disease flares in patients with rheumatoid arthritis who have achieved remission with disease-modifying antirheumatic drugs. *Am J Med Sci*. 2010 Oct;340(4):282–90.
32. Van den Bemt BJF, van den Hoogen FHJ, Benraad B, Hekster YA, van Riel PLCM, van Lankveld W. Adherence rates and associations with nonadherence in patients with rheumatoid arthritis using disease modifying antirheumatic drugs. *J Rheumatol*. 2009 Oct;36(10):2164–70.
33. Borah BJ, Huang X, Zarotsky V, Globe D. Trends in RA patients' adherence to subcutaneous anti-TNF therapies and costs. *Curr Med Res Opin*. 2009 Jun;25(6):1365–77.
34. Curkendall S, Patel V, Gleeson M, Campbell RS, Zagari M, Dubois R. Compliance with biologic therapies for rheumatoid arthritis: do patient out-of-pocket payments matter? *Arthritis Rheum*. 2008 Oct 15;59(10):1519–26.
35. Horne R, Weinman J, Barber N, Elliott R, Morgan M, Cribb A, et al. Concordance, adherence and compliance in medicine taking [Internet]. 2005 [cited 2017 May 14] p. 40–6. Available from: https://www.researchgate.net/profile/Ian_Kellar/publication/271443859_Concordance_Adherence_and_Compliance_in_Medicine_Taking/links/54cfdb790cf298d65665b4d4.pdf

36. Pasma A, van't Spijker A, Hazes JMW, Busschbach JJV, Luime JJ. Factors associated with adherence to pharmaceutical treatment for rheumatoid arthritis patients: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2013 Aug;43(1):18–28.
37. Voshaar M, Vriezekolk J, van Dulmen S, van den Bemt B, van de Laar M. Barriers and facilitators to disease-modifying antirheumatic drug use in patients with inflammatory rheumatic diseases: a qualitative theory-based study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016 Oct 21;17(1):442.
38. Wong PKK. Medication adherence in patients with rheumatoid arthritis: why do patients not take what we prescribe? *Rheumatol Int*. 2016 Nov;36(11):1535–42.
39. Gawęda J, Konieczna I. [analysis of adherence and compliance to methotrexate therapy in rheumatoid arthritis patients]. *Wiadomosci Lek Wars Pol* 1960. 2017;70(2 pt 2):340–4.
40. Kobue B, Moch S, Watermeyer J. “It’s so hard taking pills when you don’t know what they’re for”: a qualitative study of patients’ medicine taking behaviours and conceptualisation of medicines in the context of rheumatoid arthritis. *BMC Health Serv Res*. 2017 Apr 26;17(1):303.
41. Michetti P, Weinman J, Mrowietz U, Smolen J, Peyrin-Biroulet L, Louis E, et al. Impact of Treatment-Related Beliefs on Medication Adherence in Immune-Mediated Inflammatory Diseases: Results of the Global ALIGN Study. *Adv Ther*. 2017 Jan;34(1):91–108.
42. Betegnie A-L, Gauchet A, Lehmann A, Grange L, Roustit M, Baudrant M, et al. Why Do Patients with Chronic Inflammatory Rheumatic Diseases Discontinue Their Biologics? An Assessment of Patients’ Adherence Using a Self-report Questionnaire. *J Rheumatol*. 2016 Apr;43(4):724–30.
43. Zwikker HE, van Dulmen S, den Broeder AA, van den Bemt BJ, van den Ende CH. Perceived need to take medication is associated with medication non-adherence in patients with rheumatoid arthritis. *Patient Prefer Adherence*. 2014 Nov 25;8:1635–45.
44. Curtis JR, Xie F, Mackey D, Gerber N, Bharat A, Beukelman T, et al. Patient’s experience with subcutaneous and oral methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016 Sep 26;17(1):405.
45. Meesters J, de Boer I, van den Berg M, Fiocco M, Vliet Vlieland T. Unmet information needs about the delivery of rheumatology health care services: a survey among patients with rheumatoid arthritis. *Patient Educ Couns*. 2011 Nov;85(2):299–303.
46. Neame R, Hammond A, Deighton C. Need for information and for involvement in decision making among patients with rheumatoid arthritis: a questionnaire survey. *Arthritis Rheum*. 2005 Apr 15;53(2):249–55.

47. Koulayev S, Simeonova E, Skipper N. Can Physicians Affect Patient Adherence With Medication? *Health Econ.* 2017 Jun;26(6):779–94.
48. Quinlan P, Price KO, Magid SK, Lyman S, Mandl LA, Stone PW. The relationship among health literacy, health knowledge, and adherence to treatment in patients with rheumatoid arthritis. *HSS J Musculoskelet J Hosp Spec Surg.* 2013 Feb;9(1):42–9.
49. Joplin S, van der Zwan R, Joshua F, Wong PKK. Medication Adherence in Patients with Rheumatoid Arthritis: The Effect of Patient Education, Health Literacy, and Musculoskeletal Ultrasound. *BioMed Res Int [Internet].* 2015 [cited 2017 May 14];2015. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4427825/>
50. Geurts MME, Flier M van der, Vries-Bots AMB de, Wal TICB der, Gier JJ de. Medication reconciliation to solve discrepancies in discharge documents after discharge from the hospital. *Int J Clin Pharm.* 2013 Aug 1;35(4):600–7.
51. Leguelinel-Blache G, Dubois F, Bouvet S, Roux-Marson C, Arnaud F, Castelli C, et al. Improving Patient’s Primary Medication Adherence. *Medicine (Baltimore).* 2015 Oct 16;94(41):1–8.
52. Pasma A, den Boer E, van ’t Spijker A, Timman R, van den Bemt B, Busschbach JJV, et al. Nonadherence to disease modifying antirheumatic drugs in the first year after diagnosis: comparing three adherence measures in early arthritis patients. *Rheumatol Oxf Engl.* 2016 Oct;55(10):1812–9.
53. Bluett J, Morgan C, Thurston L, Plant D, Hyrich KL, Morgan AW, et al. Impact of inadequate adherence on response to subcutaneously administered anti-tumour necrosis factor drugs: results from the Biologics in Rheumatoid Arthritis Genetics and Genomics Study Syndicate cohort. *Rheumatol Oxf Engl.* 2015 Mar;54(3):494–9.
54. Li L, Cui Y, Yin R, Chen S, Zhao Q, Chen H, et al. Medication adherence has an impact on disease activity in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Patient Prefer Adherence.* 2017;11:1343–56.
55. Mena-Vazquez N, Manrique-Arija S, Yunquera-Romero L, Ureña-Garnica I, Rojas-Gimenez M, Domic C, et al. Adherence of rheumatoid arthritis patients to biologic disease-modifying antirheumatic drugs: a cross-sectional study. *Rheumatol Int.* 2017 Oct;37(10):1709–18.
56. Wei L, Champman S, Li X, Li X, Li S, Chen R, et al. Beliefs about medicines and non-adherence in patients with stroke, diabetes mellitus and rheumatoid arthritis: a cross-sectional study in China. *BMJ Open.* 2017 Oct 5;7(10):e017293.
57. Costedoat-Chalumeau N, Tamirou F, Piette J-C. Treatment adherence in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: time to focus on this important issue Treatment adherence in SLE and RA. *Rheumatology [Internet].* [cited 2017 Nov 27]; Available from: <https://academic.oup.com/rheumatology/advance-article/doi/10.1093/rheumatology/kex337/4111200>

58. Suh YS, Cheon Y-H, Kim H-O, Kim R-B, Park KS, Kim S-H, et al. Medication nonadherence in Korean patients with rheumatoid arthritis: the importance of belief about medication and illness perception. *Korean J Intern Med*. 2017 Apr 20;
59. Meslot C, Gauchet A, Hagger MS, Chatzisarantis N, Lehmann A, Allenet B. A Randomised Controlled Trial to Test the Effectiveness of Planning Strategies to Improve Medication Adherence in Patients with Cardiovascular Disease. *Appl Psychol Health Well-Being*. 2017 Mar;9(1):106–29.
60. Baudrant-Boga M, Lehmann A, Allenet B. [Thinking differently the patient medication compliance: from an injunctive posture to a working alliance between the patient and the healthcare provider: concepts and determinants]. *Ann Pharm Fr*. 2012 Jan;70(1):15–25.
61. Conn VS, Ruppar TM, Enriquez M, Cooper PS, Chan KC. Healthcare provider targeted interventions to improve medication adherence: systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract*. 2015 Aug;69(8):889–99.
62. Fautrel B, Cukierman G, Joubert J-M, Laurendeau C, Gourmelen J, Fagnani F. Coûts d'utilisation des services de soins de santé imputables à la polyarthrite rhumatoïde en France : analyse d'une base de données représentative nationale. *Rev Rhum*. 2017 Jan 1;84(1):42–6.
63. Sokol MC, McGuigan KA, Verbrugge RR, Epstein RS. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. *Med Care*. 2005 Jun;43(6):521–30.
64. Campbell NKJ, Saadeldin K, De Vera MA. The Duality of Economic Issues With Medication Non-adherence in Patients With Inflammatory Arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2017 Sep 18;19(10):66.
65. De Vera MA, Mailman J, Galo JS. Economics of non-adherence to biologic therapies in rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2014 Nov;16(11):460.
66. Pasma A, Schenk C, Timman R, van 't Spijker A, Appels C, van der Laan WH, et al. Does non-adherence to DMARDs influence hospital-related healthcare costs for early arthritis in the first year of treatment? *PloS One*. 2017;12(2):e0171070.
67. Tang B, Rahman M, Waters HC, Callegari P. Treatment persistence with adalimumab, etanercept, or infliximab in combination with methotrexate and the effects on health care costs in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Ther*. 2008 juillet;30(7):1375–84.
68. Borah BJ, Huang X, Zarotsky V, Globe D. Trends in RA patients' adherence to subcutaneous anti-TNF therapies and costs. *Curr Med Res Opin*. 2009 Jun;25(6):1365–77.
69. Lathia U, Ewara EM, Nantel F. Impact of adherence to biological agents on health care resource utilization for patients over the age of 65 years with rheumatoid arthritis. *Patient Prefer Adherence*. 2017;11:1133–42.

70. Golay A. Pharmacoeconomic aspects of poor adherence: can better adherence reduce healthcare costs? *J Med Econ*. 2011;14(5):594–608.
71. Kulchaitanaroaj P, Brooks JM, Chaikunapruk N, Goedken AM, Chrischilles EA, Carter BL. Cost-utility analysis of physician-pharmacist collaborative intervention for treating hypertension compared with usual care. *J Hypertens*. 2017 Jan;35(1):178–87.
72. Hirsch JD, Bounthavong M, Arjmand A, Ha DR, Cadiz CL, Zimmerman A, et al. Estimated Cost-Effectiveness, Cost Benefit, and Risk Reduction Associated with an Endocrinologist-Pharmacist Diabetes Intense Medical Management “Tune-Up” Clinic. *J Manag Care Spec Pharm*. 2017 Mar;23(3):318–26.
73. Yu J, Shah BM, Ip EJ, Chan J. A Markov model of the cost-effectiveness of pharmacist care for diabetes in prevention of cardiovascular diseases: evidence from Kaiser Permanente Northern California. *J Manag Care Pharm JMCP*. 2013 Mar;19(2):102–14.
74. Marra CA, Grubisic M, Cibere J, Grindrod KA, Woolcott JC, Gastonguay L, et al. Cost-utility analysis of a multidisciplinary strategy to manage osteoarthritis of the knee: economic evaluation of a cluster randomized controlled trial study. *Arthritis Care Res*. 2014 Jun;66(6):810–6.
75. Nieuwlaat R, Wilczynski N, Navarro T, Hobson N, Jeffery R, Keenanasseril A, et al. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Nov 20;(11):CD000011.
76. Galo JS, Mehat P, Rai SK, Avina-Zubieta A, De Vera MA. What are the effects of medication adherence interventions in rheumatic diseases: a systematic review. *Ann Rheum Dis*. 2016 Apr;75(4):667–73.
77. Ferguson A, Ibrahim FA, Thomas V, Weinman J, Simpson C, Cope AP, et al. Improving medication adherence in rheumatoid arthritis (RA): a pilot study. *Psychol Health Med*. 2015;20(7):781–9.
78. Depont F, Berenbaum F, Filippi J, Le Maitre M, Nataf H, Paul C, et al. Interventions to Improve Adherence in Patients with Immune-Mediated Inflammatory Disorders: A Systematic Review. *PloS One*. 2015;10(12):e0145076.
79. Ryan R, Santesso N, Lowe D, Hill S, Grimshaw J, Prictor M, et al. Interventions to improve safe and effective medicines use by consumers: an overview of systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Apr 29;(4):CD007768.
80. Remetter É, Gourieux B, Levêque D, Javier R-M, Sordet C, Gottenberg J-É, et al. Étude de l’impact d’un processus de conciliation thérapeutique dans un service de rhumatologie hospitalo-universitaire : rôle et intérêt d’un pharmacien clinicien dans une équipe soignante. *Rev Rhum*. 2015 décembre;82(6):402–7.

