



Thèse

2019

Open Access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

---

Études en adhésion thérapeutique : avancements dans la collaboration  
interprofessionnelle et dans les domaines cliniques de l'anticoagulation, de  
l'insuffisance rénale chronique et du diabète

---

Celio, Jennifer

**How to cite**

CELIO, Jennifer. Études en adhésion thérapeutique : avancements dans la collaboration interprofessionnelle et dans les domaines cliniques de l'anticoagulation, de l'insuffisance rénale chronique et du diabète. Doctoral Thesis, 2019. doi: 10.13097/archive-ouverte/unige:120060

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:120060>

Publication DOI: [10.13097/archive-ouverte/unige:120060](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:120060)

UNIVERSITE DE GENEVE  
Section des sciences pharmaceutiques  
Unité de pharmacie communautaire

FACULTE DES SCIENCES  
Professeur Olivier Bugnon  
Professeure Marie-Paule Schneider  
Voirol

---

**Études en adhésion thérapeutique : avancements dans la  
collaboration interprofessionnelle et dans les domaines  
cliniques de l'anticoagulation, de l'insuffisance rénale  
chronique et du diabète.**

THÈSE

présentée à la Faculté des sciences de l'Université de Genève  
pour obtenir le grade de Docteur ès sciences, mention sciences pharmaceutiques

par Jennifer Celio  
de Quinto (TI)

Thèse N° : 5340

LAUSANNE

Centre d'Impression et de Reprographie du CHUV

2019



**UNIVERSITÉ  
DE GENÈVE**  
FACULTÉ DES SCIENCES

DOCTORAT ÈS SCIENCES,  
MENTION SCIENCES PHARMACEUTIQUES

**Thèse de Madame Jennifer CELIO**

intitulée :

**«Etudes en adhésion thérapeutique: avancements dans la  
collaboration interprofessionnelle et dans les domaines  
cliniques de l'anticoagulation, de l'insuffisance rénale  
chronique et du diabète»**

La Faculté des sciences, sur le préavis de Monsieur O. BUGNON, professeur associé et directeur de thèse (Section des sciences pharmaceutiques, Ecole de pharmacie Genève-Lausanne, Suisse), Madame M. P. SCHNEIDER VOIROL, professeure titulaire et codirectrice de thèse (Section des sciences pharmaceutiques, Ecole de pharmacie Genève-Lausanne, Suisse), Monsieur P. BONNABRY, professeur associé (Section des sciences pharmaceutiques, Ecole de pharmacie Genève-Lausanne, Suisse), Monsieur M. PRUIJM, docteur (Direction de néphrologie - CHUV - Centre hospitalier universitaire vaudois, Lausanne, Suisse), Madame A. ZANCHI, docteure (Département d'endocrinologie et métabolisme - Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV), Lausanne, Suisse), Madame A. DIMA, docteure (Health Services and Performance Research, Université Claude Bernard, Lyon 1, France), Madame S. LAUZIER, professeure (Centre de recherche du Centre hospitalier universitaire de Québec, Université de Laval, Hôpital du Saint-Sacrement, Québec QC, Canada), autorise l'impression de la présente thèse, sans exprimer d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 8 mai 2019

Thèse - 5340 -



Le Doyen

N.B. - La thèse doit porter la déclaration précédente et remplir les conditions énumérées dans les "Informations relatives aux thèses de doctorat à l'Université de Genève".

# Remerciements

---

« Une personne optimiste ne refuse pas de voir le côté négatif des choses ; elle refuse de s'attarder dessus » - A. Lockahrt

« La créativité, c'est l'intelligence qui s'amuse » - A. Einstein

Le chemin qui m'a conduit à la réalisation de ce travail de thèse n'a pas toujours été facile, mais l'optimisme et la créativité ont rendu possible l'impossible. Plusieurs personnes m'ont accompagnée et soutenue pendant ces années et je les remercie.

Tout d'abord, merci à tou-te-s les patient-e-s qui ont participé à mes études. Merci pour votre gentillesse et pour votre disponibilité.

Je remercie mon directeur de thèse, le Professeur Olivier Bugnon, qui m'a donné la possibilité d'évoluer dans un cadre très stimulant, tel que le Centre de Pharmacie Communautaire d'Unisanté. Son optimisme et sa volonté de faire avancer les choses m'ont toujours inspirée.

Ce travail de thèse n'aurait jamais été possible sans la Professeure Marie Paule Schneider Voirol, co-directrice de thèse. Merci, Marie, de m'avoir ouvert un monde, celui de l'adhésion thérapeutique. Merci de m'avoir présenté des personnes extraordinaires et de m'avoir donné les moyens de réussir ce travail de thèse. Merci aussi pour l'attention portée à la relecture de ce manuscrit.

Je tiens à remercier les membres de mon jury de thèse : le Professeur Pascal Bonnabry, la Professeure Sophie Lauzier, la Dre Alexandra Dima, la Dre Anne Zanchi, le Dr. Menno Pruijm, la Professeure Marie-Paule Schneider Voirol et le Professeur Olivier Bugnon. Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse et d'avoir partagé votre expertise.

Un énorme merci à la Dre Isabella Locatelli et au Dr. Pierluigi Ballabeni de m'avoir aidé avec les statistiques de cette thèse, d'avoir répondu à mes multiples questions (toujours avec le sourire) et de m'avoir accompagnée et soutenue tout au long de ce travail de recherche.

Merci aux civilistes et aux étudiant-e-s qui ont participé à la réalisation de ce travail.

Merci à l'équipe DISCGO, pour notre recrutement conjoint pour les études DISCGO et PANDIA IRIS.

Je remercie de tout mon cœur l'équipe de la Pharmacie d'Unisanté. Vous n'êtes pas simplement des collègues mais aussi des ami-e-s. Merci en particulier aux assistantes de la consultation d'adhésion (Deborah Quinodoz, Ljiljana Schlaefli, Séverine Gorgerat, Stefania Magno) pour leur soutien et leur excellent travail pendant ces années.

Merci au groupe recherche avec qui j'ai partagé plein de bons moments.

Je tiens à remercier Aurélie Rotzinger qui m'a montré le chemin et qui m'a toujours donné des conseils précieux. Je remercie de tout mon cœur Aline Bourdin, Anne Niquille Charrière, Anne-Sophie Gashi-Favre, Chantal Arn, Clémence Perraudin, Laure Nicolet, Noura Bawab, Séverine Gorgerat et Sophie Du Pasquier pour leur amitié et pour m'avoir écoutée et soutenue durant ces années. Merci en particulier à Aline Bourdin, « ma jumelle de thèse », pour avoir parcouru ce chemin ensemble.

Merci à Dina et à Monia pour leur amitié si précieuse. Merci à mes ami-e-s et, en particulier, à Anduena, Anupa, Daisy, Eva, Ilaria, Lucia, Marta, Nicole, Sabrina, Sara, Vera et Vittoria. Merci à Ottavia d'avoir passé toutes ces soirées à parler de nos thèses et de m'avoir donné le courage d'avancer. Merci à Paolo, voisin et ami, de m'avoir « prêté » son appartement pour travailler et d'avoir relu attentivement ce manuscrit. Merci également à Bice pour avoir réalisé les illustrations de cette thèse.

Merci à ma belle-famille et à ma cousine Elena pour m'avoir aidée avec la garde de mon petit Ruben, surtout quand il était malade.

Merci à ma famille (Mamma, Papi, Lollo, Annina, Ale, Stefano, Sara, Elena, Lisa). Merci à mes parents, Francesca et Moreno, de m'avoir accompagnée dans chaque étape de ma vie. Merci à vous d'avoir lu chaque chapitre de ce travail, même si le thème ne vous passionnait que moyennement. Merci à mon frère Lorenzo et à Annina, merci de rendre chaque moment si amusant et d'être si présents pour Ruben.

Merci à Loris, pour tout. T'es une personne et un père magnifique. Je n'aurais jamais pu concilier ma vie de maman et ma vie professionnelle sans toi. Merci d'avoir tout géré, surtout dans les moments les plus compliqués. Tu m'as donné la sérénité dont j'ai toujours rêvée. Et merci à mon petit Ruben, une bombe d'énergie. Tu as seulement 18 mois mais tu es déjà tellement incroyable. Il n'y a rien de plus beau de te voir sourire. Merci de m'avoir choisi comme maman.

# Communications scientifiques

---

## Livres ou chapitres de livres

- M.P. SCHNEIDER, **J. CELIO**, Y. VAN CAMP, M. CAVASSINI. Interventions to improve adherence to drug treatment. In: Drug Utilization Research: Methods and Applications. M. ELSEVIERS, B. WETTERMARK, A.B. ALMARSDOTTIR et al., Ed. Wiley-Blackwell. 2016.

## Publications « peer-reviewed »

- **J. CELIO**, F. NINANE, O. BUGNON, M. P. SCHNEIDER. Pharmacist-nurse collaborations in medication adherence-enhancing interventions: A review. Patient Education and Counseling. 2018
- M. LELUBRE, S. KAMAL, N. GENRE, **J. CELIO**, S. GORGERAT, D. HUGENTOBLER HAMPAL, A. BOURDIN, J. BERGER, O. BUGNON, M. P. SCHNEIDER. Interdisciplinary Medication Adherence Program: The Example of a University Community Pharmacy in Switzerland. BioMed Research International. 2015.
- M. P. SCHNEIDER, C. PERRAUDIN, **J. CELIO**, O. BUGNON. Comment réduire le gaspillage des médicaments? Revue Reiso. 2014.
- A. LEHMANN, P. ASLANI, R. AHMED, **J. CELIO**, A. GAUCHET, P. BEDOUCH, et al. Assessing medication adherence: options to consider. International Journal of clinical pharmacy. 2013.

## Publications de revues professionnelles

- **J. CELIO**, R. GAUTHIER, A. ALATRI, J. BERGER. Les interactions médicamenteuses avec l'acénocoumarol. PharmaJournal. 2018

## Communications orales

- **J. CELIO** & A. ALATRI, I. LOCATELLI, M. SALVI, O. BUGNON, M.P. SCHNEIDER & L. MAZZOLAI. Patient adherence to rivaroxaban in deep vein thrombosis, a cohort study (RIVA) – quantitative results. 22<sup>th</sup> Annual meeting European Society for Patient

Adherence, COMpliance, and Persistence (ESPACOMP), Dublin, Irlande, Nov 29-Déc 1, 2018.

- **J. CELIO**, S. MAEDER, G. HALABI, P. BALLABENI, O. BUGNON, M. PRUIJM, MP. SCHNEIDER. Chronic dialysis, medication adherence, beliefs about medicines and migration background (DIANA STUDY). 20<sup>th</sup> Annual meeting European Society for Patient Adherence, COMpliance, and Persistence (ESPACOMP), Lisbonne, Portugal, Nov 17-19, 2016.
- **J. CELIO**, S. MAEDER, G. HALABI, P. BALLABENI, O. BUGNON, M. PRUIJM, MP. SCHNEIDER. Chronic dialysis, medication adherence, beliefs about medicines and migration background (DIANA STUDY). 2<sup>nd</sup> national symposium clinical pharmacy, Bâle, Suisse, Sept 14, 2016.
- **J. CELIO**, F. NINANE, O. BUGNON, M.-P. SCHNEIDER. Interdisciplinary collaboration pharmacists-nurses and medication adherence programs: a review. 18<sup>th</sup> Annual meeting European Society for Patient Adherence, COMpliance, and Persistence (ESPACOMP), Lausanne, Suisse, Nov 20-22, 2014.

## Posters

- **J. CELIO**, P. BALLABENI, S. MAEDER, N. SAIDI, G. HALABI, O. BUGNON, M. PRUIJM & MP. SCHNEIDER. Chronic dialysis, medication adherence, beliefs about medicines and migration background (DIANA STUDY): medication possession ratio results. 22<sup>th</sup> Annual meeting European Society for Patient Adherence, COMpliance, and Persistence (ESPACOMP), Dublin, Irlande, Nov 29-Déc 1, 2018.
- **J. CELIO**, D. DUARTE VAQUINHAS NOBRE, F. LAMINE, M. PRUIJM, G. WUERZNER, C. CLAIR, M. BURNIER, O. BUGNON, A. ZANCHI, MP. SCHNEIDER. Patients with diabetes and chronic kidney disease: an interdisciplinary program to support medication adherence (PANDIA IRIS STUDY). Swiss Society of General Internal Medicine (SSMIG). Lausanne, Suisse, Mai 3-5, 2017.
- **J. CELIO**, S. MAEDER, G. HALABI, P. BALLABENI, O. BUGNON, M. PRUIJM, MP. SCHNEIDER. Chronic dialysis, medication adherence, beliefs about medicines and migration background (DIANA STUDY). 2<sup>nd</sup> national symposium clinical pharmacy, Bâle, Suisse, Sept 14, 2016.
- **J. CELIO**, D. DUARTE VAQUINHAS NOBRE, F. LAMINE, M. PRUIJM, G. WUERZNER, C. CLAIR, M. BURNIER, O. BUGNON, A. ZANCHI, MP. SCHNEIDER.

Patients with diabetes and chronic kidney disease: an interdisciplinary program to support medication adherence (PANDIA IRIS STUDY). Forum Managed Care, Bern, Suisse. Juin 15, 2016.

- **J. CELIO**, S. MAEDER, G. HALABI, P. BALLABENI, O. BUGNON, M. PRUIJM, MP. SCHNEIDER. Chronic dialysis, medication adherence and beliefs about medicines: a comparison between patients born in Switzerland and migrant patients (diana qualitative study). European society of clinical pharmacy (ESCP) workshop. Bâle, Suisse, Juin 10-11, 2016.
- **J. CELIO**, S. MAEDER, G. HALABI, P. BALLABENI, O. BUGNON, M. PRUIJM & M. P. SCHNEIDER. Chronic dialysis, medication adherence and beliefs about medicines: a comparison between patients born in Switzerland and migrant patients (Diana study). 47<sup>th</sup> Annual Meeting of the Swiss Society of Nephrology. Bâle, Suisse, Déc. 3-4, 2015.
- **J. CELIO**, S. MAEDER, G. HALABI, P. BALLABENI, O. BUGNON, M. PRUIJM & M. P. SCHNEIDER. Chronic dialysis, medication adherence and beliefs about medicines: a comparison between patients born in Switzerland and migrant patients (Diana study). 19<sup>th</sup> Annual meeting European Society for Patient Adherence, COMPLIANCE, and Persistence (ESPACOMP). Prague, République Tchèque, Nov. 12-14, 2015.
- **J.CELIO**, F. NINANE, O. BUGNON, M.-P. SCHNEIDER. Interdisciplinary or multidisciplinary collaboration pharmacists-nurses and medication adherence programs: a review. 1<sup>ère</sup> rencontre nationale des sciences pharmaceutiques cliniques. Lausanne, Suisse, Sept. 1, 2015.
- **J.CELIO**, F. NINANE, O. BUGNON, M.-P. SCHNEIDER. Interdisciplinary or multidisciplinary collaboration pharmacists-nurses and medication adherence programs: a review. Pharmaceutical Care Network Europe (PCNE). Mechelen, Belgique, Fév. 4-6, 2015.

### **Formation continue et conférences ouvertes au public**

- **J.CELIO**, O. BUGNON, C. BERGER, S. JOTTERAND, C. BIENVENU. L'interprofessionnalité, au-delà du concept théorique. Faire le premier pas vers l'autre, Formation continue pour pharmaciens. Pharmacie on top 2016. Montreux, Suisse, Avril 21, 2016.
- **J.CELIO**, O. BUGNON, C. BERGER, S. JOTTERAND, C. BIENVENU. L'interprofessionnalité, au-delà du concept théorique. Faire le premier pas vers l'autre,

Formation continue pour pharmaciens. Pharmacie on top 2016. Lausanne, Suisse, Mai 2, 2016.

- **J.CELIO**, O. BUGNON, C. BERGER, D. BARDELLI, L. FERRARI, C. BIENVENU. L'interprofessionnalité, au-delà du concept théorique. Faire le premier pas vers l'autre, Formation continue pour pharmaciens. Pharmacie on top 2016. Lugano, Suisse, Mai 23, 2016.

### **Intervention radio**

- M.P. SCHNEIDER, **J. CELIO**. RTS, CQFD, Gros plan sur l'adhésion thérapeutique. Sept. 13, 2016. <http://www.rts.ch/audio/la-1ere/programmes/cqfd/7977027-gros-plan-sur-l-adhesion-therapeutique-13-09-2016.html>

# Préambule

---

## Langage épïcène

Ce travail de thèse a été écrit en utilisant un langage épïcène, comme recommandé par l'Université de Genève.

<https://www.unige.ch/rectorat/egalite/ancrage/epicene/>

Bureau de l'égalité entre les femmes et les hommes (Canton de Vaud) :

[https://www.vd.ch/fileadmin/user\\_upload/themes/etat\\_droit/democratie/egalite\\_femmes\\_hommes/Publications/L\\_egalite\\_s\\_écrit\\_aout\\_2008.pdf](https://www.vd.ch/fileadmin/user_upload/themes/etat_droit/democratie/egalite_femmes_hommes/Publications/L_egalite_s_écrit_aout_2008.pdf)

Les mots de l'égalité. Guide du langage féminisé et épïcène (Université de Lausanne) :

[https://www.unil.ch/egalite/files/live/sites/egalite/files/Egalite\\_UNIL/Publications%20et%20liens/Guide\\_mots\\_egalite\\_2018.pdf](https://www.unil.ch/egalite/files/live/sites/egalite/files/Egalite_UNIL/Publications%20et%20liens/Guide_mots_egalite_2018.pdf)

Voici quelques exemples :

Patient·e

Patient·e·s

Pharmacien·ne·s

Infirmier·ère·s

Réquerant·e·s d'asile



# Résumé

---

## Introduction

L'adhésion thérapeutique, processus selon lequel les patient·e·s prennent leurs médicaments tels que prescrits, est une composante essentielle de la prise en charge des patient·e·s aigu·e·s et chroniques. Adresser la problématique de la non-adhésion est actuellement une priorité de santé publique. Dans ce contexte, des parcours thérapeutiques avec une prise en charge interprofessionnelle et structurée sont nécessaires. La consultation d'adhésion de la Pharmacie d'Unisanté<sup>1</sup> (*Interprofessional medication adherence program – IMAP*) a été créée en 2004 et propose aux patient·e·s des entretiens semi-structurés de type motivationnel combinés à la mesure électronique de l'adhésion par le pilulier électronique. Les premières études en lien avec ce programme, notamment dans la maladie VIH, ont montré un gain en termes d'adhésion thérapeutique, d'atteinte des objectifs cliniques et de rétention dans les soins (analyse en cours). Actuellement, il est important de comprendre quels sont les besoins, en terme d'adhésion thérapeutique, d'autres groupes de patient·e·s afin d'arriver à affiner dans un processus de constante amélioration les programmes d'adhésion existants et/ou à les implémenter avec succès dans d'autres contextes. Ce travail de thèse se focalise sur trois aspects : 1) identifier les rôles que les pharmaciens·e·s et les infirmiers·e·s peuvent recouvrir dans des programmes interprofessionnels de soutien de l'adhésion (revue de littérature), 2) caractériser l'adhésion de populations de patient·e·s bien définies (étude RIVA : patient·e·s avec thrombose veineuse profonde sous rivaroxaban et étude DIANA : patient·e·s dialysé·e·s établi·e·s en Suisse ou vivant un parcours de migration), 3) conception d'une étude d'intervention avec un design permettant de mesurer l'impact de la consultation d'adhésion sur l'adhésion thérapeutique et les scores cliniques des patient·e·s jusqu'à 12 mois post-intervention (étude PANDIA IRIS – patients diabétiques et insuffisants rénaux : un programme interdisciplinaire de soutien à l'adhésion thérapeutique<sup>2</sup>).

## Méthodologie

Une revue de littérature, deux études observationnelles (étude RIVA et étude DIANA) et une étude interventionnelle randomisée (étude PANDIA IRIS) constituent ce travail de thèse. Dans le cadre de l'étude RIVA des piluliers électroniques ont mesuré l'adhésion des patient·e·s au

---

<sup>1</sup> Depuis le 1er janvier 2019, la Policlinique Médicale Universitaire, l'Institut universitaire de médecine sociale et préventive, l'Institut universitaire romand de santé au travail et de l'association Promotion santé Vaud, forment unisanté, Centre universitaire de médecine générale et santé publique à Lausanne. [www.unisante.ch](http://www.unisante.ch)

<sup>2</sup> Le titre original de l'étude n'a pas été modifié (absence de langage épïcène)

rivaroxaban. Les données longitudinales d'adhésion récoltées ont été conciliées avec le comptage des comprimés et ensuite analysées au travers d'équations d'estimation généralisées (*Generalized Estimating Equations – GEE*) et de courbes de survie Kaplan-Meier. Dans le cadre de l'étude DIANA, les données ont été récoltées à partir des données de dispensation des pharmacies habituelles des patient·e·s et via les ordonnances traitées par l'OFAC<sup>3</sup>. L'implémentation a été évaluée en appliquant une formule proche de la mesure *Continuous multiple-interval measure of medication availability CMA-7*. Nous avons évalué si les patient·e·s suisses/avec autorisation de séjour/avec autorisation d'établissement avaient des chances différentes par rapport aux requérant·e·s d'asile/ étranger·ère·s admis·es provisoirement d'avoir un  $CMA \geq 80\%$ . Les patient·e·s ont été considéré·e·s comme persistant·e·s jusqu'à l'arrêt volontaire d'au moins un médicament (en considérant un *gap* de 90, 60 et 30 jours dans les dispensations des médicaments). L'analyse a été réalisée en utilisation des régressions logistiques multiniveaux à effets mixtes et des courbes de survie Kaplan-Meier. Pour évaluer les croyances des patient·e·s, la version française du questionnaire Beliefs about Medicines Questionnaire (BMQ) a été employée et l'analyse a été effectuée au travers de régressions linéaires. Une analyse de contenu a permis de traiter les données récoltées au travers d'entretiens qualitatifs dans le cadre des études RIVA et DIANA. Finalement, des statistiques descriptives ont permis d'analyser les premiers résultats relatifs au recrutement de l'étude PANDIA IRIS.

## Résultats

Parmi les 21 programmes interprofessionnels d'adhésion identifiés dans la revue de littérature, les pharmacien·ne·s et infirmier·ère·s partageaient les tâches de screening, de mesure et de soutien de l'adhésion. Quant à leurs expertises propres, les pharmacien·ne·s assuraient l'efficacité et la sécurité du traitement, donnaient des informations concernant les médicaments et donnaient des conseils d'hygiène de vie. Les infirmier·ère·s cogéraient cliniquement les patient·e·s avec les médecins ; elles donnaient également des informations concernant la maladie. Les trois études qui ont montré une amélioration de l'adhésion et des outcomes cliniques ou économiques partageaient des caractéristiques communes : une communication forte entre les professionnels de santé et une définition claire des rôles.

Trente-un patient·e·s ont participé à l'étude RIVA. L'implémentation au traitement était initialement élevée (96.3 ; 95% CI : 92.8-98.1) mais elle a diminué durant les trois premières semaines du traitement (jusqu'à 89.3 ; 95% CI : 76.0-95.6). Après le changement de posologie (de 15 mg deux fois par jour à 20 mg une fois par jour), l'implémentation s'est améliorée à

---

<sup>3</sup> Facturation par la coopérative professionnelle des pharmacien·ne·s suisses

nouveau pour rester stable jusqu'à la fin du traitement (95.4 ; 95% CI : 92.2-97.3). Quatre patient·e·s ont vécu des effets indésirables et ont, pour cette raison, discontinué le traitement avant la fin de l'étude. Les entretiens qualitatifs ont mis en évidence le fait que, malgré l'apparente facilité du traitement (posologie fixe, courte durée), les patient·e·s se posaient des questions concernant leur traitement (notamment concernant les effets indésirables, le risque associé au traitement et la gestion de ce risque, l'importance d'avoir un horaire de prise régulier et l'effet des oublis de traitement sur la guérison).

Parmi les patient·e·s dialysé·e·s de l'étude DIANA, les requérant·e·s d'asile et les étranger·ère·s admis·es à titre provisoire avaient une probabilité plus élevée d'avoir une implémentation supérieure à 80% comparativement aux patient·e·s suisses/avec autorisation de séjour ou d'établissement (OR=2.85 ; 95% CI : 1.02-8.02)). Cependant, la majorité des patient·e·s requérant·e·s d'asile et des étranger·ère·s admis·es à titre provisoire avaient un soutien externe à la gestion du traitement (semainier/pilulier préparé par la pharmacie ou les proches). En considérant les facteurs confondants (âge, mois passés en dialyse et soutien externe à la gestion du traitement), la différence entre les deux groupes n'était pas statistiquement significative (OR=1.75 ; 95% CI : 0.43-7.05). Le taux de discontinuation pour au moins un médicament était élevé (62% pour l'analyse avec un *gap* à 90 jours). Les patient·e·s suisses/avec autorisation de séjour ou d'établissement avaient un taux de discontinuation plus élevé comparativement aux requérant·e·s d'asile et aux étranger·ère·s admis·es à titre provisoire (logrank test,  $p=0.033$ ). Finalement, les scores associés à la nécessité, aux inquiétudes, à la dangerosité et la sur-utilisation (*Beliefs about Medicines questionnaire*) étaient similaires pour tous les patient·e·s et aucune association avec le type de permis n'a pu être mise en évidence.