81. Filippi M, Mallet L, Allenet B, Calop J. Le processus hospitalier de « soins pharmaceutiques » au Québec : illustration à partir d'un cas clinique. *J Pharm Clin*. 2003 Apr 1;22(2):88–94.
82. Wiedenmayer K, Summers RS, Mackie CA, Gous AG, Everard M, Tromp D. Developing pharmacy practice: a focus on patient care: handbook. Organisation Mondiale de la Santé; 2006.
83. Brunie V, Rouprêt-Serzec J, Rieutord A. Le rôle du pharmacien dans l'éducation thérapeutique du patient. *J Pharm Clin*. 2010;29(2):90–2.
84. Calop J, Limat S, Fernandez C, Aulagner G. Calop J, Limat S, Fernandez C, Aulagner G. Pharmacie clinique et thérapeutique. 4ème édition. Elsevier Masson; 2012. 4ème édition. Elsevier Masson; 2012.
85. Conort O, Allenet B, Bedouch P, Charpiat B, Juste M, Rose F-X, et al. Recommandation de bonne pratique en pharmacie clinique [Internet]. 2012 [cited 2017 Nov 11]. Available from: <http://sfpc.eu/fr/item1/finish/34-documents-sfpc-public/454-sfpcrecommandationbpppharmaciecliniqueniveauanalysesept12/0.html>
86. Deccache A, Lavendhomme E. Information et éducation du patient: des fondements aux méthodes. De Boeck Université. 1992.
87. Kwan JL, Lo L, Sampson M, Shojania KG. Medication reconciliation during transitions of care as a patient safety strategy: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2013 Mar 5;158(5 Pt 2):397–403.
88. Mekonnen AB, McLachlan AJ, Brien J-AE. Pharmacy-led medication reconciliation programmes at hospital transitions: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Pharm Ther*. 2016 Apr;41(2):128–44.
89. Mekonnen AB, McLachlan AJ, Brien J-AE. Effectiveness of pharmacist-led medication reconciliation programmes on clinical outcomes at hospital transitions: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2016 Feb 23;6(2):e010003.
90. Jokanovic N, Tan EC, Sudhakaran S, Kirkpatrick CM, Dooley MJ, Ryan-Atwood TE, et al. Pharmacist-led medication review in community settings: An overview of systematic reviews. *Res Soc Adm Pharm RSAP*. 2016 Aug 28;
91. Pande S, Hiller JE, Nkansah N, Bero L. The effect of pharmacist-provided non-dispensing services on patient outcomes, health service utilisation and costs in low- and middle-income countries. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Feb 28;(2):CD010398.
92. Stuurman-Bieze AGG, Hiddink EG, van Boven JFM, Vegter S. Proactive pharmaceutical care interventions decrease patients' nonadherence to osteoporosis medication. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2014 Jun;25(6):1807–12.

93. Hunt JS, Siemieniczuk J, Pape G, Rozenfeld Y, MacKay J, LeBlanc BH, et al. A randomized controlled trial of team-based care: impact of physician-pharmacist collaboration on uncontrolled hypertension. *J Gen Intern Med*. 2008 Dec;23(12):1966–72.
94. Cheema E, Sutcliffe P, Singer DRJ. The impact of interventions by pharmacists in community pharmacies on control of hypertension: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Clin Pharmacol*. 2014 Dec;78(6):1238–47.
95. Ni W, Colayco D, Hashimoto J, Komoto K, Gowda C, Wearda B, et al. Impact of a pharmacy-based transitional care program on hospital readmissions. *Am J Manag Care*. 2017 Mar;23(3):170–6.
96. Pousinho S, Morgado M, Falcão A, Alves G. Pharmacist Interventions in the Management of Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *J Manag Care Spec Pharm*. 2016 May;22(5):493–515.
97. Lee VW, Choi LM, Wong WJ, Chung HW, Ng CK, Cheng FW. Pharmacist intervention in the prevention of heart failure for high-risk elderly patients in the community. *BMC Cardiovasc Disord*. 2015 Dec 24;15:178.
98. Clifford S, Barber N, Elliott R, Hartley E, Horne R. Patient-centred advice is effective in improving adherence to medicines. *Pharm World Sci PWS*. 2006 Jun;28(3):165–70.
99. Calvert SB, Kramer JM, Anstrom KJ, Kaltenbach LA, Stafford JA, Allen LaPointe NM. Patient-focused intervention to improve long-term adherence to evidence-based medications: a randomized trial. *Am Heart J*. 2012 Apr;163(4):657–65.e1.
100. Gujral G, Winckel K, Nissen LM, Cottrell WN. Impact of community pharmacist intervention discussing patients' beliefs to improve medication adherence. *Int J Clin Pharm*. 2014 Oct;36(5):1048–58.
101. Kooij MJ, Heerdink ER, van Dijk L, van Geffen ECG, Belitser SV, Bouvy ML. Effects of Telephone Counseling Intervention by Pharmacists (TelCIP) on Medication Adherence; Results of a Cluster Randomized Trial. *Front Pharmacol*. 2016;7:269.
102. Ferrante D, Varini S, Macchia A, Soifer S, Badra R, Nul D, et al. Long-term results after a telephone intervention in chronic heart failure: DIAL (Randomized Trial of Phone Intervention in Chronic Heart Failure) follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Jul 27;56(5):372–8.
103. Wu JYF, Leung WYS, Chang S, Lee B, Zee B, Tong PCY, et al. Effectiveness of telephone counselling by a pharmacist in reducing mortality in patients receiving polypharmacy: randomised controlled trial. *BMJ*. 2006 Sep 9;333(7567):522.
104. LOI n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires. 2009-879 juillet, 2009.

105. Arrêté du 4 mai 2012 portant approbation de la convention nationale organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance maladie.
106. Arrêté du 28 novembre 2016 relatif aux bonnes pratiques de dispensation des médicaments dans les pharmacies d'officine, les pharmacies mutualistes et les pharmacies de secours minières, mentionnées à l'article L. 5121-5 du code de la santé publique.
107. Ensing HT, Stuijt CCM, van den Bemt BJF, van Dooren AA, Karapinar-Çarkit F, Koster ES, et al. Identifying the Optimal Role for Pharmacists in Care Transitions: A Systematic Review. *J Manag Care Spec Pharm*. 2015 Aug;21(8):614–36.
108. Lelubre M, Kamal S, Genre N, Celio J, Gorgerat S, Hugentobler Hampai D, et al. Interdisciplinary Medication Adherence Program: The Example of a University Community Pharmacy in Switzerland. *BioMed Res Int*. 2015;2015:103546.
109. Santschi V, Chiolerio A, Colosimo AL, Platt RW, Taffé P, Burnier M, et al. Improving blood pressure control through pharmacist interventions: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc*. 2014 Apr 10;3(2):e000718.
110. Nazar H, Nazar Z, Portlock J, Todd A, Slight SP. A systematic review of the role of community pharmacies in improving the transition from secondary to primary care. *Br J Clin Pharmacol*. 2015 Nov;80(5):936–48.
111. Neeman M, Dobrinas M, Maurer S, Tagan D, Sautebin A, Blanc A-L, et al. Transition of care: A set of pharmaceutical interventions improves hospital discharge prescriptions from an internal medicine ward. *Eur J Intern Med*. 2017 Mar;38:30–7.
112. Pot-Vaucel M, Aubert M-P, Guillot P, Glémarec J, Berthelot J-M, Le Goff B, et al. Étude contrôlée du rôle d'une éducation thérapeutique personnalisée pour les patients suivis pour une polyarthrite rhumatoïde. *Rev Rhum*. 2016 Jul 1;83(4):287–94.
113. Bornstein C, Craig M, Tin D. Practice guidelines for pharmacists: The pharmacological management of rheumatoid arthritis with traditional and biologic disease-modifying antirheumatic drugs. *Can Pharm J CPJ Rev Pharm Can RPC*. 2014 Mar;147(2):97–109.
114. Lehmann A, Janoly-Dumenil A, Baudrant-Boga M, Allenet B. Pharmacien et éducation thérapeutique du patient : quelles pratiques sur le territoire français ? *Pharm Hosp Clin*. 2016 Mar 1;51(1):9–16.
115. Landry G, Nerich V, Woronoff AS, Wendling D, Woronoff-Lemsi MC. Évaluation de la place du pharmacien d'officine dans la prise en charge pluridisciplinaire de la polyarthrite rhumatoïde. *J Pharm Clin*. 2009 Jan 1;28(1):47–52.
116. Alqudah MAY, Al-Azzam S, Alzoubi K, Alkhatatbeh M, Alawneh K, Alazzeah O, et al. Effects of antirheumatic drug underutilization on rheumatoid arthritis disease activity. *Inflammopharmacology*. 2017 Aug;25(4):431–8.

117. De Hair MJH, Jacobs JWG, Schoneveld JLM, van Laar JM. Difficult-to-treat rheumatoid arthritis: an area of unmet clinical need. *Rheumatol Oxf Engl*. 2017 Oct 4;
118. Kelly A, Tymms K, Tunnicliffe DJ, Sumpton D, Perera C, Fallon K, et al. Patients' attitudes and experiences of disease-modifying anti-rheumatic drugs in rheumatoid arthritis and spondyloarthritis: A qualitative synthesis. *Arthritis Care Res*. 2017 Jul 21;
119. Gaujoux-Viala C, Gossec L, Cantagrel A, Dougados M, Fautrel B, Mariette X, et al. Recommandations de la Société française de rhumatologie pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Rhum*. 2014 juillet;81(4):303–12.
120. Amalberti R. La méthode Teach back, pour mieux se faire comprendre des patients. *CONCOURS Med*. 2013 Sep;135(7):565–7.
121. Haute Autorité de Santé. Guide méthodologique : Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS [Internet]. 2011 Oct [cited 2017 Jun 1]. Available from: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide_methodo_vf.pdf
122. Rosa-Gonçalves D, Bernardes M, Costa L. Quality of life and functional capacity in patients with rheumatoid arthritis - Cross-sectional study. *Reumatol Clin*. 2017 Apr 8;
123. Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. *Med Care*. 1997 Nov;35(11):1095–108.
124. El Miedany Y, El Gaafary M, El Arousy N, Ahmed I, Youssef S, Palmer D. Arthritis education: the integration of patient-reported outcome measures and patient self-management. *Clin Exp Rheumatol*. 2012 Dec;30(6):899–904.
125. Haute Autorité de Santé. Guide de la conciliation des traitements médicamenteux en établissement de santé [Internet]. 2016 [cited 2017 Jul 7]. Available from: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-01/dir1/guide_conciliation_des_traitements_medicamenteux_en_etablissement_de_sante.pdf
126. Casagrande JT, Pike MC. An improved approximate formula for calculating sample sizes for comparing two binomial distributions. *Biometrics*. 1978 Sep;34(3):483–6.

Annexes

Annexe 1 : Informations générales de l'étude

- Identifiants du projet et historique des mises à jour

Code promoteur :

Numéro d'enregistrement clinicaltrials.gov :

Avis favorable du CPP XX le :

Autorisation de la CNIL le :

| Historique des versions | | |
|-------------------------|------------|-------------------------|
| Version | Date | Motif de la mise à jour |
| 01 | 16/10/2017 | Rédaction initiale |

- Promoteur

- *Identité :*

Hospices Civils de Lyon

BP 2251

3 Quai des Célestins

69229 LYON Cedex 02

- *Signature du protocole au nom du Promoteur :*

Muriel MALBEZIN, Directeur de la Recherche Clinique et de l'Innovation

Hospices Civils de Lyon, Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation, Siège Administratif, BP 2251, 3 Quai des Célestins, 69229 LYON Cedex 02

Tél : 04 72 40 68 52, Fax : 04 72 40 68 69

- *Responsable de la recherche au niveau du Promoteur :*

Valérie PLATTNER, médecin référent

Hospices Civils de Lyon, Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation, Siège Administratif, BP 2251, 3 Quai des Célestins, 69229 LYON Cedex 02

Tél : 04 72 40 68 40, Fax : 04 72 11 51 90

- *Responsable de la vigilance des essais au niveau du Promoteur :*

Marina NGUON, pharmacien référent

Hospices Civils de Lyon, Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation, Siège Administratif, BP 2251, 3 Quai des Célestins, 69229 LYON Cedex 02

Tél : 04 72 40 68 26, Fax : 04 72 11 51 90

- Investigateurs

Investigateur principal

Pr Roland CHAPURLAT (PU-PH, chef de service)

Service de Rhumatologie et Pathologies Osseuses

Hôpital Edouard Herriot - Groupement Hospitalier Centre – Hospices Civils de Lyon

5 place d'arsonval - 69003 Lyon

Tél : 04.72.11.74.82; Fax : 04.72.11.74.83

Email : roland.chapurlat@chu-lyon.fr

Chefs de projets

- Dr Audrey JANOLY-DUMENIL (MCU-PH)
Service de pharmacie
Hôpital Edouard Herriot - Groupement Hospitalier Centre – Hospices Civils de Lyon
5 place d'arsonval - 69003 Lyon
Tél : 04.72.11.91.82 ; Fax : 04.72.11.78.76
Email : audrey.janoly-dumenil@chu-lyon.fr
- Dr Charline ESTUBLIER (PH)
Service de rhumatologie
Centre Hospitalier Lyon Sud, Groupement Hospitalier Sud, Hospices Civils de Lyon
165 chemin du Grand Revoyet, 69495 Pierre-Bénite
Tél : 04.78.86.65.63 ; Fax : 04.72.67.88.83
Email : charline.estublier@chu-lyon.fr

Investigateurs associés

LYON (Hôpital Edouard Herriot)

Dr C Confavreux, Médecin, praticien hospitalier (MCU-PH)

Service de Rhumatologie et Pathologie Osseuse
Hôpital Edouard Herriot, Groupement Hospitalier Centre, Hospices Civils de Lyon
5 place d'Arsonval, 69003 Lyon
Tel 04 72 11 10 63 – cyrille.confavreux@chu-lyon.fr

Dr E Vignot, Médecin, praticien hospitalier (PH)

Service de Rhumatologie et Pathologie Osseuse
Hôpital Edouard Herriot, Groupement Hospitalier Centre, Hospices Civils de Lyon
5 place d'Arsonval, 69003 Lyon
Tel 04 72 11 74 91 – emmanuel.vignot@chu-lyon.fr