De façon intéressante, lors des entretiens qualitatifs, quelques patient·e·s requérant·e·s d'asile ou étranger·ère·s admis·es à titre provisoire ont parlé spontanément de leur parcours migratoire ; ils ont expliqué avoir migré pour des raisons de santé et être satisfaits et reconnaissants de la prise en charge en Suisse. Cette satisfaction, cette reconnaissance et le soutien externe à la gestion du traitement pourraient être à la base d'une implémentation plus élevée et un taux de discontinuation plus bas chez ces patient·e·s. Ainsi, un soutien externe à la gestion du traitement devrait être systématiquement proposé et discuté avec les patient·e·s dialysé·e·s. D'autres aspects intéressants sont ressortis lors des entretiens qualitatifs: certains patient·e·s ont dit classer les médicaments selon leur ordre d'importance et certains patient·e·s ont manifesté le besoin d'un espace d'autonomie dans la gestion du traitement. Ces éléments mériteraient d'être approfondis dans des études à plus large échelle.

En ce qui concerne l'étude PANDIA IRIS, depuis son démarrage, le recrutement et l'inclusion des patient·e·s demeurent lents. Les facteurs qui influencent ce processus sont : la surestimation de la prévalence des patient·e·s éligibles, le refus par les patient·e·s d'utiliser des piluliers électroniques, des visites trop nombreuses et le nombre de déplacements. Des initiatives comme SWAT (Studies Within a Trial – intégrer une étude autonome ayant comme objectif d'évaluer ou d'explorer d'autres moyens de réaliser/organiser le recrutement), Trialforge (plateforme qui vise à améliorer l'efficacité et la qualité des études), QRI (Qualitative Research Integrated in Trials Recruitment Intervention) ou l'approche AASAP (Anticipate, Acknowledge, Standardize, Accept, Plan) pourraient aider à renforcer le recrutement.

## **Conclusion et perspectives**

Ce travail de thèse a permis de mettre en évidence des éléments intéressants qui pourront améliorer la prise en charge des patient·e·s sous rivaroxaban, celle des patient·e·s dialysé·e·s et des patient·e·s diabétiques et avec atteinte rénale. De plus, ce travail a permis d'identifier les rôles que pharmacien·ne·s et infirmier·ère·s peuvent se répartir dans des programmes interprofessionnels d'adhésion. Les résultats obtenus pourront également être intégrés dans le développement de la consultation d'adhésion du Centre de Pharmacie Communautaire d'Unisanté.

A l'avenir, il faudra proposer aux patient·e·s polymédiqué·e·s des outils de mesure de l'adhésion adaptés à leurs besoins. Parallèlement, des méthodes d'analyse plus robustes devront être développées afin d'évaluer l'implémentation et la persistance à la polypharmacie sur la base d'un consensus méthodologique. Il sera également important d'évaluer l'implémentation en fonction de l'horaire pour les médicaments à courte demi-vie comme le rivaroxaban.

Finalement, la diffusion à large échelle des programmes de soutien de l'adhésion thérapeutique devra se poursuivre avec une rémunération appropriée, comportant des modèles de financement adéquats en faveur de l'efficacité des systèmes de santé. Une attention particulière devra être portée à l'éducation interprofessionnelle pré- et post-graduée.

# Glossaire et abréviations

---

<b>AASAP</b>	<i>Anticipate, Acknowledge, Standardize, Accept, Plan</i>
<b>ACEi</b>	<i>Angiotensin-converting-enzyme inhibitor</i> (inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine)
<b>ACR</b>	<i>Albumine-to-creatinine ratio</i> (rapport albumine créatinine)
<b>ADVANCE</b>	<i>Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified-Release Controlled Evaluation</i>
<b>ARB</b>	<i>Angiotensin II receptor blocker/sartans</i> (antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II)
<b>ASSM</b>	Académie Suisse des Sciences Médicales
<b>AVC</b>	Accident vasculaire cérébral
<b>AVK</b>	Anti vitamines K
<b>BASS</b>	Bureau d'études de politique du travail et de politique sociale
<b>BMQ</b>	<i>Beliefs about Medicines Questionnaire</i>
<b>BP</b>	<i>Blood pressure</i> (tension artérielle)
<b>CCB</b>	<i>Calcium channel blockers/calcium antagonists</i> (inhibiteurs calciques)
<b>CHF</b>	Franc suisse
<b>CHUV</b>	Centre Hospitalier Universitaire Vaudois
<b>CMA</b>	<i>Continuous multiple-interval measure of medication availability</i> (CMA)
<b>COREQ</b>	<i>Consolidated criteria for reporting qualitative research</i>
<b>DISCGO</b>	<i>Diabetes and Smoking Cessation : a Gender Oriented Study</i>
<b>DPPR</b>	<i>Daily polypharmacy possession ratio</i>
<b>DVD</b>	<i>Digital Versatile Disc</i>
<b>eGFR</b>	<i>Estimated glomerular filtration rate</i> (debit de filtration glomérulaire)
<b>EMERGE</b>	<i>ESPACOMP Medication Adherence Reporting Guideline</i>
<b>EP</b>	Embolie pulmonaire

<b>ERA-EDTA</b>	<i>European Renal association – European Dialysis and Transplant Association</i>
<b>Étude NARC</b>	<i>Non-Adherence Risk Control</i>
<b>FII</b>	Facteur II (prothrombine)
<b>FIIa</b>	Facteur IIa (thrombine)
<b>FT</b>	Facteur tissulaire
<b>GEE</b>	<i>Generalized estimating equations</i> (équations d'estimation généralisées)
<b>HbA1c</b>	Hémoglobine glyquée
<b>HDL</b>	<i>High density lipoprotein</i> (Lipoprotéines de haute densité)
<b>HTA</b>	Hypertension
<b>IECA</b>	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
<b>IMAP</b>	<i>Interprofessional Medication Adherence Program</i> (consultation d'adhésion de la Pharmacie d'Unisanté)
<b>IMB Model</b>	<i>Information-Motivation-Behavioral skills model</i> (Modèle Information-Motivation Habilitéés)
<b>INR</b>	<i>International normalized ratio</i>
<b>IR</b>	Insuffisance rénale
<b>IRC</b>	Insuffisance rénale chronique
<b>IRT</b>	Insuffisance rénale terminale
<b>IZAA</b>	Bureau Andreas Frei – Études et conseils en économie de la santé
<b>KDIGO</b>	<i>Kidney Disease : Improving Global Outcomes</i>
<b>LDL</b>	<i>Low density lipoprotein</i> (Lipoprotéines de basse densité)
<b>LEtr</b>	Loi fédérale sur les étranger·ère·s
<b>MEMS</b>	<i>Medication Event Monitoring System</i>
<b>MFH</b>	<i>Migrant-Friendly Hospitals</i>
<b>MPR</b>	<i>Medication possession ratio</i>
<b>MRC START</b>	<i>Medical Research Council Systematic Techniques for Assisting Recruitment to Trials</i>

<b>MRD</b>	Maladie rénale diabétique
<b>MTEV</b>	Maladie thromboembolique veineuse
<b>NIH</b>	<i>National Institutes of Health</i>
<b>OFAC</b>	<i>Service de facturation de la coopérative professionnelle des pharmaciens suisses</i>
<b>OFSP</b>	Office Fédéral de la Santé Publique
<b>OMS</b>	Organisation Mondiale de la Santé
<b>PMU</b>	Policlinique Médicale Universitaire <sup>4</sup>
<b>POEMS</b>	Polymedication Electronic Monitoring System
<b>QRI</b>	<i>Qualitative Research Integrated in Trials Recruitment Intervention</i>
<b>QuinteT</b>	<i>Qualitative Research Integrated in Trials</i>
<b>RBP</b>	Rémunération basée sur les prestations
<b>RCT</b>	<i>Randomized controlled trial</i> (étude randomisée contrôlée)
<b>STROBE</b>	<i>The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
<b>SWAT</b>	<i>Studies Within a Trial</i>
<b>TVP</b>	Thrombose veineuse profonde
<b>UKPDS</b>	<i>United Kingdom Prospective Diabetes Study</i>
<b>UNISANTE</b>	Centre universitaire de médecine générale et santé publique
<b>VIH</b>	Virus de l'immunodéficience humaine
<b>WHO</b>	<i>World Health Organization</i>
<b>WHPA</b>	<i>World Health Professions Alliance</i>

---

<sup>4</sup> Depuis le 1er janvier 2019, la Policlinique Médicale Universitaire, l'Institut universitaire de médecine sociale et préventive, l'Institut universitaire romand de santé au travail et de l'association Promotion santé Vaud, forment unisante, Centre universitaire de médecine générale et santé publique à Lausanne. [www.unisante.ch](http://www.unisante.ch)



# Table des matières

---

<b>REMERCIEMENTS</b>	<b>III</b>
<b>COMMUNICATIONS SCIENTIFIQUES</b>	<b>V</b>
Livres ou chapitres de livres	v
Publications « peer-reviewed »	v
Publications de revues professionnelles	v
Communications orales	v
Posters	vi
Formation continue et conférences ouvertes au public	vii
Intervention radio	viii
<b>PRÉAMBULE</b>	<b>IX</b>
Langage épïcène	ix
<b>RÉSUMÉ</b>	<b>XI</b>
Introduction	xi
Méthodologie	xi
Résultats	xii
Conclusion et perspectives	xiv
<b>GLOSSAIRE ET ABRÉVIATIONS</b>	<b>XV</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES</b>	<b>XIX</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX</b>	<b>XXIII</b>
<b>TABLES (ARTICLES EN ANGLAIS)</b>	<b>XXIII</b>
<b>LISTE DES FIGURES</b>	<b>XXV</b>
<b>1 INTRODUCTION</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Adhésion thérapeutique</b>	<b>1</b>
1.1.1 Les enjeux liés à l'adhésion thérapeutique	1
1.1.2 Définition de l'adhésion thérapeutique	2
1.1.3 Déterminants de l'adhésion thérapeutique	4
1.1.4 Mesure de l'adhésion thérapeutique	5
1.1.5 Interventions sur l'adhésion et leur impact sur les outcomes cliniques	9
1.1.6 La consultation d'adhésion de la Pharmacie d'Unisanté	13
<b>1.2 Collaboration interprofessionnelle</b>	<b>15</b>
<b>2 BUT DE LA THÈSE ET PRÉSENTATION DES ÉTUDES</b>	<b>17</b>
<b>2.1 But général et structure de ce travail de thèse</b>	<b>17</b>
<b>2.2 Présentation des études</b>	<b>18</b>
2.2.1 Thrombose veineuse profonde	19

2.2.2	Insuffisance rénale chronique	23
2.2.3	Insuffisance rénale et diabète de type 2	29
<b>3</b>	<b>QUESTIONS DE RECHERCHE</b>	<b>35</b>
<b>4</b>	<b>MÉTHODOLOGIE</b>	<b>37</b>
<hr/>		
<b>4.1</b>	<b>Aperçu de la méthodologie de chaque recherche</b>	<b>37</b>
<b>4.2</b>	<b>Designs et plans des études RIVA, DIANA et PANDIA IRIS</b>	<b>38</b>
4.2.1	Étude RIVA	38
4.2.2	Étude DIANA	38
4.2.3	Étude PANDIA IRIS	39
<b>4.3</b>	<b>Méthodes d'investigation</b>	<b>42</b>
4.3.1	Pilulier électronique et comptage des comprimés – étude RIVA et étude PANDIA IRIS	42
4.3.2	Continuous multiple-interval measure of medication availability (CMA) – étude DIANA	44
4.3.3	Questionnaire « Beliefs about medicines questionnaire » BMQ – étude DIANA	46
4.3.4	Entretiens qualitatifs – étude RIVA et étude DIANA	46
4.3.5	Entretien de satisfaction – étude PANDIA IRIS	47
4.3.6	Score ADVANCE et score UKPDS – étude PANDIA IRIS	47
<b>4.4</b>	<b>Analyses</b>	<b>48</b>
4.4.1	Analyses des données quantitatives corrélées	48
4.4.2	Analyse des données qualitatives - étude RIVA et étude DIANA	52
<b>5</b>	<b>RÉSULTATS ET DISCUSSIONS</b>	<b>54</b>
<hr/>		
<b>5.1</b>	<b>Collaborations entre pharmacien-ne-s et infirmier-ère-s dans le cadre d'interventions d'adhésion : une revue</b>	<b>54</b>
5.1.1	Résumé en français	54
<b>5.2</b>	<b>Adhésion thérapeutique au rivaroxaban dans la thrombose veineuse profonde, une étude de cohorte (étude RIVA) – résultats quantitatifs</b>	<b>74</b>
5.2.1	Résumé en français	74
5.2.2	Introduction	76
5.2.3	Aim of the study	77
5.2.4	Ethics approval	77
5.2.5	Method	77
5.2.6	Results	80
5.2.7	Discussion	84
5.2.8	Conclusion	86
	Data availability	86
	Acknowledgements	86
	Funding	86
	Conflict of interests	86
<b>5.3</b>	<b>Adhésion thérapeutique au rivaroxaban dans la thrombose veineuse profonde, une étude de cohorte (étude RIVA) – résultats qualitatifs. « Je dois le prendre, je dois guérir, c'est tout »</b>	<b>87</b>
5.3.1	Résumé en français	87

5.3.2	Introduction	89
5.3.3	Material and methods	90
5.3.4	Results	91
5.3.5	Discussion	102
5.3.6	Conclusion	104
	Acknowledgements	104
	Conflict of interests	104
<b>5.4</b>	<b>Adhésion thérapeutique et croyances associées au traitement en dialyse chronique : influence du statut migratoire (étude DIANA). Résultats quantitatifs.</b>	<b>106</b>
5.4.1	Résumé en français	106
5.4.2	Introduction	108
5.4.3	Materials and methods	109
5.4.4	Results	114
5.4.5	Discussion	120
	Conflict of interests	122
<b>5.5</b>	<b>Adhésion thérapeutique, croyances associées au traitement et statut migratoire – résultats des entretiens qualitatifs réalisés avec des patient·e·s dialysé·e·s en Suisse (étude DIANA).</b>	<b>126</b>
5.5.1	Résumé en français	126
5.5.2	Introduction	128
5.5.3	Materials and methods	129
5.5.4	Results	131
5.5.5	Discussion	137
	Conflict of interests	139
<b>5.6</b>	<b>Étude PANDIA IRIS – patients diabétiques et insuffisants rénaux : un programme interdisciplinaire de soutien à l’adhésion thérapeutique</b>	<b>144</b>
5.6.1	Résultats relatifs au recrutement de l’étude PANDIA IRIS	144
5.6.2	Méthodes de recrutement et mesures mises en place pour renforcer le recrutement	148
5.6.3	Discussion	151
5.6.4	Stratégies et initiatives de recrutement publiées dans la littérature	154
<b>6</b>	<b>DISCUSSION GÉNÉRALE, PERSPECTIVES ET CONCLUSION</b>	<b>157</b>
<b>6.1</b>	<b>Synthèse des résultats principaux</b>	<b>157</b>
6.1.1	Revue de la littérature – collaboration interprofessionnelle pharmacien·ne·s et infirmier·ère·s dans les interventions de soutien de l’adhésion thérapeutique	157
6.1.2	Études	157
<b>6.2</b>	<b>Discussion de la méthodologie</b>	<b>159</b>
6.2.1	Revue de la littérature	159
6.2.2	Données longitudinales d’adhésion et traitement des données (étude RIVA)	160
6.2.3	Evaluation de l’adhésion à partir des bases des données (étude DIANA)	162
6.2.4	Utilisation des guidelines EMERGE	164
<b>6.3</b>	<b>Perspectives</b>	<b>164</b>

6.3.1	Perspectives de recherche	164
6.3.2	Perspectives interprofessionnelles	168
6.3.3	Perspectives de recherche et de développement de la consultation d'adhésion d'Unisanté ( <i>Interprofessional Medication Adherence Program – IMAP</i> )	170
<b>6.4</b>	<b>Conclusion</b>	<b>175</b>
	<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>176</b>
	<b>ANNEXES</b>	<b>191</b>
<hr/>		
	<b>Annexe 1 : Rapport d'entretien avec le-la patient-e</b>	<b>191</b>
	<b>Annexe 2 : Base de données RIVA recensant les données des visites à la pharmacie</b>	<b>193</b>
	<b>Annexe 3 : Base de données RIVA recensant les ouvertures des piluliers</b>	<b>194</b>
	<b>Annexe 4 : Base de données RIVA comparant l'adhésion électronique et le comptage pour chaque patient et pour chaque phase (extrait avec uniquement les quatre premier-ère-s patient-e-s)</b>	<b>195</b>
	<b>Annexe 5 : Base de données RIVA « Longidata » avec données longitudinales pour réaliser les statistiques d'adhésion</b>	<b>196</b>
	<b>Annexe 6 : Étude DIANA, Continuous multiple-interval measure of medication availability (CMA). Variables présentes dans les bases des données</b>	<b>197</b>
	<b>Annexe 7 : Étude DIANA, questionnaire BMQ</b>	<b>201</b>
	<b>Annexe 8 : Étude RIVA; guide d'entretien</b>	<b>202</b>
	<b>Annexe 9 : Étude DIANA, guide d'entretien</b>	<b>205</b>
	<b>Annexe 10 : Étude PANDIA IRIS, guide d'entretien (entretien de satisfaction)</b>	<b>207</b>
	<b>Annexe 11 : Étude PANDIA IRIS, flyers d'étude</b>	<b>210</b>
	<b>Annexe 12 : Étude PANDIA IRIS, affiches écran</b>	<b>212</b>
	<b>Annexe 13 : Étude PANDIA IRIS, affiches papier</b>	<b>216</b>

# Liste des tableaux

---

Tableau 1.1 : Catégories des déterminants identifiés par Kardas <i>et coll.</i> (24).....	5
Tableau 1.2 : méthodes de mesure de l'adhésion thérapeutique (adapté de Lehmann <i>et coll.</i> (25) et de Lam <i>et coll.</i> (26)) .....	7
Tableau 1.3 : Revue Cochrane sur les interventions améliorant l'adhésion thérapeutique : caractéristiques des cinq RCTs qui ont montré une amélioration de l'adhésion thérapeutique et des outcomes cliniques (Gi= groupe intervention, Gc= groupe contrôle) (1, 4).....	10
Tableau 2.1 : Anticoagulants disponibles en Suisse (2018) (51).....	20
Tableau 2.2 : Traitement de l'insuffisance rénale (adapté de Lidsky-Haziza <i>et coll.</i> (69)) .....	24
Tableau 4.1 : Caractéristiques de la revue de littérature et des trois études qui constituent ce travail de thèse.....	37
Tableau 4.2 : Différences entre la théorie ancrée et l'analyse de contenu .....	52
Tableau 5.10 : Caractéristiques sociodémographiques, cliniques et d'étude des 27 patient·e·s inclus·es dans l'étude PANDIA IRIS au 31.08.2018.....	147

# Tables (articles en anglais)

---

Table 5.1 : Demographic and clinical characteristics of the 31 patients at baseline .....	80
Table 5.2 : Theme 1 – Integration of the treatment into the patients' life (subthemes with illustrative quotes) .....	94
Table 5.3 : Theme 2 – Patients' perceptions of treatment (subthemes with illustrative quotes) .....	97
Table 5.4 : Theme 3 – Understanding, questioning and need for information (subthemes with illustrative quotes) .....	100
Table 5.5 : Patient classification according to their migrant status .....	111
Table 5.6 : Patients sociodemographic, clinical and medication characteristics .....	116
Table 5.7 : Results of the multilevel mixed effects logistic regressions for continuous multiple-interval measure of medication availability (CMA), including sensitivity analyses .....	118
Table 5.8 : Patients' socio-demographic, clinical and medication characteristics .....	131
Table 5.9 : Themes and subthemes with illustrative quotes .....	135



# Liste des figures

---

Figure 1.1 : L'adhésion thérapeutique .....	3
Figure 1.2 : La non-initiation et la courte persistance en fonction de la pathologie selon Blaschke <i>et coll.</i> (22) (courbes de persistance Kaplan-Meier) .....	4
Figure 2.1 : Structure de ce travail de thèse .....	18
Figure 2.2 : Cascade de la coagulation (50) .....	20
Figure 2.3 : Posologies des nouveaux anticoagulants oraux employés dans le traitement de la thrombose veineuse profonde .....	21
Figure 2.4 : Classification de l'insuffisance rénale chronique selon les catégories de filtration glomérulaire et d'albuminurie.....	23
Figure 2.5 : Population étrangère totale en Suisse de 1850 à 2016, selon le pays ou la région d'origine .....	26
Figure 2.6 : Adaptation des posologies des antidiabétiques en fonction de l'eGFR (109) .....	30
Figure 2.7 : Traitement de l'hypertension chez les patient·e·s diabétiques avec ou sans albuminurie.....	31
Figure 4.1 : Plan de l'étude RIVA. ....	38
Figure 4.2 : Plan de l'étude DIANA.....	39
Figure 4.3 : Plan de l'étude PANDIA IRIS.....	40
Figure 4.4 : Pilulier électronique MEMS avec écran LCD .....	42
Figure 4.5 : Structure des données de l'étude DIANA. Sont visibles les variables de niveau 1 (les médicaments) et les variables de niveau 2 (les patient·e·s) .....	49
Figure 5.1 : Three individual medication implementation behaviors to rivaroxaban.....	82
Figure 5.2 : Implementation results with the GEE exchangeable model .....	83
Figure 5.3 : Persistence and medication adherence .....	84
Figure 5.4 : Graphical representation of the CMA calculation through the example of Patient 1 taking amlodipine and lisinopril.....	112
Figure 5.5 : Inclusion flow-chart.....	115
Figure 5.6 : Beliefs about medicines (BMQ questionnaire) by groups.....	117
Figure 5.7 : Persistence (Kaplan-Meier estimates). ....	119
Figure 5.8 : Avancement des inclusions .....	145
Figure 5.9 : Flow-chart des inclusions .....	146
Figure 5.10 : Mesures mises en place pour renforcer le recrutement dans le cadre de l'étude PANDIA IRIS.....	148

Figure 5.11 : Stratégie d'identification des patient·e·s dans Axya®, Soarian® et Molis® pour l'étude PANDIA IRIS .....	149
Figure 6.1 : Extrait des résultats d'implémentation avec un modèle GEE échangeable .....	165
Figure 6.2 : Résultats d'implémentation avec un modèle GEE échangeable .....	166
Figure 6.3 : Quatre dimensions complémentaires pour engager une négociation avec les patient·e·s - trèfle transculturel (75, 223) .....	167
Figure 6.4 : Exemple de prise en charge dans une clinique interprofessionnelle pour des patient·e·s diabétiques avec une atteinte rénale .....	170
Figure 6.5 : Intégration des résultats obtenus dans la revue de littérature et dans les études réalisées pour cette thèse dans les perspectives de développement de la consultation d'adhésion de la Pharmacie d'Unisanté (IMAP).....	172
Figure 6.6 : Outil électronique d'approvisionnement en médicaments à distance .....	173
Figure 6.7 : MEMS™ <i>Button</i> (AARDEX., Seraing, Belgique) .....	174

# 1 Introduction

---

## 1.1 Adhésion thérapeutique

### 1.1.1 Les enjeux liés à l'adhésion thérapeutique



Si dans le passé la prise suboptimale du traitement (adhésion suboptimale) était considérée comme un problème qui concernait uniquement les patient-e-s, elle est maintenant reconnue comme une problématique mondiale d'importance majeure pour la santé publique (1). Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), environ 50% des patient-e-s chroniques ont une adhésion suboptimale (2). Dans leur revue, DiMatteo *et coll.* estiment la non-adhésion à 25% (3). De nombreux patient-e-s arrêtent de prendre leurs médicaments dans les premiers mois après avoir commencé un traitement. Les patient-e-s qui continuent à prendre leur traitement, ne le prennent pas systématiquement comme prescrit (4). Globalement, une adhésion suboptimale peut compromettre l'efficacité du traitement, affecter la qualité de vie des patient-e-s, avoir un impact sur l'économie de la santé (2) et la mortalité (5-7). Dans la littérature, les articles qui identifient la non-adhésion comme cause de mortalité et qui présentent des données de mortalité à échelle nationale/mondiale sont rares. Une référence ancienne, datant du 1998, estime à environ 125'000 les décès par année aux Etats-Unis associés à la non-adhésion aux traitements cardiovasculaires (8). Les coûts engendrés par la non-adhésion aux Etats-Unis sont estimés à 100-300 milliards de dollars par année, comme résumé dans l'article de Bosworth *et coll.* (9). Dans cet article les références citées ont été publiées entre 1993 et 2007 (10-14). En Europe, les coûts liés à l'adhésion suboptimale sont estimés à 125 milliards d'Euro (~145 milliards de CHF) (15) et en Suisse, ils sont estimés à 30 milliards de CHF (16). La non-adhésion est considérée comme une épidémie avec des conséquences sanitaires et économiques majeures (17). Il s'agit d'un « problème mondial d'ampleur frappante » selon l'OMS (2). Les prises de position se multiplient en faveur du soutien de l'adhésion thérapeutique ; à titre d'exemple on peut citer le rapport de l'OMS « *Adherence to long-term therapies. Evidence for action* » (2003) (2), le plan d'action national aux Etats-Unis « *Enhancing Prescription Medicine Adherence : a national action plan* » (2007) (14), la proposition de résolution déposée à la chambre des représentants de Belgique « visant à mettre en place un plan d'action en vue de favoriser l'adhésion thérapeutique dans les maladies chroniques » (2016) (18) et le rapport de la Fédération Internationale de Pharmacie (FIP) « *Use of medicines by the elderly : the role of pharmacy in promoting adherence* » (2018) (19). En 2018, les instituts américains de santé (*National Institutes of Health, NIH*), ont lancé

un appel à projets et visent à financer des projets portant sur l'adhésion thérapeutique. L'adhésion thérapeutique a été identifiée par les NIH comme une priorité majeure (20).