Dr C Pivot, Pharmacien, praticien hospitalier (PH), Chef de service

Responsable du PAM pharmacie, Hospices Civils de Lyon
Hôpital Edouard Herriot, Groupement Hospitalier Centre, Hospices Civils de Lyon
5 place d'Arsonval, 69003 Lyon
Tel 04 72 11 78 74 - christine.pivot@chu-lyon.fr

LYON (Centre Hospitalier Lyon Sud)

Dr M Piperno, Médecin, praticien hospitalier (PH)

Service de Rhumatologie
Centre Hospitalier Lyon Sud, Groupement Hospitalier Sud, Hospices Civils de Lyon
165 chemin du Grand Revoyet, 69495 Pierre-Bénite
Tel 04 78 86 20 15 – muriel.piperno@chu-lyon.fr

Dr C Rioufol, Pharmacien, praticien hospitalier (PU-PH), Chef de service

Pharmacie Groupement Hospitalier Sud
Centre Hospitalier Lyon Sud, Groupement Hospitalier Sud, Hospices Civils de Lyon
165 chemin du Grand Revoyet, 69495 Pierre-Bénite
Tel 04 78 86 43 70

Dr S Parat, Pharmacien, praticien hospitalier (PH)

Pharmacie Groupement Hospitalier Sud
Centre Hospitalier Lyon Sud, Groupement Hospitalier Sud, Hospices Civils de Lyon

165 chemin du Grand Revoyet, 69495 Pierre-Bénite
Tel 04 78 86 12 11

BOURG-EN-BRESSE

Dr N Sprunck, Médecin, praticien hospitalier (PH), chef de service

Service de Rhumatologie

Hôpital Fleyriat, Centre Hospitalier de Bourg-en-Bresse

900, route de Paris, 01000 Bourg-en-Bresse

Tel 04 74 45 43 37

Dr JL Bonnefous, Pharmacien, praticien hospitalier (PH), chef de service

Pharmacie

Hôpital Fleyriat, Centre Hospitalier de Bourg-en-Bresse

900, route de Paris, 01000 Bourg-en-Bresse

Tel 04 74 45 42 39

CLERMONT-FERRAND

Pr M Soubrier, Médecin, praticien hospitalier (PU-PH), chef de service

Service de Rhumatologie

Centre Hospitalier Universitaire Gabriel Montpied

58 Rue Montalembert, 63000 Clermont-Ferrand

Tel 04 73 75 47 75 - ecoudeyre@chu-clermontferrand.fr

Dr I Gremeau, Pharmacien, praticien hospitalier (PH)

Service de pharmacie

Centre Hospitalier Universitaire Gabriel Montpied

58 Rue Montalembert, 63000 Clermont-Ferrand

Tel 04 73 75 17 60 - igremeau@chu-clermontferrand.fr

SAINT-ETIENNE

Pr T Thomas, Médecin, praticien hospitalier (PU-PH), chef de service

Service de Rhumatologie

Hôpital Nord, Centre Hospitalier Universitaire Saint Etienne

25 boulevard Pasteur, 42055 Saint-Etienne

Tel 04 77 12 76 43 - thierry.thomas@chu-st-etienne.fr

Dr B Pallot-Prades, Médecin, praticien hospitalier (PH)

Service de Rhumatologie

Hôpital Nord, Centre Hospitalier Universitaire Saint Etienne

25 boulevard Pasteur, 42055 Saint-Etienne

Tel 04 77 12 76 64 – beatrice.pallotprades@chu-st-etienne.fr

Dr H Marotte, Médecin, praticien hospitalier (PH)

Service de Rhumatologie

Hôpital Nord, Centre Hospitalier Universitaire Saint Etienne

25 boulevard Pasteur, 42055 Saint-Etienne

Tel 04 77 12 76 49 – hubert.marotte@chu-st-etienne.fr

Dr G Monnier, Pharmacien, praticien hospitalier (PH), chef de service

Service de pharmacie

Hôpital Nord, Centre Hospitalier Universitaire Saint Etienne

25 boulevard Pasteur, 42055 Saint-Etienne
Tel 04 77 82 80 70 – gwenael.monnier@chu-st-etienne.fr

VILLEFRANCHE-SUR-SAONE

Dr JF Brantus, Médecin, praticien hospitalier (PH), chef de service

Service de rhumatologie

Hôpital Nord-Ouest, Centre Hospitalier de Villefranche-sur-Saône

Plateau d'Ouilly Gleizé, 69400 Gleizé

Tel 04 74 09 27 03 - jfbrantus@lhospitalnordouest.fr

Dr H Bontemps, Pharmacien, praticien hospitalier (PH), chef de service

Pharmacie

Hôpital Nord-Ouest, Centre Hospitalier de Villefranche-sur-Saône

Plateau d'Ouilly Gleizé, 69400 Gleizé

Tel 04 74 09 29 73 - HBontemps@lhospitalnordouest.fr

VALENCE

Dr E Constant, Médecin, praticien hospitalier (PH)

Service de rhumatologie

Centre Hospitalier de Valence

179 Boulevard Maréchal Juin, 26000 Valence

Tel 04 75 75 75 27 - econstant@ch-valence.fr

Dr H Hida, Pharmacien, praticien hospitalier (PH), chef de service

Pharmacie

Centre Hospitalier de Valence

179 Boulevard Maréchal Juin, 26000 Valence

Tel 04 75 75 81 87 - hhida@ch-valence.fr

- Scientifiques associés

- Anne-laure YAILIAN (interne en pharmacie hospitalière)
Service pharmacie
Hôpital Edouard Herriot - Groupement Hospitalier Centre – Hospices Civils de Lyon
5 place d'Arsonval - 69003 Lyon
Tél : 04.72.11.78.74
Email : anne-laure.yailian@chu-lyon.fr
- Laboratoire P2S – Parcours Santé Systémique – EA 4129
Faculté de Médecine Laënnec
7-11 rue Guillaume Paradin, 69372 Lyon cedex 08
Tél : 04.78.78.57.44
- Laboratoire HESPER – Health Services and Performance Research – EA 7425
Faculté Rockefeller
8 avenue Rockefeller, 69003 Lyon
Tél : 04.72.11.28.02

- **Méthodologistes – Biostatisticien – Economiste de la santé**

- Dr Marie VIPREY (AHU) – méthodologiste
Unité de recherche sur la qualité et la sécurité des soins
Pôle Information Médicale Évaluation Recherche (Pr Cyrille COLIN)
162, avenue Lacassagne, 69424 LYON CEDEX 03
Tél : 04.72.11.51.32
Email : marie.viprey@chu-lyon.fr
- Dr Sandrine TOUZET (PhD) – méthodologiste
Unité de recherche sur la qualité et la sécurité des soins
Pôle Information Médicale Évaluation Recherche (Pr Cyrille COLIN)
162, avenue Lacassagne, 69424 LYON CEDEX 03
Tél : 04.72.11.51.62
Email : sandrine.touzet@chu-lyon.fr
- Dr Pauline OCCELLI (MPH) – méthodologiste
Unité de recherche sur la qualité et la sécurité des soins
Pôle Information Médicale Évaluation Recherche (Pr Cyrille COLIN)
162, avenue Lacassagne, 69424 LYON CEDEX 03
Tél : 04.78.86.19.73
Email : pauline.occelli@chu-lyon.fr
- Angélique DENIS (MSc) – biostatisticienne
Unité de recherche sur la qualité et la sécurité des soins
Pôle Information Médicale Évaluation Recherche (Pr Cyrille COLIN)
162, avenue Lacassagne, 69424 LYON CEDEX 03
Tél : 04.72.11.57.66
Email : angelique.denis@chu-lyon.fr
- Dr Pascale GUERRE – économiste de la santé
Unité d'Évaluation médico-économique
Pôle Information Médicale Évaluation Recherche (Pr Cyrille COLIN)
162, avenue Lacassagne, 69424 LYON CEDEX 03
Tél : 04.72.11.57.80
Email : pascale.guerre@chu-lyon.fr

Annexe 2 : Résumé de l'étude

RESUME

| | |
|---------------------------------|--|
| TITRE | Apport d'une collaboration pluriprofessionnelle entre la ville et l'hôpital pour améliorer l'adhésion médicamenteuse des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (REMEDIA). |
| PROMOTEUR | Hospices Civils de Lyon BP 2251 3 quai des Célestins, 69229 LYON cedex 02 |
| INVESTIGATEUR PRINCIPAL | Pr Roland CHAPURLAT Service de Rhumatologie et Pathologies Osseuses Hôpital Edouard Herriot/Groupement Hospitalier Centre 5 place d'Arsonval - 69003 Lyon Tél : 04.72.11.74.82; Fax : 04.72.11.74.83 Email : roland.chapurlat@chu-lyon.fr |
| VERSION DU PROTOCOLE | Version 01 du 16/10/2017 |
| JUSTIFICATION / CONTEXTE | <p>La polyarthrite rhumatoïde (PR), rhumatisme inflammatoire chronique le plus fréquent, est un véritable enjeu de santé publique. La pathologie peut entraîner des conséquences fonctionnelles, une diminution de la qualité de vie du patient, une augmentation de la morbi-mortalité et des dépenses de santé importantes. L'arsenal thérapeutique actuel (traitements de fond conventionnels, principalement méthotrexate, et biothérapies) permet de contrôler la maladie. Toutefois, l'adhésion médicamenteuse des patients est insuffisante dans la PR et varie en fonction de la méthodologie utilisée. Une méta-analyse a montré que seulement 66 % des patients étaient adhérents à leur traitement. Cette adhésion non optimale compromet l'efficacité thérapeutique et augmente les dépenses de santé. Les principaux facteurs de non adhésion sont liés au traitement (perceptions négatives, effets indésirables, défaut d'informations et de connaissances, inefficacité), au stade de la maladie et à l'absence de suivi médical régulier. Une rupture de la continuité des soins entre ville et hôpital, favorise également la mauvaise adhésion.</p> <p>Dans les pathologies chroniques (diabète, hypertension, asthme), une collaboration médecin-pharmacien et des soins</p> |

| | |
|-----------|--|
| | <p>pharmaceutiques structurés (analyse de prescriptions, conciliation médicamenteuse, entretiens éducatifs) ont montré un impact clinique positif en favorisant l'usage optimal des traitements. Les interventions initiées à l'hôpital, poursuivies en ville et maintenues dans la durée présentent plus d'impact que des démarches isolées. A l'étranger, des expériences ont montré un effet positif de l'intervention du pharmacien d'officine sur l'adhésion médicamenteuse, en collaboration avec les autres professionnels de santé.</p> <p>Concernant plus spécifiquement la PR, des interventions visant à optimiser l'adhésion médicamenteuse (entretiens psychosociaux, séances d'éducation en groupe ou individuelles) ont montré des résultats modérés. Cela peut s'expliquer notamment par une intervention insuffisamment centrée sur le patient, inadaptée à son niveau de littératie, non structurée et non pluriprofessionnelle.</p> <p>Ainsi, une intervention pluriprofessionnelle, initiée à l'hôpital et poursuivie en ville, reposant sur des soins pharmaceutiques adaptés au patient (conciliation médicamenteuse, analyse de prescriptions, entretiens d'information sur les traitements de la PR, bilan médicamenteux) améliorerait l'adhésion médicamenteuse dans la PR.</p> |
| OBJECTIFS | <ul style="list-style-type: none"> • Objectif principal : Evaluer l'impact, 12 mois après l'hospitalisation index, de soins pharmaceutiques réalisés en collaboration pluriprofessionnelle ville-hôpital sur l'adhésion aux traitements de fond des patients présentant une PR (traitements de fond définis selon les recommandations actuelles de la Société Française de Rhumatologie). • Objectif(s) secondaire(s) : Evaluer l'intervention en termes d'impacts : A/clinique à 12 mois de l'hospitalisation index (M12) : <ol style="list-style-type: none"> 1. activité clinique de la maladie 2. ré-hospitalisations B/fonctionnel et sur la qualité de vie des patients à M12 C/sur la gestion du traitement de fond de la PR à M12 : <ol style="list-style-type: none"> 1. iatrogénie médicamenteuse 2. adhésion pour chaque médicament 3. adhésion médicamenteuse exprimée par le patient 4. persistance de la prise médicamenteuse 5. connaissance et compétences des patients sur leurs auto-soins et |

| | |
|--|--|
| | <p>traitements</p> <p>6. satisfaction des patients par rapport à leur traitement médicamenteux</p> <p>7. perceptions des traitements médicamenteux par les patients.</p> <p>D/sur les perceptions de la maladie par les patients à M12</p> <p>E/sur le maintien de la prescription par le médecin de ville, 3 mois après l'hospitalisation index, des traitements de fond de la PR prescrits lors de l'hospitalisation</p> <p>F/économique à M12 :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. évaluer et comparer les coûts de prise en charge des deux stratégies 2. réaliser une analyse de type coût-utilité 3. évaluer les coûts évités et induits par la stratégie innovante de prise en charge. <p>G/Décrire l'implémentation de l'intervention et son acceptabilité par les professionnels.</p> |
| METHODOLOGIE / SCHEMA DE LA RECHERCHE | <p>Etude multicentrique, interventionnelle, contrôlée, randomisée (stratifiée sur le centre et l'activité de la maladie évaluée par le DAS28), comparant en parallèle 2 groupes de patients initialement pris en charge dans un service de rhumatologie :</p> <ul style="list-style-type: none"> - un groupe interventionnel bénéficiant de soins pharmaceutiques en collaboration pluriprofessionnelle, initiés à l'hôpital et poursuivis en ville, - un groupe contrôle avec prise en charge classique (analyse des prescriptions à l'hôpital, suivi habituel en ville). |
| CRITERES DE JUGEMENT | <ul style="list-style-type: none"> - Critère principal : Taux de patients adhérents au traitement de fond de la PR évalué par le Medication Possession Ratio MPR calculé selon : quantité totale d'unités de prise dispensées par rapport à la quantité d'unités de prise prescrites. Un patient est considéré comme adhérent si le MPR de chaque médicament de fond de la PR est supérieur ou égal à 80%. Le MPR sera calculé pour les traitements de fond de la polyarthrite rhumatoïde : médicaments synthétiques (méthotrexate, sulfasalazine, léflunomide, hydroxychloroquine) et biothérapies : anti-TNF (adalimumab, certolizumab, étanercept, infliximab, golimumab) ou rituximab ou abatacept ou tocilizumab. - Critère(s) secondaire(s) : <p>A/Critères cliniques</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Evolution du score DAS-28 mesuré à l'inclusion J0 et à M12 |

| | |
|-----------------------------|--|
| | <p>2. Nombre de ré-hospitalisations liées à la PR entre M0 et M12</p> <p>B/Evolution des scores HAQ, SF-36 et EQ-5D-3L mesurés à l'inclusion J0 et à M12</p> <p>C/Gestion du traitement PR</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Nombre d'évènements indésirables et gravité entre la sortie d'hospitalisation index (M0) et M12 2. MPR pour chaque médicament de fond de la PR (M12) 3. Score de Morisky (M12) 4. Taux de patients persistants à M3, M6, M9 et M12 5. Evolution du score Biosecure (pour les biothérapies) / score de connaissances (pour le méthotrexate) mesuré à J0 et à M12 6. Score SATMED-Q (M12) 7. Score BMQ (M12) <p>D/Evolution du score Brief IPQ-R mesuré à J0 et à M12</p> <p>E/Nombre de divergences, sur le traitement de fond de la PR, entre la prescription de sortie et celle du médecin de ville (M3)</p> <p>F/Critères économiques (M12)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Coûts de prise en charge selon les deux stratégies 2. Ratio coût-utilité différentiel 3. Analyse d'impact budgétaire <p>G/Implémentation et acceptabilité de l'intervention</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Entretiens semi-dirigés évaluant la satisfaction des pharmaciens de ville (M12) 2. Durée des entretiens de suivi mesurée par le pharmacien de ville (M3, M6 et M9) 3. Nombre moyen d'entretiens réalisés par patient et nombre de patients ayant bénéficié d'un suivi complet. |
| POPULATION CIBLE | Cette étude porte sur des patients adultes présentant une PR avec un traitement de fond ciblant leur pathologie (méthotrexate et/ou biothérapies), initialement hospitalisés dans un service de rhumatologie et pouvant bénéficier d'un suivi par un pharmacien de ville. |
| CRITERES D'INCLUSION | <ul style="list-style-type: none"> - Patient, homme ou femme, âgé de 18 ans ou plus, - Patient présentant une polyarthrite rhumatoïde nouvellement ou anciennement diagnostiquée, - Patient hospitalisé au moins 48h dans un service de rhumatologie, - Patient ayant un traitement de sortie d'hospitalisation comportant au moins du méthotrexate et/ou biothérapies sous-cutanées, |

| | |
|-----------------------------------|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> - Patient retournant à domicile à la sortie d'hospitalisation, - Patient autonome dans la gestion de son traitement médicamenteux, - Patient comprenant et parlant le français, - Patient ayant une seule pharmacie de ville habituelle et dont le pharmacien a accepté de participer à l'étude, - Patient affilié à un régime de sécurité sociale ou assimilé, - Patient ayant donné son consentement libre, éclairé et signé. |
| CRITERES DE NON INCLUSION | <ul style="list-style-type: none"> - Patient présentant des troubles cognitifs ou psychiatriques importants incompatibles avec l'étude (selon le jugement de l'investigateur), - Patient dont la gestion de son traitement médicamenteux à domicile est réalisée exclusivement par un aidant), - Patient n'ayant pas de pharmacie d'officine habituelle ou au moins 2 pharmacies d'officine habituelles, - Patient participant à une autre recherche pouvant interférer (selon le jugement de l'investigateur) avec les résultats de la présente étude, - Patient majeur protégé selon les termes de la loi (Code de la santé Publique), - Patient non apte à réaliser le suivi, selon le jugement de l'investigateur. |
| CRITERES DE SORTIE D'ETUDE | Patient ne pouvant plus bénéficier, pour une raison quelconque, du suivi pharmaceutique en ville spécifique envisagé en début d'étude. |
| PROCEDURES | <p><u>Pour les patients du groupe interventionnel :</u></p> <p>A l'hôpital : analyse de prescriptions, conciliation médicamenteuse (médecin et pharmacien), information au patient sur les traitements de la PR (pharmacien) et entretien avec le patient sur son traitement de sortie.</p> <p>Transmission du bilan médicamenteux de sortie au pharmacien de ville et médecin traitant, à la sortie d'hospitalisation (M0).</p> <p>En ville : entretiens trimestriels (3 au total) de renforcement de l'adhésion médicamenteuse (pharmacien de ville formé par un e-learning spécifique).</p> <p>Partage des informations du suivi thérapeutique du patient entre les professionnels de santé en ville et à l'hôpital (médecins et pharmaciens).</p> <p>Aucun traitement médicamenteux supplémentaire par rapport à la prise en charge habituelle.</p> |

| | |
|--------------------------------------|---|
| | <p><u>Pour les patients du groupe contrôle :</u></p> <p>A l'hôpital : analyse de prescriptions.</p> <p>En ville : suivi habituel par le pharmacien de ville non formé, pas de partage structuré d'information ville-hôpital.</p> |
| RAPPORT BENEFICES/RISQUES | <p>Aucun risque lié aux différentes évaluations, aux entretiens initiaux et au suivi thérapeutique en ville n'est à attendre. Pour les patients du groupe interventionnel, il est attendu une meilleure adhésion aux traitements de fond de la polyarthrite rhumatoïde entraînant une diminution du risque de dégradation de la PR et de complications liées à la PR. Les patients du groupe contrôle bénéficient de la prise en charge classique actuelle des centres. Il n'y a donc aucune perte de chance pour ces patients. La balance bénéfices/risques pour un patient de participer à l'étude est donc acceptable.</p> |
| NOMBRE DE SUJETS | <p>218 patients au total :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 109 patients dans le groupe interventionnel - 109 patients dans le groupe contrôle |
| DUREE DE L'ETUDE | <p>Durée de la période d'inclusion : 12 mois</p> <p>Durée de la participation pour chaque sujet : 12 mois</p> <p>Durée totale de l'étude : 24 mois</p> |
| LIEU DE LA RECHERCHE | <p>7 centres (services de rhumatologie) participant à la sélection et au suivi des sujets :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hôpital Edouard Herriot, Groupement Hospitalier Centre, HCL (service de rhumatologie et de pharmacie) - Centre Hospitalier Lyon Sud, Groupement Hospitalier Sud, HCL (services de rhumatologie et de pharmacie) - Hôpital Fleyriat, Centre Hospitalier de Bourg-en-Bresse (services de rhumatologie et de pharmacie) - Hôpital Gabriel Montpied, CHU Clermont-Ferrand (services de rhumatologie et de pharmacie) - Hôpital Nord, CHU de Saint-Etienne (services de rhumatologie et de pharmacie) - Hôpital Nord-Ouest, Centre Hospitalier de Villefranche-sur-Saône (services de rhumatologie et de pharmacie) - Centre Hospitalier de Valence (services de rhumatologie et de pharmacie) |

| | |
|---------------------|--|
| RETOMBÉES ATTENDUES | <ul style="list-style-type: none"> - Pour le patient : <ul style="list-style-type: none"> - Information fiable, claire et adaptée sur l'utilité et l'efficacité des traitements, avec une continuité et une cohérence entre l'information délivrée à l'hôpital et celle délivrée par le pharmacien de ville, - Meilleure implication dans son traitement médicamenteux, - Diminution du recours aux soins par une meilleure adhésion médicamenteuse du patient, - Prise en compte du processus dynamique d'adhésion médicamenteuse en ne ciblant pas exclusivement les patients non adhérents à l'inclusion, - Diminution de l'iatrogénie médicamenteuse et de ses conséquences, amélioration de la qualité de vie des patients, amélioration de l'état de santé des patients. - Pour les professionnels de santé : <ul style="list-style-type: none"> - Inciter les professionnels de santé, hospitaliers et de ville, à promouvoir de façon plus régulière et plus importante l'adhésion médicamenteuse, - Améliorer la communication entre la ville et l'hôpital, - Développer un partage d'informations optimisé entre les professionnels de santé pour que chaque professionnel puisse disposer de l'ensemble des informations nécessaires à la prise en charge des patients. - Pour la santé publique : <ul style="list-style-type: none"> - Diminuer les coûts de santé liés à la PR et ses complications (diminution des hospitalisations prolongées et fréquentes, des soins d'urgence, du recours aux techniques de rééducation et de réadaptation, de l'utilisation de dispositifs médicaux orthopédiques...), - Favoriser le bon usage de médicaments à risque (iatrogénie des biothérapies, risques de décès liés à des erreurs de prise de méthotrexate par voie orale : alerte de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) et de médicaments coûteux (biothérapies et biosimilaires), - Proposer une première expérience suivie d'une évaluation d'entretiens de renforcement de l'adhésion médicamenteuse proposés par le pharmacien de ville dans la PR, - Harmoniser les démarches d'information du patient par le pharmacien de ville et les professionnels de santé à l'hôpital, - Généraliser les résultats, si positifs, pour un même type |
|---------------------|--|

| | |
|--|---|
| | <p>d'accompagnement dans d'autres pathologies chroniques,</p> <ul style="list-style-type: none"> - Présenter, en cas d'efficacité démontrée de l'intervention, une perspective de financement à l'acte par l'assurance maladie des pharmaciens de ville, dissocié de la dispensation médicamenteuse. |
|--|---|

Annexe 3 : Disease Activity Score 28 (DAS-28)

Intérêt

C'est un critère validé de mesure d'activité de la PR, à partir d'une analyse statistique multivariée. Le DAS 28 tient compte de l'évaluation de la douleur et du nombre de synovites sur les 28 sites articulaires proposés par l'EULAR, de la valeur de la vitesse de sédimentation globulaire et de l'appréciation globale du patient sur une échelle visuelle analogique de 100 millimètres.

Réalisation

28 sites articulaires sont évalués par mobilisation (M) ou par pression (P). L'indice articulaire est égal à la somme de l'ensemble des scores obtenus pour les 28 sites articulaires.

Pour chacun des sites articulaires, l'intensité de la douleur est évaluée sur une échelle allant de 0 à 3 :

0=absence de douleur

1=douleur à la pression

2= douleur et grimace

3= douleur, grimace et retrait du membre

Calcul

$DAS = 0,55 \times (\text{Indice articulaire} : 28) + 0,284 \times (\text{synovites} : 28) + 0,33 \times \log VS + 0,0142 \times \text{appréciation globale du patient}$

| | | | |
|----------------------|----------------------|-----------------------------------|----------------------|
| | <input type="text"/> | Épaule (M) | <input type="text"/> |
| | <input type="text"/> | Coude (M+P) | <input type="text"/> |
| | <input type="text"/> | Poignet (M) | <input type="text"/> |
| <input type="text"/> | <input type="text"/> | Métacarpo-phalangiennes (P) | <input type="text"/> |
| V | IV | | I |
| III | II | | |
| <input type="text"/> | <input type="text"/> | Interphalangiennes proximales (P) | <input type="text"/> |
| V | IV | | I |
| III | II | | |
| <input type="text"/> | <input type="text"/> | Genou (M) | <input type="text"/> |

Résultats

$DAS \leq 2,6 \Leftrightarrow$ PR en rémission

$2,6 < DAS \leq 3,2 \Leftrightarrow$ PR faiblement active

$3,2 < DAS \leq 5,1 \Leftrightarrow$ PR modérément active

$DAS > 5,1 \Leftrightarrow$ PR très active

Référence

Scott D.L., Van Riepl P.L., Van der Heijde D., Benke A.S. on behalf of the EULAR standing committee for international clinical studies including therapeutic trials- Assessing disease activity in rheumatoid arthritis. The EULAR handbook of standard methods.