L'adhésion thérapeutique est une composante essentielle dans la prise en charge des patient·e·s aigu·e·s et chroniques. Le dépistage de la non-adhésion, l'évaluation, le monitoring et le soutien de l'adhésion sont et doivent être une priorité d'ordre majeur pour la santé publique.

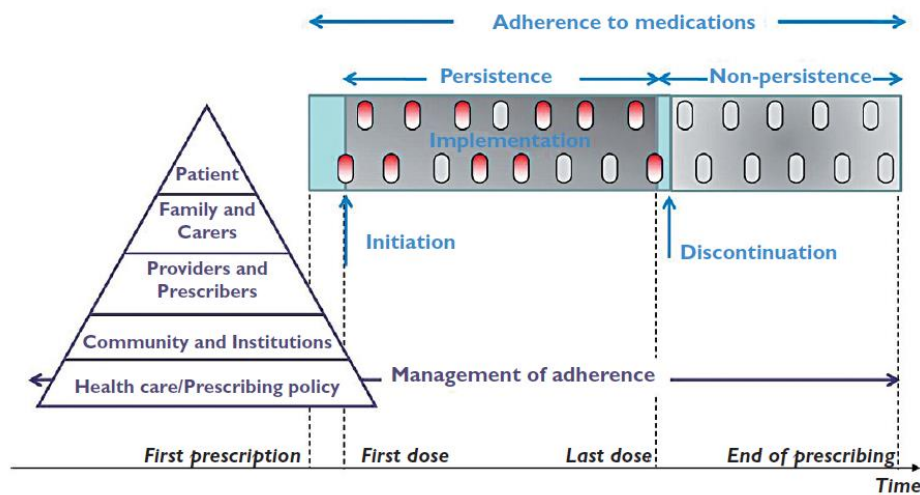
### **1.1.2 Définition de l'adhésion thérapeutique**

Dans la littérature, plusieurs termes sont utilisés pour décrire la prise des médicaments au quotidien : « observance thérapeutique », « adhésion thérapeutique », « adhésion médicamenteuse », « compliance ». En 2012, Vrijens *et coll.*, suite à un consensus entre experts, ont établi une taxonomie pour uniformiser ces définitions (21). En 2017, les membres francophones de l'association ESPACOMP (*European Society for Patient Adherence, COMpliance and Persistence*) ont été invités à participer à un projet visant à traduire la taxonomie de Vrijens en français. Ce projet étant encore en cours de réalisation, les définitions qui suivent ont été traduites à partir de la taxonomie originale. L'adhésion thérapeutique est le processus selon lequel les patient·e·s prennent leurs médicaments tels que prescrits<sup>5</sup>. Ce processus est caractérisé par trois concepts : l'initiation, l'implémentation et la persistance (Figure 1.1).

---

<sup>5</sup> Définition de l'adhésion selon l'OMS : "The extent to which a person's behavior – taking medication, following a diet, and/or executing lifestyle changes – corresponds to agreed recommendations from a healthcare provider"

2. Sabate E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: World Health Organization (WHO); 2003 [Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42682/9241545992.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Accessed: 26.02.2019.

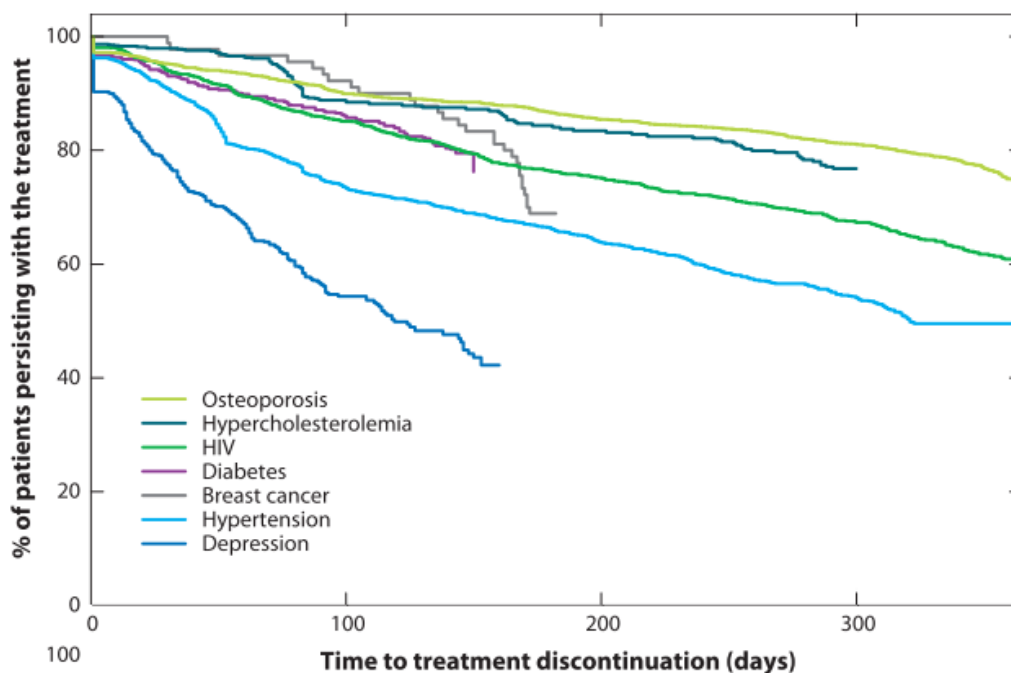


**Figure 1.1 : L'adhésion thérapeutique**

L'adhésion thérapeutique est illustrée en bleu clair et le management de l'adhésion thérapeutique en violet (21).

L'initiation correspond au démarrage du médicament. L'implémentation est l'exécution du schéma posologique : la façon dont les patient-e-s prennent leur traitement au quotidien. L'implémentation désigne le degré de correspondance entre la consommation réelle de médicaments par patient-e-s et le régime qui leur a été prescrit. La persistance correspond à la durée durant laquelle les patient-e-s prennent leur traitement. Cette phase s'étend de l'initiation jusqu'à la dernière prise du médicament (discontinuation) (21).

De nombreux patient-e-s arrêtent de prendre leur médicament dans les premiers mois suivant l'initiation, souvent sans en informer leur médecin (4). Le taux de discontinuation dans les premières semaines peut varier énormément d'une pathologie à l'autre (Figure 1.2) (1, 22).



**Figure 1.2 : La non-initiation et la courte persistance en fonction de la pathologie selon Blaschke *et coll.* (22) (courbes de persistance Kaplan-Meier)**

La non-adhésion peut être intentionnelle ou involontaire. La non-adhésion intentionnelle correspond à la volonté de la part des patient-e-s de ne pas suivre les recommandations médicales (et elle est associée à la motivation et aux croyances). Le vrai oubli (les patient-e-s ne se rendent pas compte de ne pas avoir pris leur médicament) est par contre un exemple de non-adhésion involontaire. Il est souvent difficile de distinguer les deux types de non-adhésion, notamment lorsque la non-adhésion involontaire résulte de la non-adhésion intentionnelle (p. ex. les patient-e-s dont la perception de la nécessité du traitement est faible peuvent avoir plus d'oublis). De plus les patient-e-s peuvent parler de non-adhésion intentionnelle pour certains médicaments et de non-adhésion involontaire pour d'autres médicaments ou alors parler des deux types de non-adhésion pour le même médicament mais à des moments différents (23).

### 1.1.3 Déterminants de l'adhésion thérapeutique

L'adhésion thérapeutique est un processus dynamique. Le comportement des patient-e-s face à leurs médicaments n'est pas constant, mais varie dans le temps. Plusieurs déterminants peuvent avoir une influence sur l'adhésion thérapeutique. L'OMS a classifié les déterminants de l'adhésion thérapeutique en cinq dimensions : 1) liés au patient-e, 2) liés à la maladie, 3) liés au traitement, 4) liés à la situation socio-économique, 5) liés au système de santé (2). En 2013, Kardas *et coll.* ont identifié plus de 700 déterminants de l'adhésion thérapeutique. Le Tableau 1.1 résume les catégories des déterminants identifiés (24).

**Tableau 1.1 : Catégories des déterminants identifiés par Kardas et coll. (24)**

1) Déterminants liés au-à la patient-e	2) Déterminants liés à la maladie
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Age</li> <li>• Genre</li> <li>• État civil</li> <li>• Éducation</li> <li>• Ethnie</li> <li>• Logement</li> <li>• Fonctions cognitives</li> <li>• Oublis et systèmes d'alarme</li> <li>• Connaissances</li> <li>• Croyances liées à la santé (dont le fardeau de la maladie « <i>burden of illness</i> »)</li> <li>• Profil psychologique (dont l'auto-efficacité « <i>self-efficacy</i> »)</li> <li>• Comorbidités (dont dépression)</li> <li>• Alcool et abus des substances illicites</li> <li>• Barrières organisationnelles liées aux patient-e-s (p. ex. problèmes de déplacement)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Présence/absence de symptômes</li> <li>• Sévérité de la maladie</li> <li>• Amélioration clinique</li> <li>• Maladie psychiatrique</li> <li>• Type de maladie (p. ex. meilleure adhésion chez les patient-e-s avec une arthrite rhumatoïde comparativement à d'autres patient-e-s avec une autre arthrite)</li> <li>• Durée de la maladie</li> </ul>
3) Déterminants liés au traitement	4) Déterminants liés à la situation socio-économique
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Effets indésirables</li> <li>• Caractéristiques du traitement (p. ex. posologie, nombre des comprimés à prendre)</li> <li>• Efficacité du traitement</li> <li>• Durée du traitement</li> <li>• Type de traitement (p. ex. classe thérapeutique)</li> <li>• Organisation du traitement</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Soutien de la famille</li> <li>• Facteurs liés à la famille/aux prestataires de soins (p. ex. un-e proche aidant-e ou une personne qui s'occupe de la prise en charge dans un foyer/abri)</li> <li>• Soutien social</li> <li>• Stigmatisation de la maladie</li> <li>• Coûts des médicaments</li> <li>• Assurance maladie</li> <li>• Statut socio-économique</li> <li>• Emploi</li> </ul>
5) Déterminants liés au système de santé	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Barrières propres au système de santé</li> <li>• Approvisionnement en médicaments</li> <li>• Prescription par un médecin spécialiste</li> <li>• Informations concernant l'utilisation des médicaments</li> <li>• Communication et relation entre les patient-e-s et le personnel soignant</li> <li>• Suivi (p. ex. une planification inadéquate de la sortie d'hôpital a un effet négatif sur l'adhésion)</li> </ul>	

#### 1.1.4 Mesure de l'adhésion thérapeutique

Plusieurs méthodes existent pour mesurer l'adhésion thérapeutique. Ces méthodes se subdivisent en méthodes directes et méthodes indirectes. Les méthodes directes (p. ex. la mesure du médicament ou de son métabolite dans le sang) prouvent que le médicament a été avalé. Les méthodes indirectes ne prouvent pas que le médicament a été avalé mais sont plus faciles à utiliser ; chaque méthode présente des avantages et désavantages (Tableau 1.2) (25). L'auto-évaluation de l'adhésion (p. ex. à travers un questionnaire) est considérée comme la méthode de mesure la plus pratique ; elle est souvent utilisée en clinique et en recherche car elle est facile à utiliser, rapide et pas chère. Il risque par contre d'y avoir une surestimation de l'adhésion. La mesure électronique de l'adhésion (p. ex. pilulier électronique) permet d'avoir

des données longitudinales et de modéliser l'implémentation et la persistance. Cette méthode permet de monitorer les changements d'adhésion dans le temps. Le désavantage de cette méthode est son coût d'investissement. Évaluer l'adhésion à partir des bases des données (médicaments délivrés à la pharmacie, prescriptions des médecins ou données d'assurance) est une méthode non-invasive. Cette méthode de mesure est objective, rapide et plus économique par rapport à la mesure électronique. Elle est intéressante pour les études épidémiologiques car il est possible d'avoir à disposition des très grandes bases de données populationnelles constituées des données récoltées hors études. Par contre cette méthode ne permet pas de mettre en évidence la variabilité quotidienne de l'adhésion (25).

La situation clinique analysée et/ou l'objectif de l'étude/du programme/de l'intervention doivent guider le choix de la méthode de mesure (26). Si par exemple l'objectif de l'étude est de modéliser l'implémentation et la persistance, le pilulier électronique est le meilleur choix car il permet de distinguer les deux concepts. Si l'objectif de l'étude est d'évaluer avec une étude transversale l'adhésion thérapeutique de manière globale, un questionnaire pourrait être plus approprié. Si on veut réaliser une étude nationale avec un nombre élevé de patient-e-s mais avec des ressources limitées, évaluer l'adhésion à partir des bases des données pourrait se révéler un bon choix (26). Les différentes méthodes sont complémentaires. Combiner des méthodes directes ou indirectes ou plusieurs méthodes indirectes augmente la fiabilité et la validité des données d'adhésion récoltées (25).

**Tableau 1.2 : méthodes de mesure de l'adhésion thérapeutique (adapté de Lehmann et coll. (25) et de Lam et coll. (26))**

Méthode de mesure	Description	Forces de la mesure	Limites de la mesure
Monitoring des médicaments dans le sang <b>METHODE DIRECTE</b>	Concentration du médicament ou des métabolites dans le plasma, le sérum ou le sang en fonction du moment du prélèvement sanguin et de la dernière ingestion du médicament	Prouve que le médicament a été avalé	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Peut être utilisée uniquement pour un nombre restreint des médicaments</li> <li>• Peut-être biaisée par le comportement des patient-e-s</li> <li>• L'interprétation dépend des variations du métabolisme</li> <li>• Mesure statique</li> <li>• Pas possible d'identifier les causes de la non-adhésion</li> <li>• Chère</li> </ul>
Monitoring des médicaments dans l'urine <b>METHODE DIRECTE</b>	Concentration du médicament ou des métabolites éliminés par le rein dans un seul échantillon d'urine ou pendant une collecte d'urine de 24h		
Marqueurs biologiques <b>METHODE DIRECTE</b>	Marqueurs biologiques mesurés via des tests sanguins (p. ex. Hb1Ac)		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Peut être utilisée seulement pour un nombre restreint des médicaments</li> <li>• Peut-être biaisée par le comportement des patient-e-s</li> <li>• L'interprétation dépend des variations du métabolisme</li> <li>• Statique</li> <li>• Invasive (en cas de prélèvement de matériel biologique)</li> </ul>
Observation directe de la prise du médicament (DOT) <b>METHODE DIRECTE</b>	Les patient-e-s avalent le médicament devant le professionnel de santé		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Les patient-e-s doivent se déplacer pour être sur place au moment de l'ingestion du médicament</li> <li>• Contraignant</li> <li>• Est davantage une méthode d'intervention qu'une mesure</li> </ul>
Puce ingérable (Proteus®) <b>METHODE DIRECTE</b>	Microcapteur ingérable présent dans chaque comprimé, connecté avec un enregistreur de données sous la forme d'un patch cutané, et un software		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Expérience limitée</li> <li>• Invasive (plusieurs questions éthiques)</li> <li>• Chère</li> </ul>
Dispositif électronique <b>METHODE INDIRECTE</b>	Boîte à médicaments, équipée d'une puce électronique qui enregistre la date et l'heure de l'ouverture ou de l'activation du dispositif ( <i>Medication Events Monitoring System (MEMS®), Helping Hand®, etc.</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mesure longitudinale</li> <li>• Permet de distinguer la non-implémentation et la non-persistance</li> <li>• Données répétées, corrélées</li> <li>• Sensible au changement de comportement</li> <li>• Permet d'identifier les vacances thérapeutiques</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Les patient-e-s doivent accepter d'utiliser le pilulier pour chaque prise ou alors se rappeler des doses préparées à l'avance</li> <li>• Le dispositif peut interférer avec la vie quotidienne des patient-e-s</li> <li>• Biais positif possible (amélioration de l'adhésion, en se sachant monitorés, sur une durée de 4-5 semaines (27))</li> <li>• Le dispositif n'est pas adapté à toutes les formes galéniques</li> <li>• Coût d'investissement</li> <li>• Ne prouve pas l'ingestion</li> </ul>
Base de données (médicaments délivrés à la pharmacie, prescriptions)	Continuous multiple-interval measure of medication availability (CMA), Medication possession ratio	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Possible d'analyser des grandes bases de données</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ne montre pas la variabilité quotidienne de l'adhésion</li> <li>• N'est pas applicable si les patient-e-s ont plusieurs pharmacies ou si les données d'assurance ne sont pas disponibles</li> </ul>

Méthode de mesure	Description	Forces de la mesure	Limites de la mesure
des médecins ou données d'assurance) <b>METHODE INDIRECTE</b>	(MPR), Proportion of days covered (PDC), Continuous Measure of Medication Gaps (CMG), etc.*	<ul style="list-style-type: none"> <li>Permet d'identifier les patient-e-s à risque de non-adhésion (p. ex. les patient-e-s qui ne renouvellent pas leur traitement à la pharmacie pendant plusieurs mois)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Difficile de distinguer un arrêt selon recommandations médicales des autres raisons d'arrêt</li> </ul>
Outcomes cliniques <b>METHODE INDIRECTE</b>	Mesure des outcomes cliniques spécifiques à la maladie (p. ex. mesure de la tension artérielle)	L'adhésion et les outcomes cliniques sont fortement corrélés	<ul style="list-style-type: none"> <li>Influencée par plusieurs facteurs (biologiques et génétiques, environnementaux, autres comportements des patient-e-s)</li> <li>Variabilité intra- et inter-individuelle (p. ex. effet blouse blanche lors de la mesure de la tension artérielle)</li> </ul>
Comptage des comprimés <b>METHODE INDIRECTE</b>	Nombre des comprimés délivrés moins le nombre des comprimés retournés divisé par le nombre de comprimés qui auraient dû être consommés*	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mesure pas chère</li> <li>Mesure simple</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mesure statique</li> <li>Les patient-e-s doivent retourner le solde des comprimés</li> <li>Les patient-e-s peuvent jeter les comprimés non-avalés avant la visite (<i>pill dumping</i>)</li> </ul>
Auto-évaluation <b>METHODE INDIRECTE</b>	Auto-évaluation par les patient-e-s de leur prise des médicaments (p. ex. à travers des questionnaires)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mesure pas chère</li> <li>Mesure simple</li> <li>Permet d'explorer les facteurs influençant l'adhésion</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Risque de surestimer l'adhésion (faux positives)</li> <li>Perte de sensibilité en raison des problèmes de mémoire (difficile de se souvenir toutes les prises) et de la désirabilité sociale. L'administration (forme papier, forme électronique, internet) et la fréquence d'administration peuvent avoir un impact sur la mesure</li> <li>Questionnaires difficiles pour les patient-e-s avec un faible niveau d'alphabétisation</li> </ul>
Compte rendu du personnel soignant <b>METHODE INDIRECTE</b>	Évaluation des soignants en fonction des résultats cliniques et des discussions avec les patient-e-s	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mesure pas chère</li> <li>Mesure simple</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Manque de fiabilité et reproductibilité</li> <li>Risque de faux positifs et négatifs</li> </ul>
Discussion avec les proches <b>METHODE INDIRECTE</b>	Évaluation qualitative semi-structurée des opinions des proches	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mesure pas chère</li> <li>Mesure simple</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Manque de fiabilité et reproductibilité</li> <li>Risque de faux positifs et négatifs</li> </ul>

\*Plus de détails sont présents dans le Chapitre 4. Méthodologie

### 1.1.5 Interventions sur l'adhésion et leur impact sur les outcomes cliniques

*Inspiré d'un chapitre de livre co-écrit en collaboration avec Y. Van Camp, M. Cavassini et M. P. Schneider (1)*

Plusieurs interventions d'adhésion ont été étudiées au fil des années. Jusqu'à présent, une solution universelle pour améliorer l'adhésion thérapeutique reste difficile à trouver mais des interventions efficaces ont été identifiées. Les interventions visant à améliorer ou soutenir l'adhésion thérapeutique peuvent être simples ou complexes. Une intervention simple est une intervention qui vise à améliorer ou soutenir l'adhésion thérapeutique en se focalisant sur un aspect spécifique. Par exemple envoyer des messages de rappel à un·e patient·e peut être considéré comme une intervention simple. Une intervention complexe est une intervention constituée par plusieurs facteurs cognitifs, comportementaux et éducationnels. La consultation d'adhésion de la Pharmacie d'Unisanté<sup>6</sup> (cf. Chapitre 1.1.6) est un exemple d'intervention complexe car elle est individualisée et le contenu de l'entretien aborde des aspects cognitifs, comportementaux et sociaux.

Dans la littérature, les interventions simples ont été étudiées davantage (28). Par contre, au fil des années, il a été démontré que l'adhésion thérapeutique est un processus complexe et dynamique et que les interventions simples ont des limites. Envoyer des messages de rappel à des patient·e·s qui ne prennent pas intentionnellement leurs médicaments car ils craignent les effets indésirables (non-adhésion intentionnelle) aura un impact très faible, quasi-nul, sur la prise. Les interventions complexes, multidimensionnelles sont donc nécessaires. En 2014, la revue Cochrane a publié une mise à jour d'une revue qui recense les interventions visant à améliorer l'adhésion thérapeutique (4). La revue a identifié 17 (sur 182) études randomisées contrôlées avec un risque de biais minime pour ce qui concerne le design d'étude et les principaux outcomes cliniques. Dans ces études plusieurs approches ont été proposées pour améliorer l'adhésion des patient·e·s, la plupart présentant des interventions à plusieurs dimensions : le conseil (p. ex. entretien motivationnel ou la thérapie cognitive comportementale) et/ou le soutien quotidien (rappels, SMS, matériel didactique), des interventions interprofessionnelles, des programmes incluant les familles et les proches. Neuf études randomisées contrôlées (*randomized controlled trials*, RCTs) ont montré un effet positif sur l'adhésion, mais seulement cinq ont montré un effet positif sur l'adhésion et les outcomes cliniques. Le Tableau 1.3 résume les caractéristiques de ces 5 études. Les études sont très hétérogènes et aucune caractéristique commune n'a été identifiée.

---

<sup>6</sup> Depuis le 1er janvier 2019, la Polyclinique Médicale Universitaire, l'Institut universitaire de médecine sociale et préventive, l'Institut universitaire romand de santé au travail et de l'association Promotion santé Vaud, forment unisanté, Centre universitaire de médecine générale et santé publique à Lausanne. [www.unisante.ch](http://www.unisante.ch)

**Tableau 1.3 : Revue Cochrane sur les interventions améliorant l'adhésion thérapeutique : caractéristiques des cinq RCTs qui ont montré une amélioration de l'adhésion thérapeutique et des outcomes cliniques (Gi= groupe intervention, Gc= groupe contrôle) (1, 4)**

Étude	Setting, Nr. patient-e-s (Gi/Gc)	Pathologie	Durée étude	Intervention	Outcomes	Outil de mesure de l'adhésion	Résultats majeurs
Farooq <i>et coll.</i> [2011]	Hôpital Lady Reading (Pakistan) (55/55)	Schizophrénie	12 mois	Formation spécifique pour la personne responsable de la prise en charge (une personne de la famille vivant avec le-la patient-e depuis au moins 6 mois) et représentant un soutien à la prise du traitement	1) Adhésion 2) Symptômes et fonctionnement psychologique/ social/ professionnel (Global Assessment of Functioning Scale - GAF & Positive and Negative Syndrome Scale - PANSS)	Questionnaire : échelle d'auto-évaluation à 5 points (questionnaire adapté de Herz <i>et coll.</i> , Arch Gen Psychiatry, 2000). Adhésion évaluée à 3 mois, 6 mois et 12 mois.	1) Patient-e-s avec adhésion optimale : <u>3 mois</u> : 69.1% (Gi) vs. 28.0% (Gc), (p=0.05) <u>12 mois</u> : 67.3% (Gi) vs. 45.5% (Gc) (p<0.02, RR=1.59 ; 95% CI : 1.03-2.53) 3) Le Gi a montré une amélioration significative des symptômes et du fonctionnement psychologique/social/ professionnel
Gray <i>et coll.</i> [2012]	Hôpital Manchester Royal Eye (Angleterre) (64/63)	Hypertension (HTA) oculaire ou glaucome à angle ouvert	12 mois	Evaluation individuelle par un-e infirmier-ère des besoins et des croyances associées à la santé. Un suivi était ensuite planifié impliquant éducation, soutien et formation (5 consultations de 15 minutes par année face-à-face ou par téléphone)	1) Adhésion 2) Connaissance de la maladie, croyances associées à la maladie et aux médicaments, qualité des soins, fluctuation de la pression intraoculaire, changements dans la prise en charge clinique (modification ou ajout de collyres et/ou intervention chirurgicale)	Approvisionnement en médicaments (durant les 12 mois d'étude) et auto-évaluation à 12 mois ( <i>Revised Glaucoma Adherence Questionnaire</i> – GAQ-R)	1) Adhésion mesurée selon l'approvisionnement meilleure dans le Gi sur le 12 mois (70% vs 43%, $\chi^2=9.75$ , df=1, p=0.002). Adhésion mesurée par auto-évaluation meilleure pour le Gi pour les patient-e-s qui intentionnellement (Mann-Whitney Z=-6.22, p<0.001) ou non intentionnellement ont omis des doses (Mann-Whitney Z=-6.68, p<0.001). 2) A 24 mois (1 année post-intervention), le Gc a eu plus de fluctuation de la pression intraoculaire (3.4, SD 1.5 vs. 2.7, SD 1.5 mm Hg, $t=-2.53$ , df=119, p=0.013) et des changements dans la prise en charge clinique ( $\chi^2=4.39$ , df=1, p=0.036).