Annexe 4 : Health Assessment Questionnaire (HAQ)

INDICE FONCTIONNEL : HAQ (Health Assessment Questionnaire)

Veuillez indiquer d'une croix la réponse qui décrit le mieux vos capacités au cours des 8 derniers jours.

| | Sans aucune difficulté | Avec quelque difficulté | Avec beaucoup de difficulté | Incapable de le faire |
|--|------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------|
| Habillage, soins corporels | | | | |
| Etes-vous capable de : | | | | |
| - Vous habiller, y compris nouer vos lacets et boutonner vos vêtements ? | | | | |
| - Vous laver les cheveux ? | | | | |
| Se lever | | | | |
| Etes-vous capable de : | | | | |
| - vous lever d'une chaise | | | | |
| - vous mettre au lit et vous lever du lit | | | | |
| Les repas | | | | |
| Etes-vous capable de : | | | | |
| - couper votre viande | | | | |
| - porter à votre bouche 1 tasse ou 1 verre bien plein ? | | | | |
| - ouvrir une brique de lait ou de jus de fruit ? | | | | |
| La marche | | | | |
| Etes-vous capable de : | | | | |
| - marcher en terrain plat à l'extérieur ? | | | | |
| - monter 5 marches ? | | | | |
| Hygiène | | | | |
| Etes-vous capable de : | | | | |
| - vous laver et vous sécher entièrement ? | | | | |
| - prendre un bain ? | | | | |
| - vous asseoir et vous relever des toilettes ? | | | | |
| Attraper | | | | |
| Etes-vous capable de : | | | | |
| - prendre un objet pesant 2.5 kg situé au-dessus de votre tête ? | | | | |
| - vous baisser pour ramasser un vêtement par terre ? | | | | |
| Préhension | | | | |
| Etes-vous capable de : | | | | |
| - ouvrir une porte de voiture ? | | | | |
| - dévisser le couvercle d'un pot déjà ouvert une fois ? | | | | |
| - ouvrir et fermer un robinet ? | | | | |
| Autres activités | | | | |
| Etes-vous capable de : | | | | |
| - faire vos courses ? | | | | |
| - monter et descendre de voiture ? | | | | |
| - faire des travaux ménagers tels que passer l'aspirateur ou faire du petit jardinage. | | | | |

Cocher toute aide technique utilisée pour n'importe laquelle de ces activités :

| | |
|-----------------------|--|
| Canne | Accessoires pour s'habiller (crochet à bouton ou fermeture-éclair, chausse-pied à long manche,...) |
| Déambulateur | Ustensiles spécialement adaptés |
| Béquilles | Chaise spécialement adaptée |
| Fauteuil roulant | |
| Autres, préciser..... | Autres, préciser..... |

Cocher toutes catégories pour lesquelles vous avez besoin de l'aide d'une tierce personne :

| | |
|---------------------------|---------|
| S'habiller et se préparer | Manger |
| Se lever | marcher |

Veillez indiquer d'une croix si vous utilisez habituellement un de ces appareils ou accessoires pour effectuer ces activités :

| | |
|---|---|
| Siège de WC surélevé | Poignée ou barre de baignoire |
| Siège de baignoire | Instrument à long manche pour attraper les objets |
| Ouvre-pots (pour les pots déjà ouverts) | Instrument à long manche |
| Autres, préciser..... | |

Veillez indiquer les activités pour lesquelles vous avez besoin de l'aide de quelqu'un :

| | |
|-----------------------|-----------------------------|
| Hygiène | Saisir et ouvrir des objets |
| Atteindre et attraper | Courses et tâches ménagères |

Méthode de calcul :

A chaque question est allouée la note suivante :

- 0 = sans aucune difficulté
- 1 = avec quelque difficulté
- 2 = avec beaucoup de difficulté
- 3 = incapable de le faire

La cotation pour chacun des 8 domaines est celle correspondant à plus forte note des questions de ce domaine. S'il existe une donnée manquante à une ou plusieurs questions d'un domaine particulier, la cotation est celle correspondant à la plus forte note des questions comportant une réponse (on ne tient pas compte des données manquantes).

La notion sur la nécessité de l'aide d'une tierce personne et / ou du recours à des appareils peut modifier ce système de cotation. Dans ce cas le score pour le domaine concerné doit être au moins égal à 2 (on attribue le score de 3 si la plus forte note est égale à 3 : dans tous les autres cas on attribue le score de 2).

L'indice fonctionnel est la somme des cotations des divers domaines divisée par le nombre de domaines évalués (normalement 8, mais moins en cas de données totalement manquantes pour un domaine particulier).

Le score ainsi obtenu est compris entre 0 et 3.

Références bibliographiques :

FRIES J.F., SPITZ P., KRAINES R.G., HOLMAN H.R. Measurement of patient outcome in arthritis. Arthritis Rheum 1980, 23, 137-145.

GUILLEMIN F., BRIANCON S., POUREIL J. Mesure de la capacité fonctionnelle dans la polyarthrite rhumatoïde : Adaptation française du Health Assessment Questionnaire (HAQ). Rev Rhum 1991, 58, 459-465.

Annexe 5 : Questionnaire EuroQol 5 dimensions – 3L

Veillez indiquer, pour chacune des rubriques suivantes, l'affirmation qui décrit le mieux votre état de santé aujourd'hui, en cochant la case appropriée.

Mobilité

- Je n'ai aucun problème pour me déplacer à pied ☐
- J'ai des problèmes pour me déplacer à pied ☐
- Je suis obligé(e) de rester alité(e) ☐

Autonomie de la personne

- Je n'ai aucun problème pour prendre soin de moi ☐
- J'ai des problèmes pour me laver ou m'habiller tout(e) seul(e) ☐
- Je suis incapable de me laver ou de m'habiller tout(e) seul(e) ☐

Activités courantes (*exemples: travail, études, travaux domestiques, activités familiales ou loisirs*)

- Je n'ai aucun problème pour accomplir mes activités courantes ☐
- J'ai des problèmes pour accomplir mes activités courantes ☐
- Je suis incapable d'accomplir mes activités courantes ☐

Douleurs / gêne

- Je n'ai ni douleur ni gêne ☐
- J'ai des douleurs ou une gêne modérée(s) ☐
- J'ai des douleurs ou une gêne extrême(s) ☐

Anxiété / Dépression

- Je ne suis ni anxieux(se) ni déprimé(e) ☐
- Je suis modérément anxieux(se) ou déprimé(e) ☐
- Je suis extrêmement anxieux(se) ou déprimé(e) ☐

Pour vous aider à indiquer dans quelle mesure tel ou tel état de santé est bon ou mauvais, nous avons tracé une échelle graduée (comme celle d'un thermomètre) sur laquelle 100 correspond au meilleur état de santé que vous puissiez imaginer et 0 au pire état de santé que vous puissiez imaginer.

Nous aimerions que vous indiquiez sur cette échelle où vous situez votre état de santé aujourd'hui. Pour cela, veuillez tracer une ligne allant de l'encadré ci-dessous à l'endroit qui, sur l'échelle, correspond à votre état de santé aujourd'hui.

**Votre état de
santé aujourd'hui**

Meilleur état de
santé imaginable

100

90

80

70

60

50

40

30

20

10

0

Pire état de santé
imaginable

Annexe 6 : Short Form-36 (SF-36)

| | |
|----------------------|-----------------------|
| Nom : | Étiquettes du patient |
| Prénom : | |
| Date de naissance : | |
| Service : | |
| Hôpital/Centre MPR : | |
| Examineur : | |
| Date du jour : | |

Medical Outcome Study Short Form-36 ***(MOS SF-36)***

- Ces items peuvent être regroupés en trois catégories :

Le statut fonctionnel

Il comprend 10 items sur l'activité physique (PF), 2 items sur la vie et relations avec les autres (SF), 4 items sur les limitations dues à l'état physique (RP) et 3 items sur les limitations dues à l'état psychique (RE).

Le bien-être

Il comprend 5 items sur l'évaluation de la santé psychique (MH), 4 items sur l'énergie et la vitalité (VT) et 2 items sur les douleurs physiques (BP).

L'évaluation globale de la santé

Elle est fondée sur 5 items de perception globale de l'état de santé (GH) et un item servant à décrire les modifications de l'état de santé au cours de l'année écoulée (HT).

D'autres domaines pouvant être pertinents n'ont pas été choisis dans la SF 36 : sexualité, sommeil, situation et positionnement familial (family function).

Dans deux dimensions, la réponse se fait de manière binaire (oui/non) et dans les six autres de manière qualitative ordinale (3 à 6 réponses possibles). Pour chaque dimension, les scores aux différents items sont codés puis additionnés et transformés linéairement sur une échelle allant de 0 à 100. Un score résumé physique (physical composite score : PCS) et un score résumé psychique (mental composite score : MCS) peuvent être calculés selon un algorithme établi. Dans la langue anglaise, différentes versions ont été proposées : la version standard, la version aiguë et la version utilisée en Grande Bretagne. À noter que la version aiguë de la SF 36 utilise la notion d'une semaine au lieu de quatre semaines utilisées dans la version standard. Cette version est plus intéressante lorsque le questionnaire est administré hebdomadairement ou bi-mensuellement. Malgré différentes traductions en français réalisées par des équipes canadienne et suisse, une adaptation française a été proposée par Leplège, afin d'améliorer la fiabilité de la SF 36 dans la population hexagonale.

- Comment répondre au questionnaire :

Les questions qui suivent portent sur votre état de santé, telle que vous la ressentez.

Ces informations nous permettront de mieux savoir comment vous vous sentez dans votre vie de tous les jours.

Veuillez répondre à toutes les questions en entourant le chiffre correspondant à la réponse choisie, comme il est indiqué. Si vous ne savez pas très bien comment répondre, choisissez la réponse la plus proche de votre situation.



1/ Dans l'ensemble, pensez-vous que votre santé est :

- 1 : excellente.
- 2 : très bonne.
- 3 : bonne.
- 4 : médiocre.
- 5 : mauvaise.

2/ Par rapport à l'année dernière à la même époque, comment trouvez-vous votre état de santé actuel ?

- 1 : bien meilleur que l'an dernier.
- 2 : plutôt meilleur.
- 3 : à peu près pareil.
- 4 : plutôt moins bon.
- 5 : beaucoup moins bon.

3/ Voici la liste d'activités que vous pouvez avoir à faire dans votre vie de tous les jours. Pour chacune d'entre elles, indiquez si vous êtes limité en raison de votre état de santé actuel :

| Listes d'activités | OUI beaucoup limité(e) | OUI peu limité(e) | NON pas du tout limité(e) |
|--|------------------------------|-------------------------|---------------------------------|
| A | | | |
| Efforts physiques importants tels que courir, soulever un objet lourd, faire du sport... | 1 | 2 | 3 |
| B | | | |
| Efforts physiques modérés tels que déplacer une table, passer l'aspirateur, jouer aux boules | 1 | 2 | 3 |
| C | | | |
| Soulever et porter les courses | 1 | 2 | 3 |
| D | | | |
| Monter plusieurs étages par l'escalier | 1 | 2 | 3 |
| E | | | |
| Monter un étage par l'escalier | 1 | 2 | 3 |
| F | | | |
| Se pencher en avant, se mettre à genoux, s'accroupir | 1 | 2 | 3 |
| G | | | |
| Marcher plus d'un kilomètre à pied | 1 | 2 | 3 |
| H | | | |
| Marcher plusieurs centaines de mètres | 1 | 2 | 3 |
| I | | | |
| Marcher une centaine de mètres | 1 | 2 | 3 |
| J | | | |
| Prendre un bain, une douche ou s'habiller | 1 | 2 | 3 |



4/ **A**u cours de ces quatre dernières semaines,
et en raison de votre état physique

| | OUI | NON |
|---|-----|-----|
| A | | |
| Avez-vous réduit le temps passé à votre travail ou à vos activités habituelles ? | 1 | 2 |
| B | | |
| Avez-vous accompli moins de choses que vous auriez souhaité ? | 1 | 2 |
| C | | |
| Avez-vous dû arrêter de faire certaines choses ? | 1 | 2 |
| D | | |
| Avez-vous eu des difficultés à faire votre travail ou toute autre activité ? (par exemple, cela vous a demandé un effort supplémentaire) | 1 | 2 |

5/ **A**u cours de ces quatre dernières semaines,
et en raison de votre état émotionnel
[comme vous sentir triste, nerveux(se) ou déprimé(e)]

| | OUI | NON |
|--|-----|-----|
| A | | |
| Avez-vous réduit le temps passé à votre travail ou activités habituelles ? | 1 | 2 |
| B | | |
| Avez-vous accompli moins de choses que vous ne l'auriez souhaité ? | 1 | 2 |
| C | | |
| Avez-vous eu des difficultés à faire ce que vous aviez à faire avec autant de soin et d'attention que d'habitude ? | 1 | 2 |

6/ **A**u cours de ces quatre dernières semaines,
dans quelle mesure votre état de santé, physique
ou émotionnel vous a-t-il gêné(e) dans votre vie sociale
et vos relations avec les autres, votre famille, vos amis
ou vos connaissances ?

- 1 : pas du tout.
- 2 : un petit peu.
- 3 : moyennement.
- 4 : beaucoup.
- 5 : énormément.



7/ **A**u cours de ces quatre dernières semaines,
quelle a été l'intensité de vos douleurs (physiques) ?

1 : nulle. 2 : très faible. 3 : faible.
4 : moyenne. 5 : grande. 6 : très grande.

8/ **A**u cours de ces quatre dernières semaines,
dans quelle mesure vos douleurs physiques vous
ont-elles limité(e) dans votre travail ou vos activités
domestiques ?

1 : pas du tout. 2 : un petit peu. 3 : moyennement.
4 : beaucoup. 5 : énormément.

9/ **L**es questions qui suivent portent sur comment vous vous
êtes senti(e) au cours de ces quatre dernières semaines.
Pour chaque question, veuillez indiquer la réponse qui
vous semble la plus appropriée.
Au cours de ces quatre dernières semaines y a-t-il eu des
moments où :

| | En permanence | Très souvent | Souvent | Quelquefois | Rarement | Jamais |
|---|---------------|--------------|---------|-------------|----------|--------|
| A | | | | | | |
| Vous vous êtes senti(e) dynamique ? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| B | | | | | | |
| Vous vous êtes senti(e) très nerveux(se) ? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| C | | | | | | |
| Vous vous êtes senti(e) si découragé(e) que rien ne pouvait vous remonter le moral ? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| D | | | | | | |
| Vous vous êtes senti(e) calme et détendu(e) ? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| E | | | | | | |
| Vous vous êtes senti(e) débordant d'énergie ? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| F | | | | | | |
| Vous vous êtes senti(e) triste et abattu(e) ? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| G | | | | | | |
| Vous vous êtes senti(e) épuisé(e) ? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| H | | | | | | |
| Vous vous êtes senti(e) heureux(se) ? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| I | | | | | | |
| Vous vous êtes senti(e) fatigué(e) ? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |

10/ **A**u cours de ces quatre dernières semaines,
y a-t-il eu des moments où votre état de santé,
physique ou émotionnant vous a gêné(e) dans votre vie
et vos relations avec les autres, votre famille
et vos connaissances ?