Étude	Setting, Nr. patient-e-s (Gi/Gc)	Pathologie	Durée étude	Intervention	Outcomes	Outil de mesure de l'adhésion	Résultats majeurs
Lester <i>et coll.</i> [2010]	3 cliniques VIH au Kenya (273/265)	VIH	12 mois	Intervention par SMS (short message service). Les patient-e-s du Gi reçoivent des SMS hebdomadaires de la part d'un-e infirmier-ère de la clinique et doivent répondre dans les 48 heures	1) Adhésion 2) Suppression de la charge virale plasmatique ARN du VIH-1	Question posée par les chercheur-euse-s à 6 et 12 mois (nombre des comprimés oubliés durant les derniers 30 jours). Patient-e-s considéré-e-s adhérent-e-s si elles ou ils disaient avoir pris >95% aux deux visites	1) Adhésion mesurée pour 168/273 patient-e-s (Gi) et 132/265 (Gc) [RR pour la non-adhésion Gi vs Gc = 0.81 ; 95% CI : 0.69-0.94 ; p=0.006] 2) Suppression de la charge virale mesurée pour 156/273 patient-e-s (Gi) et 128/265 (Gc) [RR échec virologique Gi vs Gc = 0.84 ; 95% CI : 0.71-0.99 ; p=0.04]
Morgado <i>et coll.</i> [2011]	Clinique ambulatoire d'hypertension secondaire/dy lipidémie (Centre hospitalier Cova da Beira, Covilhã, Portugal) (98/99)	HTA	9 mois	Suivi trimestriel par un-e pharmacien-ne hospitalier-ère. Les pharmacien-ne-s discutent avec les patient-e-s et elles-ils les forment. Les pharmacien-ne-s identifient les problèmes liés au traitement et communiquent avec les médecins.	1) Adhésion 2) Pression artérielle systolique (syst.) et diastolique (dias.)	Questionnaire à 5 items (inspiré du questionnaire à 4 items Morisky). Adhésion évaluée à l'inclusion et à 9 mois.	1) Adhésion meilleure dans le Gi (74.5% vs. 57.6%, p=0.012). 2) Le contrôle de la pression meilleur dans le Gi (63.3% vs. 43.4% - OR = 2.2 ; 95% CI : 1.3-4.0 ; p=0.005). Pression artérielle syst. et dias. plus basse dans le Gi (syst. : -7.4 mmHg (Gi) – vs. -0.9 mmHg (Gc), p=0.006 / dias : -2.7 mmHg (Gi) vs. -1.0 mmHg (Gc), p=0.020).

Étude	Setting, Nr. patient·e-s (Gi/Gc)	Pathologie	Durée étude	Intervention	Outcomes	Outil de mesure de l'adhésion	Résultats majeurs
Wu <i>et coll.</i> [2006]	Prince of Wales Hospital (Hong Kong) (223/219)	Polymorbidités (à l'inclusion les médicaments les plus pris étaient les suivants : Diurétiques, antiagrégants, dérivés nitrés)	24 mois	6-8 appels téléphoniques de 10-15 minutes un·e pharmacien·ne et le·la patient·e pour discuter des problèmes liés au traitement, avoir des informations concernant les effets indésirables, promouvoir l'adhésion et superviser le suivi médical.	1) Adhésion 2) Temps entre la randomisation et le décès (toute cause confondue)	Questionnaire (développé pour l'étude). Adhésion évaluée au moment du screening, à moment de la randomisation et à 24 mois.	1) Le Gi avait moins de patient·e-s non adhérent·e-s qui sont resté·e-s non adhérent·e-s (7% vs 18%, $p<0.001$ ), et plus de patient·e-s adhérent·e-s qui sont resté·e-s adhérent·e-s (81% vs 58%, $p=0.038$ ). 2) Décès – RR ajusté : 1.61 (1.05 à 2.48 ; $p=0.029$ ) et 2.87 (1.80 à 2.56) pour les patient·e-s avec un score d'adhésion 34-66% et 0-33% comparé·e-s à celles et ceux avec un score >67% 3) Conseil téléphonique associé à une réduction de 41% du risque de décès (RR = 0.59 ; 95% CI : 0.35 - 0.97 ; $p=0.039$ )

### 1.1.6 La consultation d'adhésion de la Pharmacie d'Unisanté

*L'émission radio « CQFD » s'est intéressée à la consultation d'adhésion de la Pharmacie d'Unisanté. Marie P. Schneider a participé à l'émission et j'ai réalisé l'entretien d'adhésion. Un extrait de l'entretien est disponible en suivant le lien <http://www.rts.ch/audio/la-1ere/programmes/cqfd/7977027-gros-plan-sur-l-adhesion-therapeutique-13-09-2016.html> (29)*

En 1995, la Pharmacie d'Unisanté (Lausanne, Suisse) a introduit l'utilisation des piluliers électroniques dans la prise en charge des patient·e·s hypertendu·e·s (30). Depuis 2004, en collaboration avec le service des maladies infectieuses du Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV, Lausanne, Suisse), la Pharmacie d'Unisanté a développé progressivement la consultation d'adhésion pour patient·e·s VIH (31). Entre 2004 et 2014, 819 patient·e·s avec différentes pathologies ont été suivis à la consultation d'adhésion. Plus précisément, en 2014, 268 patient·e·s étaient suivi·e·s dont 187 patient·e·s VIH, 28 patient·e·s avec sclérose en plaques, 9 patient·e·s sous thérapies oncologiques orales et 44 patient·e·s avec d'autres maladies chroniques (p. ex. hypertension, diabète de type 2, dialyse chronique) (31). Ce programme est assuré par les pharmacien·ne·s d'Unisanté, spécialisé·e·s dans ce domaine, en coordination avec les équipes médicale et infirmière afin de soutenir l'adhésion thérapeutique et promouvoir une continuité des soins dans la prise en charge des patient·e·s (32). La consultation d'adhésion d'Unisanté associe, au suivi habituel, un programme de soutien de l'adhésion thérapeutique combinant la mesure électronique de l'adhésion par le pilulier électronique et des entretiens semi-structurés de type motivationnel.

L'activité standard sur laquelle se greffe le programme d'adhésion est la suivante : les pharmacien·ne·s valident l'ordonnance médicale selon les bonnes pratiques officinales (posologie, interactions, effets secondaires fréquents ou graves, contre-indications), puis donnent les explications spécifiques quant à l'utilisation de chaque médicament (32).

Les entretiens d'adhésion à la Pharmacie d'Unisanté durent en moyenne 15-20 minutes et sont réalisés à une fréquence régulière. Durant les premiers 3-6 mois (phase initiale), le rythme d'avancement (et le nombre des visites à la pharmacie) est dicté par les besoins des patient·e·s. Durant cette phase les patient·e·s sont suivi·e·s si possible par les même pharmacien·ne·s. Si les barrières rencontrées sont résolues ou gérées par les patient·e·s, si l'adhésion est adéquate sur une durée minimale de 4 mois, si les patient·e·s ne sont pas en échec thérapeutique et si les patient·e·s ont été vu·e·s par les pharmacien·ne·s au minimum à trois reprises, les patient·e·s passent dans la phase de consolidation. Cette phase dure habituellement 12 mois et durant cette phase les patient·e·s consolident le nouveau comportement acquis autour de leur traitement. Les patient·e·s sont vu·e·s en entretien par les pharmacien·ne·s présent·e·s ce jour-là à la consultation d'adhésion. Si les patient·e·s désirent continuer le suivi au-delà des 12 mois, même si l'adhésion est adéquate, il y a le passage dans

la phase de maintien. Les entretiens ont lieu 2-3 fois par année et ils sont brefs (simple validation de l'utilisation des piluliers). Les remplissages des flacons ont lieu en fonction des disponibilités des patient·e·s (il n'est pas possible de délivrer plus que 3 mois de traitement à la fois).

Le passage d'une phase à l'autre peut avoir lieu à tout moment, par exemple un·e patient·e peut revenir à la phase initiale si des nouvelles barrières à la prise du traitement se présentent. L'interruption du suivi est proposée, après la fin de la phase de consolidation, si l'adhésion est adéquate depuis plusieurs mois, si les barrières sont réglées/bien gérées et si les objectifs thérapeutiques sont atteints. Cette décision est prise en discutant avec les patient·e·s et les médecins.

Au moment de l'inclusion les patient·e·s reçoivent un ou plusieurs pilulier·s. L'utilisation des piluliers leur permet d'avoir un feedback direct sur leur prise. En effet, quand les patient·e·s ouvrent le pilulier, l'affichage sur le pilulier passe de « 0 » à « 1 » et les patient·e·s savent ainsi qu'elles·ils ont déjà pris leur comprimé. L'affichage se remet à « 0 » chaque nuit.

A chaque visite à la pharmacie la lecture du pilulier a lieu. Après lecture du pilulier électronique et comptage des comprimés retournés (pour valider les données d'adhésion), les pharmacien·ne·s s'entretiennent avec les patient·e·s en suivant un canevas d'entretien basé sur le modèle de Fisher et sur l'évaluation des barrières/effets secondaires et facteurs facilitants que les patient·e·s rencontrent au quotidien (2, 33). L'intervention d'adhésion s'articule de la façon suivante : 1) évaluation des connaissances et des besoins de connaissances des patient·e·s quant à leur médicaments, 2) évaluation de la motivation à suivre le traitement (concepts de *self-efficacy*, *readiness to treatment*) et 3) évaluation de l'autogestion du traitement dans la routine quotidienne (33). Les pharmacien·ne·s soutiennent les patient·e·s dans la recherche de solutions individuelles aux problèmes d'adhésion thérapeutique. Les solutions peuvent relever d'éléments cognitifs, motivationnels, organisationnels, sociaux et par l'acquisition d'aptitudes comme par exemple la gestion des effets indésirables et le rattrapage de doses oubliées. En début d'entretien, avant que le rapport d'adhésion ne soit montré aux patient·e·s, les pharmacien·ne·s posent des questions spécifiques aux patient·e·s afin de valider l'utilisation du pilulier : « avez-vous préparé des doses à l'avance (pocket-doses) ? », « après combien de temps suite à l'ouverture du pilulier, avalez-vous le comprimé ? », « est-ce qu'il y a eu des périodes non-monitorées depuis la dernière visite à la pharmacie (p. ex. « vous avez été hospitalisé, vous avez reçu les médicaments à l'hôpital et vous n'avez pas utilisé le pilulier électronique ? »), « avez-vous oublié des doses ? (Quand ? combien ? comment ?) ».

A la fin de chaque entretien, les pharmacien·ne·s résument l'entretien et joignent leur appréciation au rapport d'adhésion ; ce rapport est transmis par voie électronique aux et parfois aux infirmier·ère·s qui pourront alors en tenir compte durant la visite médicale. Une

copie du rapport est transmise, si souhaité, aux patient·e·s. A l'issue de l'entretien, les patient·e·s se rendent en consultation chez leur médecin (32).

A l'issue de la consultation médicale, les patient·e·s retournent à la pharmacie afin de retirer la suite du traitement et d'agender le prochain rendez-vous à la pharmacie (32). Un exemple de rapport d'adhésion se trouve en annexe (Annexe 1).

## 1.2 Collaboration interprofessionnelle

Dans notre système de santé, les patient·e·s chroniques sont pris·es en charge par différents professionnels de santé. Ces professionnels travaillent ensemble mais cette collaboration est souvent fragmentaire (34). En 2013, la *World Health Professions Alliance* (WHPA) a publié une déclaration sur les collaborations entre les professionnels de santé (35). Des collaborations interprofessionnelles conduisent à une meilleure coordination entre les professionnels de santé, les patient·e·s et les familles (35), donnent l'opportunité aux patient·e·s de prendre part aux décisions médicales (35), contribuent à un système de santé plus sûr (35), à une satisfaction plus élevée pour les professionnels de santé (35, 36) et à une meilleure utilisation des ressources (35, 36). De plus, une collaboration interprofessionnelle réussie apporte une satisfaction plus élevée des patient·e·s (37), augmente la qualité des soins (38) et la qualité de vie des patient·e·s (36). La collaboration interprofessionnelle fait aussi partie de la stratégie globale de l'OMS « *WHO global strategy on integrated people-centred health services 2016-2026* » (39). Les objectifs de cette stratégie sont de : 1) responsabiliser et impliquer les personnes, 2) renforcer la gouvernance et la responsabilité (améliorer le dialogue politique, promouvoir la transparence dans les prises de décision, créer des systèmes solides pour la responsabilité collective), 3) réorienter le modèle de soins, 4) coordonner les services, 5) créer un environnement favorable au changement (39). En Suisse en 2007, un groupe de travail de l'Académie Suisse des Sciences Médicales (ASSM) a élaboré une « charte » concernant la collaboration entre les professionnels de la santé (40). Selon cette « charte », les patient·e·s sont des partenaires dans la collaboration interprofessionnelle, les professions de la santé doivent clarifier et définir leurs compétences et leurs responsabilités, la prise en charge intégrée doit être encouragée et des modules communs interprofessionnels doivent être élaborés pour la formation pré/post-graduée (40).