- 1 : en permanence.
2 : une bonne partie du temps.
3 : de temps en temps.
4 : rarement.
5 : jamais.

11/ **I**ndiquez pour chacune des phrases suivantes
dans quelle mesure elles sont vraies ou fausses dans
votre cas :

| | Totalement vrai | Plutôt vrai | Je ne sais pas | Plutôt fausse | Totalement fausse |
|--|-----------------|-------------|----------------|---------------|-------------------|
| A | | | | | |
| Je tombe malade plus facilement que les autres | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| B | | | | | |
| Je me porte aussi bien que n'importe qui | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| C | | | | | |
| Je m'attends à ce que ma santé se dégrade | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| D | | | | | |
| Je suis en excellente santé | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

Annexe 7 : Questionnaire Biosecure

Questionnaire Société Française de Rhumatologie / Education thérapeutique : biothérapies

Date du jour :

NOM :

Prénom :

Date de naissance :

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

Questions

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

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

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

Oui ☐ non ☐ je ne sais pas ☐

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

Oui ☐ non ☐ je ne sais pas ☐

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

Veuillez cocher une réponse pour chaque situation.

- | | |
|----------------------------------|---|
| - 1. boire du lait | oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> je ne sais pas <input type="checkbox"/> |
| - 2. voyager à l'étranger | oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> je ne sais pas <input type="checkbox"/> |
| - 3. se faire opérer | oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> je ne sais pas <input type="checkbox"/> |
| - 4. faire du jogging | oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> je ne sais pas <input type="checkbox"/> |
| - 5. se faire extraire une dent | oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> je ne sais pas <input type="checkbox"/> |
| - 6. boire un verre de vin | oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> je ne sais pas <input type="checkbox"/> |
| - 7. manger 'bio' | oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> je ne sais pas <input type="checkbox"/> |
| - 8. envisager d'avoir un enfant | oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> je ne sais pas <input type="checkbox"/> |

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

- | | |
|--|---|
| - 1. mon médecin traitant | oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> je ne sais pas <input type="checkbox"/> |
| - 2. mon employeur | oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> je ne sais pas <input type="checkbox"/> |
| - 3. mon dentiste | oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> je ne sais pas <input type="checkbox"/> |
| - 4. l'anesthésiste en cas d'intervention chirurgicale | oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> je ne sais pas <input type="checkbox"/> |
| - 5. le responsable de mon cours de gym | oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> je ne sais pas <input type="checkbox"/> |
| - 6. le maître-nageur de la piscine | oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> je ne sais pas <input type="checkbox"/> |
| - 7. le banquier qui gère mon compte | oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> je ne sais pas <input type="checkbox"/> |

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

Vrai ☐ faux ☐ je ne sais pas ☐

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

Vrai ☐ faux ☐ je ne sais pas ☐

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

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

- | | |
|---|---|
| - 1. l'apparition d'une fièvre | oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> je ne sais pas <input type="checkbox"/> |
| - 2. avoir des envies fréquentes d'uriner | oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> je ne sais pas <input type="checkbox"/> |
| - 3. se faire une entorse | oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> je ne sais pas <input type="checkbox"/> |
| - 4. l'apparition d'une toux | oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> je ne sais pas <input type="checkbox"/> |
| - 5. être essoufflé(e) sans raison | oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> je ne sais pas <input type="checkbox"/> |
| - 6. être constipé(e) | oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> je ne sais pas <input type="checkbox"/> |
| - 7. avoir des brûlures en urinant | oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> je ne sais pas <input type="checkbox"/> |
| - 8. grossir de 3 kg | oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> je ne sais pas <input type="checkbox"/> |
| - 9. maigrir de 1 kg | oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> je ne sais pas <input type="checkbox"/> |

Mises en situation

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

Cas n°1

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

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

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

Cas n° 2

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

Laquelle ou lesquelles des affirmations suivantes vous semblent vraies ?

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

Cas n° 3

Christine est partie en vacances avec sa famille cet été. Pendant le séjour, elle s'est bien reposée et son rhumatisme ne la fait plus souffrir. Elle n'a pris que quelques jours ses anti-inflammatoires et finalement elle décide de ne pas continuer sa biothérapie (elle ne fait pas son injection en sous-cutané ou elle annule sa perfusion prévue). A son retour, une de ses amies lui demande : « pourquoi devrais-tu reprendre ta biothérapie puisque tu n'as plus mal ? »

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

| | | Oui | Non | Je ne sais pas |
|---|---|-----|-----|----------------|
| 1 | Je vais reprendre ma biothérapie | | | |
| 2 | Si mon rhumatisme ne m'a pas fait souffrir pendant 3 semaines, c'est qu'il est probablement guéri | | | |

Cas n°4

En octobre, Aline, 53 ans, a entendu que le vaccin contre la grippe était arrivé. Elle est sous biothérapie depuis 6 mois. Elle hésite à aller voir son médecin pour se faire vacciner. Avec laquelle ou lesquelles des affirmations suivantes d'Aline êtes-vous d'accord ?

| | | Oui | Non | Je ne sais pas |
|---|---|-----|-----|----------------|
| 1 | Je vais faire mon vaccin. | | | |
| 2 | Je risque d'avoir une réaction importante au vaccin à cause de la biothérapie | | | |

| | | | | |
|---|---|--|--|--|
| 3 | Le vaccin est contre indiqué à cause de la biothérapie. | | | |
| 4 | Je vais voir mon médecin pour lui en parler. | | | |

Cas n°5

Nicolas est sous biothérapie pour un rhumatisme inflammatoire. Depuis qu'il a le traitement, il peut de nouveau s'occuper de son jardin. Nicolas s'est fait une coupure à l'index droit en replantant un rosier.

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

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

Cas n°6

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

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

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

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

Question 9

Cochez une seule réponse.

Le traitement par biothérapie doit être conservé :

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

Cas n°7

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

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

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

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

MERCI D'AVOIR REPONDU à ce questionnaire.

Annexe 8 : Questionnaire de connaissances méthotrexate

QUESTIONNAIRE D’EVALUATION DES CONNAISSANCES ET DES COMPETENCES D’AUTO-SOINS

Cochez la ou les réponses justes.

La polyarthrite est une maladie :

- Inflammatoire chronique
- Multifactorielle
- Due au processus de vieillissement
- Due à un traumatisme
- Je ne sais pas

1. Les traitements de la crise comme les anti-inflammatoires

- Traitent l'inflammation
- Ralentissent l'évolution de la maladie
- Peuvent entraîner des douleurs à l'estomac
- Peuvent être arrêtés ou modifiés par vous-même
- Je ne sais pas

1. Le paracétamol

- Est un anti-inflammatoire
- Soulage la douleur temporairement
- La dose maximale recommandée chez l'adulte est 4g/24h
- Peut être arrêté ou modifié par vous-même
- Je ne sais pas

1. Les traitements de fond :

- Ralentissent l'évolution de la maladie
- Guérissent la maladie
- Peuvent être arrêtés ou modifiés par vous-même
- Nécessitent une surveillance biologique régulière
- Je ne sais pas

1. Concernant le Méthotrexate :

- Il s'agit d'un traitement de crise
- Il nécessite une surveillance biologique particulière
- La dose peut être modifiée par vous-même en fonction de la douleur
- Si vous êtes une femme et que vous êtes traitée par Méthotrexate, il faut un moyen de contraception
- Je ne sais pas

1. Concernant le Méthotrexate, quand devez-vous avertir votre médecin :

- Fièvre
- Toux
- Infection
- Essoufflement
- Tension élevée

1. Concernant les médicaments pris sans ordonnance (en automédication) :

Ils peuvent entrer en interaction avec des médicaments que vous prenez déjà

Ils devraient être mentionnés à votre médecin

Ils n'entraînent pas d'effets indésirables

Je ne sais pas

Mises en situation (en proposer une au patient en fonction de sa situation)

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

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

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

| | | Oui | Non | Je ne sais pas |
|---|--|-----|-----|----------------|
| 1 | Je vais reprendre mon Méthotrexate. | | | |
| 2 | Si mon rhumatisme ne m'a pas fait souffrir pendant 3 semaines, c'est qu'il est probablement guéri. | | | |
| 3 | Je doublerai la prise de Méthotrexate la prochaine fois que j'ai mal pour compenser. | | | |

Nicole est partie en week-end avec des amies. Elle s'aperçoit, en rentrant chez elle dimanche, qu'elle a oublié de prendre son comprimé de Méthotrexate vendredi.

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

| | | Oui | Non | Je ne sais pas |
|---|---|-----|-----|----------------|
| 1 | Je vais rattraper ma prise aujourd'hui dimanche. | | | |
| 2 | Je ne rattrape pas ma prise, j'attends vendredi prochain pour prendre mon Méthotrexate. | | | |
| 3 | Je ne rattrape pas ma prise, j'attends vendredi prochain et je doublerai ma dose. | | | |

Pierre a une polyarthrite traitée par Méthotrexate. Pendant les vacances de Noël, sa femme et sa fille ont eu de la fièvre à 38,5°. Elles toussent et ont le nez qui coule. Le médecin leur avait donné un traitement. Il a dit qu'elles n'avaient pas besoin d'antibiotiques car c'était un virus. Au bout de trois semaines, à son tour Pierre a de la fièvre, il tousse et il est essoufflé.

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

| | | Oui | Non | Je ne sais pas |
|---|--|-----|-----|----------------|
| 1 | Pierre prend le traitement donné par le médecin à sa femme, car il a été efficace pour elle. | | | |
| 2 | Pierre attend un peu avant de contacter le médecin car sa femme et sa fille ont guéri en quelques jours. | | | |
| 3 | Pierre contacte le médecin pour avoir un rendez-vous, cela pourra être en lien avec le Méthotrexate. | | | |

Louisa a une polyarthrite traitée par Méthotrexate, elle part en vacances en Espagne pour deux semaines.

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

| | | Oui | Non | Je ne sais pas |
|---|---|-----|-----|----------------|
| 1 | Il faut que je prévoie la quantité de traitement nécessaire à la durée du voyage ainsi que le matériel pour le transport (sac isotherme). | | | |
| 2 | Je pars sans traitement, je vais toujours mieux au soleil. | | | |
| 3 | Je demande au médecin de faire une ordonnance en anglais avec la dénomination commune internationale ainsi que le certificat en anglais attestant la maladie. | | | |

Marc est sous Méthotrexate depuis 15 jours. Il vient de recevoir son bilan biologique. Sa CRP est à 2 mg/l, sa VS à 5 mm. Au niveau de l'hémogramme les leucocytes et les plaquettes sont normaux. Pour la fonction hépatique, l'ASAT est à 23 ui/l et l'ALAT est à 21 ui/l. Sa fonction rénale est normale également.

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

| | | Oui | Non | Je ne sais pas |
|---|--|-----|-----|----------------|
| 1 | J'aurai un bilan biologique à faire tous les 15 jours pendant les 3 premiers mois, puis tous les mois. | | | |
| 2 | Mes marqueurs sont normaux, je n'ai plus à faire de bilan biologique. | | | |
| 3 | Je dois respecter cette surveillance biologique, elle permet de vérifier que mon traitement n'est pas toxique. | | | |

Annexe 9 : Questionnaire Brief IPQ-R

Bref Questionnaire de Perception de Maladie

Pour les questions suivantes, veuillez entourer le chiffre correspondant le mieux à votre opinion:

| |
|---|
| <p>Comment votre maladie affecte-t-elle votre vie?</p> <p>0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</p> <p>n'affecte pas du tout Affecte sévèrement ma vie</p> |
| <p>Combien de temps estimez-vous que votre maladie va durer?</p> <p>0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</p> <p>Très peu de temps toujours</p> |
| <p>Comment évaluez-vous votre pouvoir de contrôle sur votre maladie ?</p> <p>0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</p> <p>absolument aucun contrôle Enormément de contrôle</p> |
| <p>Comment pensez-vous que votre traitement puisse vous aider?</p> <p>0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</p> <p>Pas du tout Extrêmement utile</p> |
| <p>Quelle est la fréquence de vos symptômes?</p> <p>0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</p> <p>Pas de symptômes du tout Beaucoup de symptômes sévères</p> |
| <p>Comment êtes-vous concerné par votre maladie ?</p> <p>0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</p> <p>Pas du tout concerné Extrêmement concerné</p> |
| <p>Comment pensez-vous comprendre votre maladie?</p> <p>0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</p> <p>Ne comprends pas du tout Comprends très clairement</p> |
| <p>Comment votre maladie vous affecte-t-elle émotionnellement ? (par exemple : Vous met en colère, vous effraie, vous contrarie ou vous déprime?)</p> <p>0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</p> <p>Pas du tout affecté émotionnellement Extrêmement affecté émotionnellement</p> |
| <p><u>Veuillez énumérer par ordre d'importance les trois raisons qui ont - à votre avis - provoqué votre maladie. Les raisons les plus importantes pour moi:</u></p> <p>1. _____</p> <p>2. _____</p> <p>3. _____</p> |

© All rights reserved. For permission to use the scale please contact: lizbroadbent@clear.net.nz

Annexe 10 : Questionnaire BMQ

Ce questionnaire consiste en un certain nombre d'appréciations personnelles à propos des médicaments que vous prenez. Veuillez s'il vous plaît indiquer votre avis en cochant la case appropriée. Il n'y a ni de bonnes, ni de mauvaises réponses. Vos réponses seront toujours bonnes si vous dites vraiment ce que vous pensez :

| | Pas du tout d'accord | Plutôt pas d'accord | Ni en désaccord ni d'accord | Plutôt d'accord | Tout à fait d'accord |
|---|----------------------|---------------------|-----------------------------|-----------------|----------------------|
| 1. Mes médicaments me permettent de ne pas aller plus mal | | | | | |
| 2. Tout de suite, ma santé dépend de mes médicaments | | | | | |
| 3. Dans l'avenir, ma santé dépend de mes médicaments | | | | | |
| 4. Sans mes médicaments, je serais très malade | | | | | |
| 5. Ma vie serait impossible sans mes médicaments | | | | | |
| 6. Je m'inquiète quelques fois des effets à long terme de mes médicaments | | | | | |
| 7. Mes médicaments sont un mystère pour moi | | | | | |
| 8. Je m'inquiète quelques fois d'être devenu trop dépendant à mes médicaments | | | | | |
| 9. Je m'inquiète d'avoir à prendre des médicaments | | | | | |
| 10. Mes médicaments perturbent ma vie | | | | | |
| 11. Les docteurs utilisent trop de médicaments | | | | | |
| 12. Si les docteurs passaient plus de temps avec les patients, ils prescriraient moins de médicaments | | | | | |
| 13. Les docteurs placent trop de confiance dans les médicaments | | | | | |

| | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|
| 14. Les remèdes naturels sont plus sûrs que les médicaments | | | | | |
| 15. La plupart des médicaments sont addictifs | | | | | |
| 16. Les personnes qui prennent des médicaments devraient arrêter leur traitement de temps en temps | | | | | |
| 17. Les médicaments font plus de mal que de bien | | | | | |
| 18. Tous les médicaments sont des poisons | | | | | |

Annexe 11 : Exemples de fiches thérapeutiques sur les traitements de fond de la PR

RECOMMANDATIONS

Précautions à prendre

Ce médicament est contre-indiqué en cas de grossesse ou allaitement.

Conserver à température ambiante.

En cas de voyage, pensez à emporter votre ordonnance et votre traitement en quantité suffisante.

Eviter de vous exposer directement aux rayons du soleil.

Eviter de consommer de manière excessive des boissons contenant de la caféine ou de la théine (café, boissons renfermant caféine, thé noir) et éviter de consommer de l'alcool.

Tenir hors de la portée des enfants.

GROUPEMENT HOSPITALIER EDOUARD HERRIOT
Place d'Arsonval 69437 Lyon cedex 03 France
Renseignements HCL :
0 825 0 825 69 (0,15 €/mn)

- Ne prenez qu'une fois par semaine votre traitement
- Si vous prenez de l'acide folique, la prise se fait 48H après celle de Méthotrexate
- Informez votre médecin en cas de : fièvre, frissons, toux, essoufflement, douleurs dans le bas du dos ou sur le côté, en cas de brûlures urinaire ou de saignements inhabituels
- Il est important de faire tous les examens biologiques que vous a prescrit votre médecin pour un bon suivi de votre traitement

N'hésitez pas à demander conseil à votre médecin ou votre pharmacien.

Références
ANDAR : Association Nationale de Défense contre l'Arthrite Rhumatoïde
ANDAR - Service Administratif - Le Scribe, Bâtiment A
- 160 avenue de Fès - 34080 MONTPELLIER
Tél. : 0800 001 159
Site : www.polyarthrite-andar.com
AEP : L'Association Française des Polyarthritiques
9 Rue de Nemours 75011 PARIS
Tél. : 01 400 30 200
Site : www.polyarthrite.org
ANSM - site de Lyon321, avenue Jean Jaurès
69007 LYON
Tél. : 04.72.76.65.00
Site : www.ansm.fr

Traitement par Méthotrexate

dans le cadre de la Polyarthrite Rhumatoïde

www.polyarthrite-andar.com

Le bon suivi de votre traitement contribue à l'amélioration ou au maintien de votre état de santé.

imeth® 10 mg cp séc
 imeth® G4 2,5 mg cp
 Méthotrexate Bellon® cp
 Novatrex® 2,5 mg cp
 Métoject® sol inj

Hopital CHU de Lyon
votre santé, notre engagement

RECOMMANDATIONS

Pourquoi prendre le Méthotrexate?

Il vous est prescrit dans le cadre de votre Polyarthrite rhumatoïde. C'est un traitement de fond qui permet de ralentir l'évolution de la maladie et de freiner la destruction des articulations. C'est le traitement de référence de la Polyarthrite Rhumatoïde, il est utilisé depuis 20 ans. Le Méthotrexate est un traitement efficace et souvent bien toléré.

Comment agit-il?

Il lutte contre certaines substances ou cellules impliquées dans le dérèglement des défenses immunitaires et l'inflammation chronique des articulations.

Comment le prendre?

Pour le Méthotrexate par voie orale, les comprimés se prennent en une seule prise avec un verre d'eau, une fois par semaine et à jour fixe (n'hésitez pas à demander à votre médecin ou à votre pharmacien quel jour convient le mieux).
Pour le Méthotrexate injectable, les injections ont lieu une fois par semaine et vous pouvez les réaliser vous-même.

Que faire en cas d'oubli?

Ne jamais doubler les doses.
Si **oubli inférieur à 24h**, prenez la dose prévue.
Si **oubli supérieur à 24h**, sautez la prise hebdomadaire, sans doubler la dose suivante et sans rattraper la prise un autre jour de la semaine.

www.polyarthrite-andar.com

Les effets indésirables?

Le Méthotrexate est souvent bien toléré. Mais il est possible que vous ressentiez des effets indésirables comme les nausées, diarrhées et inflammation dans la bouche.
Il peut y avoir des effets indésirables sur le foie, des problèmes infectieux, pulmonaires ou hématologiques.

Informez votre médecin ou votre pharmacien en cas de : Toux, essoufflement, fièvre, infection, troubles digestifs.

Surdosage

Si vous avez pris plus de Méthotrexate que prévu, les symptômes suivants peuvent apparaître : ecchymoses (bleus) ou saignements inexpliqués, fatigue inhabituelle, fièvre, plaies ou inflammation de la bouche, nausées, vomissements, diarrhées sévères, selles foncées ou sang dans les selles.

Contactez votre médecin ou un service d'urgence (15) en cas de symptômes.

Pourquoi avoir une surveillance biologique?

Votre médecin vous a prescrit différents examens sanguins pour s'assurer du bon fonctionnement de votre organisme (reins et foie) et pour s'assurer que vous pouvez recevoir et continuer ce traitement.

www.polyarthrite-andar.com

Pourquoi prendre de l'acide folique?

5 mg par semaine d'acide folique (ou Spéciafoline®) permet de réduire la fréquence de certains effets indésirables (nausées diarrhées) induits par le Méthotrexate, sans diminuer son efficacité. La prise d'acide folique se fait 48H après celle du méthotrexate.

Modalités de prise des comprimés de Méthotrexate

| Dose par semaine (mg) | Nombre de comprimé(s) par semaine en une prise unique |
|-----------------------|---|
| | |

| Lu | Ma | Me | Je | Ve | Sa | Di |
|----|----|----|----|----|----|----|
| | | | | | | |

Il ne faut pas prendre ces comprimés tous les jours.
Ce médicament doit être pris uniquement 1 jour par semaine.

Bien connaître HUMIRA® pour mieux vivre son traitement

Les points clés à retenir :

- 1 Signalez à votre médecin toute fièvre supérieure à 38°C ou tout autre signe d'infection (rhume, infection urinaire, boutons sur la peau, perte de poids). Vos défenses immunitaires étant affaiblies, une infection doit être rapidement traitée pour éviter toute complication.
- 2 Informez votre médecin en cas d'intervention chirurgicale ou dentaire afin d'éviter la survenue de complications infectieuses.
- 3 N'arrêtez pas brutalement votre traitement par cortisone et ne diminuez pas de vous-même les doses de vos autres traitements « de fond » prescrits par votre médecin contre la polyarthrite rhumatoïde (PR), comme le méthotrexate.
- 4 Humira® est un traitement indiqué contre la PR, y compris chez les personnes ayant déjà reçu d'autres traitements (méthotrexate, autres biothérapies).
- 5 Informez votre médecin que vous êtes traité(e) par Humira® avant de commencer un nouveau traitement afin de s'assurer de leur compatibilité.
- 6 Prenez immédiatement contact avec votre médecin en cas d'effets indésirables inhabituels comme une gêne respiratoire ou des signes d'allergie de la peau (boutons, urticaire).
- 7 Conservez le médicament au réfrigérateur entre +2°C et +8°C hors de portée des enfants.

Qu'est-ce que Humira® ?

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

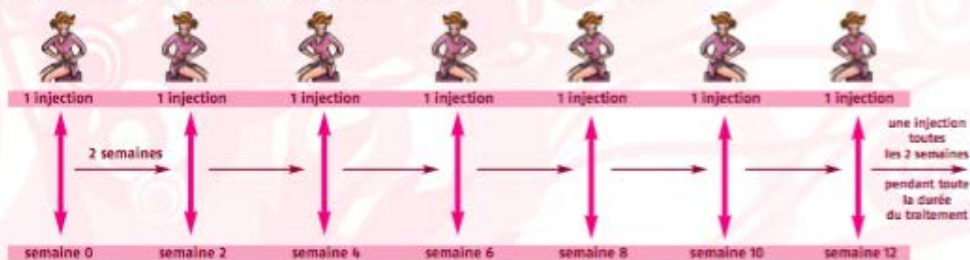
Comment agit Humira® ?

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

Humira® en pratique :

Le médicament se présente sous la forme d'un liquide contenu dans une seringue (Humira®) ou un « stylo d'injection » pré rempli (Humira® Stylo®). L'aiguille fine permet d'injecter Humira® dans un pli de peau (on parle d'injection sous-cutanée). Les injections ont lieu en général toutes les deux semaines, et vous pourrez choisir de les réaliser vous-même, le jour qui vous convient le mieux. La poursuite du traitement doit être évaluée par votre médecin après 10 à 12 semaines, c'est-à-dire après 6 à 7 injections.

Rythme des injections sur 3 mois (pratique d'usage*)



*Le médecin peut être amené à modifier la dose, cependant la posologie validée par l'Autorisation de Mise sur le Marché est d'une injection de 40mg toutes les deux semaines.

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

Pour plus d'information sur Humira® : Consultez la fiche pratique consacrée aux anti-TNF- α du Club des Rhumatismes et Inflammations sur le site : www.cir-net.com

CARTE DE TRAITEMENT

À MONTRER AUX PROFESSIONNELS DE SANTÉ

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

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

N° Vert 0 800 001 159

Pour vous procurer d'autres fiches appelez le



ANDAR
210, avenue du Maine - 75014 Paris
andar@polyarthrite-andar.com
On site venant de l'étranger : www.polyarthrite-andar.org
Un forum de discussion : www.pardonsdelaqr.fr

Bien connaître HUMIRA®
pour mieux vivre son traitement

Bien connaître HUMIRA®
pour mieux vivre son traitement

Bien connaître HUMIRA®
pour mieux vivre son traitement

Bien connaître HUMIRA® pour mieux vivre son traitement

Bien connaître HUMIRA® pour mieux vivre son traitement

Bien connaître HUMIRA® pour mieux vivre son traitement

ANDAR

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



Pour vous procurer d'autres fiches appelez le

N° Vert 0 800 001 159

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

Réponses aux questions les plus fréquentes

Comment m'organiser si je dois subir une opération ?

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

Puis-je me faire soigner les dents ?

Le traitement habituel d'une carie ou d'un détartrage ne demandant pas de précaution particulière et restent possibles pendant votre traitement par Humira®. Pour les opérations dentaires à risque infectieux (pose d'implant, extraction, abcs...), il est recommandé d'arrêter Humira® 4 semaines avant l'intervention. Dans tous les cas de figure, votre médecin peut vous prescrire un traitement préventif par antibiotiques.

Puis-je me faire vacciner ?

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

Comment apprendre à réaliser soi-même l'injection ?

L'injection est facile, elle nécessite une simple désinfection de la peau sur la zone d'injection. Humira® se présente sous la forme d'une seringue ou d'un « stylo d'injection » pré rempli. Pensez à sortir le médicament du réfrigérateur un quart d'heure avant l'injection pour le ramener à température ambiante. Les premières injections peuvent être réalisées par votre médecin ou par une infirmière. Il existe également des documents pour vous expliquer les différentes étapes de l'injection qui vous guideront si vous choisissez de la réaliser vous-même.

Qui peut renouveler mon ordonnance ?

Votre première prescription de médicament a été faite par un médecin à l'hôpital. Par la suite, vous pouvez renouveler votre ordonnance auprès de votre rhumatologue habituel et chercher votre traitement en pharmacie. Cependant, vous devrez revoir un médecin en consultation hospitalière tous les 12 mois pour le renouvellement obligatoire de l'ordonnance d'exception.

Puis-je m'exposer au soleil ?

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

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

L'efficacité du traitement peut prendre plusieurs semaines avant de se manifester, le maximum est attendu, en fonction des personnes, autour de la douzième semaine de traitement. Dans l'attente des premiers effets bénéfiques, maintenez le lien avec votre médecin. Il peut vous prescrire un traitement anti-douleur adapté en attendant l'effet maximum du traitement.

Que dois-je faire si j'ai oublié de prendre Humira® ?

Ne vous inquiétez pas. Si vous avez oublié depuis moins de sept jours, faites votre injection. Si vous avez plus de sept jours de retard, ne faites pas l'injection. Ensuite reprenez le rythme aux dates prévues initialement. En cas de doute, demandez conseil à votre rhumatologue ou à votre pharmacien.

Pourra-t-on un jour arrêter le traitement ?

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

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

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

Grossesse et allaitement

Comme pour beaucoup d'autres médicaments, par mesure de prudence, il est déconseillé, surtout pour les femmes, d'avoir un enfant pendant le traitement. Utilisez des moyens contraceptifs efficaces pendant la durée du traitement. Si vous désirez avoir un enfant, parlez-en à votre médecin. Un délai de 5 mois après la dernière injection doit être respecté avant d'arrêter toute contraception. D'autre part, certains médicaments prescrits contre la PR, comme le méthotrexate ou les anti-inflammatoires, ne sont pas toujours compatibles avec une grossesse. Par prudence le traitement sera suspendu pendant le temps de l'allaitement.

Mon apparence physique va-t-elle changer ?

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

Puis-je consommer de l'alcool ?

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

Puis-je voyager pendant mon traitement ?

Vous pouvez voyager y compris à l'étranger. Pensez à prendre avec vous vos ordonnances (si possibles traduites en anglais), une quantité suffisante de médicaments, ainsi qu'une trousse de secours contenant de quoi désinfecter d'éventuelles blessures. Il est formellement contre-indiqué de se faire vacciner contre la fièvre jaune, obligatoire pour se rendre dans certains pays, ce qui peut limiter les destinations de voyage. Renseignez-vous auprès de votre médecin au minimum 3 à 4 mois avant votre départ pour avoir le temps de programmer les vaccinations. Enfin, pensez à renforcer les règles d'hygiène dans les pays peu développés (lavez les aliments crus, se laver les mains, préférer l'eau en bouteille...) pour diminuer les risques d'infection. Si vous voyagez en avion, demandez l'autorisation de conserver avec vous, en cabine, le médicament contenu dans un sac isotherme et qui sera remis à l'hôtesse. D'une manière générale, il est recommandé de maintenir le médicament à une température entre +2°C et +8°C lors de vos déplacements.

Est-ce que je peux conduire pendant mon traitement ?

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

Vais-je être malade ?

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

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



Annexe 12 : Bilan médicamenteux de sortie

ETUDE REMEDIA

Apport d'une collaboration pluriprofessionnelle entre la ville et l'hôpital pour améliorer l'adhésion médicamenteuse des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (REMEDIA : RhEumatoid arthritis MEDication Adherence).

BILAN MEDICAMENTEUX DE SORTIE

Ce document n'est pas une prescription mais vise à optimiser la prise en charge médicamenteuse du patient, en fournissant aux professionnels de santé en ville les informations nécessaires relatives aux médicaments, à la sortie d'hospitalisation

| | | | |
|------------------------------|--|------------------------------|---------|
| Etablissement/centre : | | | |
| Identification du patient : | | | |
| Date de naissance : | Age : | Sexe : | Poids : |
| Date d'admission : | Date de sortie : | Durée de l'hospitalisation : | |
| Motif de l'hospitalisation : | Antécédents médicaux : - - - - - Allergies médicamenteuses : - - | | |

| Médicaments avant l'hospitalisation | | | Médicaments à la sortie d'hospitalisation | | |
|---------------------------------------|-----------|--------|---|-----------|--------------|
| Nom – Dosage – Voie administration | Posologie | Statut | Nom – Dosage – Voie administration | Posologie | Commentaires |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |





Remarques :

Validé par : Nom du médecin – signature :
 Nom du pharmacien – signature :

☎ Coordonnées pharmacien hospitalier :

Annexe 13 : Plan de prise personnalisé

PLAN DE PRISE DU TRAITEMENT (ceci n'est pas une ordonnance)

| MEDICAMENTS  | QUE FAIT MON TRAITEMENT ? | MATIN ...h....  | MIDI ...h....  | SOIR ...h....  |
|--|--|--|--|--|
| Méthotrexate 2,5 mg | A renseigner avec le patient Reformuler avec ses mots | Insérer photo du médicament Préciser les conditions de prise (à jeun/ avec l'alimentation...) | Insérer photo du médicament Préciser les conditions de prise (à jeun/ pendant le repas) | Insérer photo du médicament Préciser les conditions de prise (pendant le repas/ juste avant de se coucher...) |
| Prednisone 5 mg | | | | |
| Rituximab 1000 mg | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

NOM : PRENOM DATE / /

Annexe 14 : Questionnaire de Morisky (MMAS- 8)

QUESTIONNAIRE D’EVALUATION

DE L’ADHESION AU TRAITEMENT

MMAS - 8

| Question | Réponse |
|---|---|
| 1. Est-ce qu’il vous arrive parfois d’oublier de prendre vos médicaments ? | Oui/Non |
| 2. Durant les 2 dernières semaines, y a-t-il eu des jours où vous n’avez pas pris votre traitement ? | Oui/Non |
| 3. Si vous vous sentez moins bien lorsque vous prenez votre traitement, est-ce qu’il vous arrive de l’arrêter ou de le diminuer sans en parler à votre médecin? | Oui/Non |
| 4. Quand vous voyagez ou que vous n’êtes pas chez vous, est-ce que vous oubliez parfois de prendre vos médicaments avec vous ? | Oui/Non |
| 5. Est-ce que vous avez pris vos médicaments hier ? | Oui/Non |
| 6. Quand vous vous sentez mieux, vous arrive-t-il parfois d’arrêter de prendre votre traitement ? | Oui/Non |
| 7. Prendre des médicaments régulièrement peut être perçu comme contraignant: Est-ce que vous en avez parfois assez de devoir prendre des médicaments ? | Oui/Non |
| 8. Vous arrive-t-il de ne pas prendre vos médicaments parce que certains jours votre mémoire vous fait défaut ? | Jamais Rarement Souvent Toujours |

Annexe 15 : Questionnaire SATMED-Q

QUESTIONNAIRE DE SATISFACTION SUR LE TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX (Questionnaire SATMED-Q®)

Nous souhaiterions connaître votre **degré de satisfaction quant au traitement médicamenteux** que vous prenez actuellement.

Pour chaque question, **cochez** le numéro qui reflète le mieux votre opinion, sachant qu'il n'y a pas de bonnes ou mauvaises réponses. Si vous hésitez concernant l'une des réponses, sélectionnez celle qui vous semble la mieux adaptée à votre cas.

- Avez-vous ressenti un quelconque **effet indésirable** lié au traitement médicamenteux ?

① Non, aucun

② Oui, au moins un

- Les questions suivantes portent sur les **effets indésirables** liés au traitement médicamenteux :

| | Non, pas du tout | Un peu | Modérément | Assez | Oui, beaucoup |
|--|---------------------|--------|------------|-------|------------------|
| 1. Les effets indésirables du traitement ont un impact sur mes capacités physiques | ① | ② | ③ | ④ | ⑤ |
| 2. Les effets indésirables du traitement ont un impact sur mes activités de loisir et de temps libre | ① | ② | ③ | ④ | ⑤ |
| 3. Les effets indésirables du traitement ont un impact sur mes tâches quotidiennes | ① | ② | ③ | ④ | ⑤ |

- Les questions suivantes portent sur l'**efficacité du traitement médicamenteux**, c'est-à-dire sa capacité à traiter votre maladie et à soulager vos symptômes :

| | Non, pas du tout | Un peu | Modérément | Assez | Oui, beaucoup |
|--|---------------------|--------|------------|-------|------------------|
| 4. Le traitement que je prends actuellement soulage mes symptômes | ① | ② | ③ | ④ | ⑤ |
| 5. Le médicament commence à faire effet après une durée que j'estime satisfaisante | ① | ② | ③ | ④ | ⑤ |
| 6. Je me sens mieux maintenant qu'avant de commencer le traitement | ① | ② | ③ | ④ | ⑤ |

- Les questions suivantes portent sur les **aspects pratiques du traitement médicamenteux** et sur sa facilité d'administration :

| | Non, pas du tout | Un peu | Modérément | Assez | Oui, beaucoup |
|---|---------------------|--------|------------|-------|------------------|
| 7. Mon traitement est pratique à prendre | ① | ② | ③ | ④ | ⑤ |
| 8. Mon médicament est facile à prendre/utiliser sous sa forme actuelle (goût, taille, etc.) | ① | ② | ③ | ④ | ⑤ |
| 9. Les horaires de prise sont pratiques | ① | ② | ③ | ④ | ⑤ |

- Les questions suivantes portent sur les **effets du traitement médicamenteux** sur votre quotidien :

| | Non, pas du tout | Un peu | Modérément | Assez | Oui, beaucoup |
|---|---------------------|-----------|------------|-------|------------------|
| 10. Le traitement que je prends actuellement facilite mes activités de loisir et de temps libre | ① | ② | ③ | ④ | ⑤ |
| 11. Mon traitement facilite ma toilette | ① | ② | ③ | ④ | ⑤ |
| 12. Mon traitement facilite mes tâches quotidiennes | ① | ② | ③ | ④ | ⑤ |

- Les questions suivantes concernent le **suivi médical** de votre maladie :

| | Non, pas du tout | Un peu | Modérément | Assez | Oui, beaucoup |
|---|---------------------|-----------|------------|-------|------------------|
| 13. Mon médecin (ou autre professionnel de santé) m'a fourni des informations détaillées sur ma maladie | ① | ② | ③ | ④ | ⑤ |
| 14. Mon médecin (ou autre professionnel de santé) m'a expliqué comment traiter correctement ma maladie | ① | ② | ③ | ④ | ⑤ |

- Pour finir, voici quelques questions concernant votre **opinion générale** sur ce traitement médicamenteux et sur votre état de santé :

| | Non, pas du tout | Un peu | Modérément | Assez | Oui, beaucoup |
|---|---------------------|-----------|------------|-------|------------------|
| 15. J'ai l'intention de poursuivre ce traitement | ① | ② | ③ | ④ | ⑤ |
| 16. Je me sens bien avec ce traitement | ① | ② | ③ | ④ | ⑤ |
| 17. Je suis globalement satisfait(e) de ce traitement | ① | ② | ③ | ④ | ⑤ |

Nous vous remercions de votre collaboration

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et mes condisciples :

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

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

YAILIAN Anne-Laure

Améliorer l'adhésion médicamenteuse dans la polyarthrite rhumatoïde : élaboration d'un projet pluriprofessionnel hôpital-ville avec implication du pharmacien d'officine

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2017, 178 p.

RESUME

Chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, l'adhésion médicamenteuse est insuffisante, compromettant l'efficacité thérapeutique et augmentant les dépenses de santé. Dans d'autres pathologies chroniques, une collaboration médico-pharmaceutique et des soins pharmaceutiques structurés ont montré un impact clinique positif. Les interventions initiées à l'hôpital, poursuivies en ville et maintenues dans la durée ont plus d'impact que des démarches isolées et sur le court terme. A l'étranger, des études rapportent l'impact positif de l'accompagnement par le pharmacien de ville, en collaboration avec d'autres professionnels de santé, sur l'adhésion médicamenteuse des patients. Concernant la polyarthrite rhumatoïde, la revue de la littérature montre que les interventions visant à optimiser l'adhésion médicamenteuse présentent des résultats modérés. Néanmoins, la poursuite de l'évaluation de nouveaux modèles d'interventions est encouragée.

L'objectif de ce travail était double. Dans un premier temps, il s'agissait d'évaluer les perceptions et le ressenti des pharmaciens de ville sur l'intérêt et la faisabilité d'entretiens pharmaceutiques d'accompagnement de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Dans un second temps, il s'agissait d'élaborer un protocole proposant une intervention pluriprofessionnelle pour améliorer l'adhésion médicamenteuse dans la polyarthrite rhumatoïde.

Une analyse qualitative par entretiens semi-dirigés auprès de 15 pharmaciens de ville a permis de souligner des difficultés de recrutement des patients pour les entretiens actuellement possibles à l'officine (Anti-Vitamine K et asthme essentiellement), la complexité de l'organisation et du financement, une faiblesse du lien ville-hôpital mais une motivation des pharmaciens pour élargir le dispositif à d'autres pathologies. Concernant des entretiens destinés à des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, les pharmaciens les verraient sous forme d'entretiens structurés préférentiellement à l'officine, en lien voir « prescrits » par les médecins pour un partage d'information optimal. Une formation préalable adaptée à leurs attentes ainsi qu'un financement de ces entretiens devaient être envisagés pour motiver les pharmaciens à cette activité. Enfin, l'importance d'une évaluation rigoureuse du dispositif d'entretiens a été avancée.

En prenant en compte ces éléments, nous avons élaboré le protocole d'une étude multicentrique et randomisée visant à évaluer l'impact d'une intervention pluriprofessionnelle, initiée à l'hôpital et poursuivie en ville, reposant sur des soins pharmaceutiques structurés (conciliation médicamenteuse, analyse de prescriptions, entretiens d'informations à l'hôpital et en ville sur les traitements de la polyarthrite rhumatoïde). Le critère de jugement principal serait l'adhésion médicamenteuse des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Cette intervention pourrait entraîner une diminution de l'iatrogénie médicamenteuse et des recours aux soins par une meilleure adhésion médicamenteuse des patients.

MOTS CLES

Polyarthrite rhumatoïde
Adhésion médicamenteuse
Pluriprofessionnalité
Continuité des soins ville-hôpital
Soins pharmaceutiques

JURY

Mme BOULIEU Roselyne, Pharmacien, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier
Mme JANOLY-DUMENIL Audrey, Pharmacien, Maître de Conférence - Praticien Hospitalier
Mme BLOCH Vanessa, Pharmacien, Maître de Conférence - Praticien Hospitalier
Mme ESTUBLIER Charline, Rhumatologue, Praticien Hospitalier
M. ROZAIRE Olivier, Docteur en pharmacie

DATE DE SOUTENANCE

Mardi 19 décembre 2017

ADRESSE DE L'AUTEUR

22, rue pasteur - 69007 LYON