En 2012, la conseillère nationale suisse Ruth Humbel avec le postulat « Place des pharmacies dans les soins de base » invitait le Conseil fédéral de la Suisse à indiquer quelles tâches les pharmaciens·ne·s pouvaient assumer dans le domaine de la santé publique (postulat 12.3864) (41). Selon le rapport rédigé par le Conseil Fédéral en 2016, les pharmaciens·ne·s d'officine sont amené·e·s à endosser un rôle important dans la prise en charge des patient·e·s ambulatoires en collaborant avec les autres professionnels de santé (42). Selon le Conseil

Fédéral la collaboration interprofessionnelle permettrait un suivi des patient·e·s de meilleure qualité et surtout de remédier aux pénuries régionales au niveau de l'offre sanitaire. Les rôles des professionnels de santé devraient être clarifiés pour arriver à proposer des soins de base de qualité (42). Selon les expertises BASS<sup>7</sup> et IZAA<sup>8</sup> mandatées par le Conseil Fédéral, divers facteurs doivent être réunis pour qu'une collaboration interprofessionnelle puisse fonctionner. Les programmes doivent répondre aux besoins des groupes spécifiques de patient·e·s à risques (p. ex. patient·e·s atteints de maladies chroniques), les informations doivent être échangées de manière structurée, les rôles des professionnels doivent être clairement définis, une formation interprofessionnelle doit être planifiée, les professionnels de santé impliqués dans ces collaborations doivent recevoir une certification/labellisation, les prestations doivent être rémunérées (42). Toujours en Suisse, l'office fédéral de la santé publique (OFSP) a lancé un programme de promotion «Interprofessionnalité dans le domaine de la santé » (43). La première phase a débuté en 2017 et se terminera en 2020. Ce programme présente deux volets : l'élaboration de nouvelles bases de connaissances pratiques (dans le cadre de projets de recherche) et l'analyse et la documentation d'instruments et d'offres exemplaires existants (43).

---

<sup>7</sup> Bureau d'études de politique du travail et de politique sociale

<sup>8</sup> Bureau Andreas Frei – Études et conseils en économie de la santé

# 2 But de la thèse et présentation des études

---

## 2.1 But général et structure de ce travail de thèse

L'adhésion thérapeutique fait partie intégrante de la prise en charge des patient·e·s aigu·e·s et chroniques. Adresser la problématique de la non-adhésion est actuellement une priorité de santé publique. Des parcours thérapeutiques interprofessionnels et structurés sont donc nécessaires (44). Ces programmes interprofessionnels doivent répondre aux besoins des groupes spécifiques de patient·e·s à risque et les rôles des professionnels impliqués doivent être clairement définis (42). En ce qui concerne la consultation d'adhésion de la Pharmacie d'Unisanté<sup>9</sup> (*Interprofessional Medication Adherence Program – IMAP*) (cf. Chapitre 1.1.6), les premières études en lien avec ce programme, notamment dans la maladie VIH, ont montré un gain en termes d'adhésion thérapeutique, d'atteinte des objectifs cliniques et de rétention dans les soins (analyse en cours) (45). Maintenant, il est important de comprendre quels sont les besoins, en terme d'adhésion thérapeutique, d'autres groupes des patient·e·s (p. ex. patient·e·s traité·e·s avec des nouveaux médicaments ou patient·e·s complexes) afin d'arriver à affiner les programmes d'adhésion déjà existants et/ou à les implémenter avec succès dans d'autres contextes.

Ce travail de thèse se focalise sur trois aspects :

- 1) **Interprofessionnalité** : identifier les rôles que les pharmaciens et les infirmiers peuvent recouvrir dans des programmes interprofessionnels d'adhésion
- 2) **Évaluer les besoins en terme d'adhésion de populations de patient·e·s bien définies**
- 3) **Définir une étude d'intervention**

Cette thèse s'est ainsi intéressée à l'adhésion thérapeutique des patient·e·s avec thrombose veineuse profonde, des patient·e·s dialysé·e·s, et des patient·e·s diabétiques et avec atteinte rénale. Les études qui constituent ce travail de thèse ont été réalisées au sein du groupe de recherche du Centre de Pharmacie Communautaire d'Unisanté en collaboration avec le Centre Universitaire Hospitalier Vaudois (CHUV, Lausanne, Suisse).

---

<sup>9</sup> Pour rappel, depuis le 1er janvier 2019, la Policlinique Médicale Universitaire, l'Institut universitaire de médecine sociale et préventive, l'Institut universitaire romand de santé au travail et de l'association Promotion santé Vaud, forment unisanté, Centre universitaire de médecine générale et santé publique à Lausanne. [www.unisante.ch](http://www.unisante.ch)

Deux parties constituent le travail de thèse : (A) une revue de littérature visant à identifier des collaborations interprofessionnelles entre pharmacien·ne·s et infirmier·ère·s dans des interventions d'adhésion et description de leurs rôles dans ces collaborations; (B) trois études : (i) évaluation de l'adhésion thérapeutique des patient·e·s sous rivaroxaban (étude RIVA), (ii) évaluation de l'adhésion thérapeutique et des croyances associées au traitement des patient·e·s dialysé·e·s suisses et des patient·e·s dialysé·e·s ayant vécu une migration (étude DIANA), (iii) conception d'une étude randomisée avec un design novateur pour pouvoir mesurer l'impact de la consultation d'adhésion sur l'adhésion thérapeutique et les scores cliniques des patient·e·s diabétiques et avec atteinte rénale (étude PANDIA IRIS). La Figure 2.1 illustre la structure de ce travail de thèse.

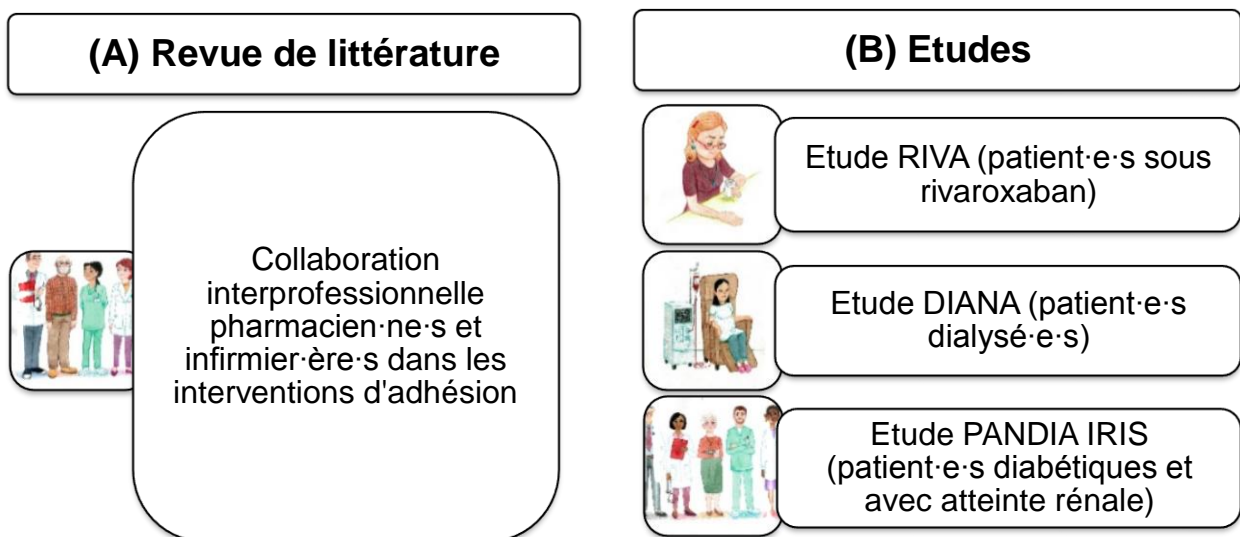


Figure 2.1 : Structure de ce travail de thèse

## 2.2 Présentation des études

Les chapitres suivants (2.2.1, 2.2.2 et 2.2.3) illustrent brièvement les trois situations de santé auxquelles nous nous sommes intéressé·e·s et leur prévalence (thrombose veineuse profonde, insuffisance rénale chronique, insuffisance rénale & diabète de type 2). Ensuite, les traitements disponibles en Suisse et employés dans ces trois différents contextes seront présentés. Finalement, l'état actuel des connaissances dans le domaine de l'adhésion sera détaillé. Chaque chapitre se terminera avec la justification et l'objectif de l'étude correspondante.

### **2.2.1 Thrombose veineuse profonde**

La thrombose veineuse profonde (TVP) et l'embolie pulmonaire (EP) sont deux manifestations de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) (46). La maladie thromboembolique veineuse est la troisième pathologie cardiovasculaire aiguë la plus fréquente dans le monde après l'infarctus du myocarde et l'accident vasculaire cérébral (AVC) (47, 48).

De nombreux facteurs favorisant l'apparition d'une MTEV : (a) des facteurs temporaires majeurs (p. ex. chirurgie orthopédique majeure, insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde, alitement de plus de trois jours, immobilisation plâtrée), (b) des facteurs temporaires mineurs (voyage récent de plus de 6 heures, accouchement récent de moins de six semaines, un traitement hormonal contraceptif ou substitutif) ou (c) des facteurs permanents (plus que 75 ans, paralysie d'un membre, thrombophilie, antécédent personnel de MTEV) (46, 49)

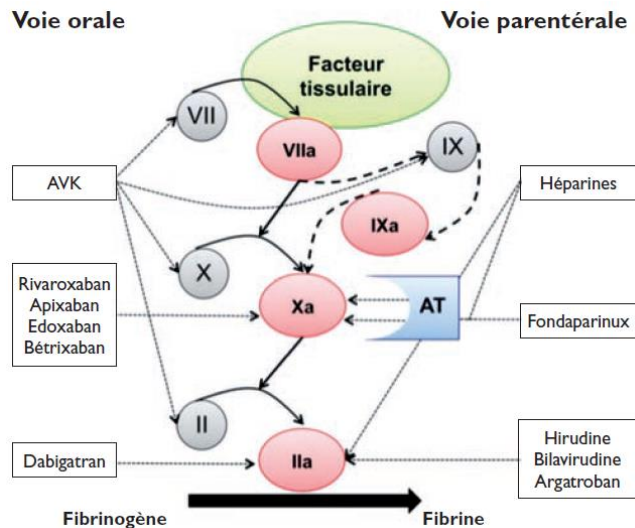
La thrombose veineuse profonde est une obstruction d'une veine profonde par un thrombus. Si le thrombus migre dans les artères pulmonaires, une EP peut survenir (46). La triade de Virchow décrit les éléments à l'origine des thromboses veineuses ou artérielles : une stase veineuse, une hypercoagulabilité et une atteinte de la paroi vasculaire. Un thrombus veineux peut se former si au moins un des éléments de la triade de Virchow est présent, mais surtout à cause d'une stase et/ou hypercoagulabilité (46, 49)

Les symptômes fonctionnels et physiques associés à une TVP peuvent être les suivants : douleur, sensibilité, œdème, chaleur, troubles de la coloration cutanée (46, 49). L'apparition des symptômes est rapide et unilatérale (46, 49).

L'incidence annuelle est d'environ 70-140 cas de TVP par 100'000 personnes.

#### **2.2.1.1 Traitements antithrombotiques**

Les médicaments anticoagulants sont employés pour traiter la thrombose veineuse profonde (49). En agissant sur les facteurs de la cascade de la coagulation, ceux-ci interrompent le processus de coagulation (Figure 2.2).



**Figure 2.2 : Cascade de la coagulation (50)**

Le facteur tissulaire (FT) au contact avec le sang permet l'activation du facteur VII. Le complexe FT-VIIa active le facteur IX (FIX) et le facteur X (FX). Le FXa permet au FII (prothrombine) de se transformer en FIIa (thrombine). La thrombine transforme le fibrinogène en fibrine (49).

Les anticoagulants peuvent se présenter sous forme d'injectables ou sous forme de médicaments oraux. Les anticoagulants disponibles en Suisse sont listés dans le Tableau 2.1.

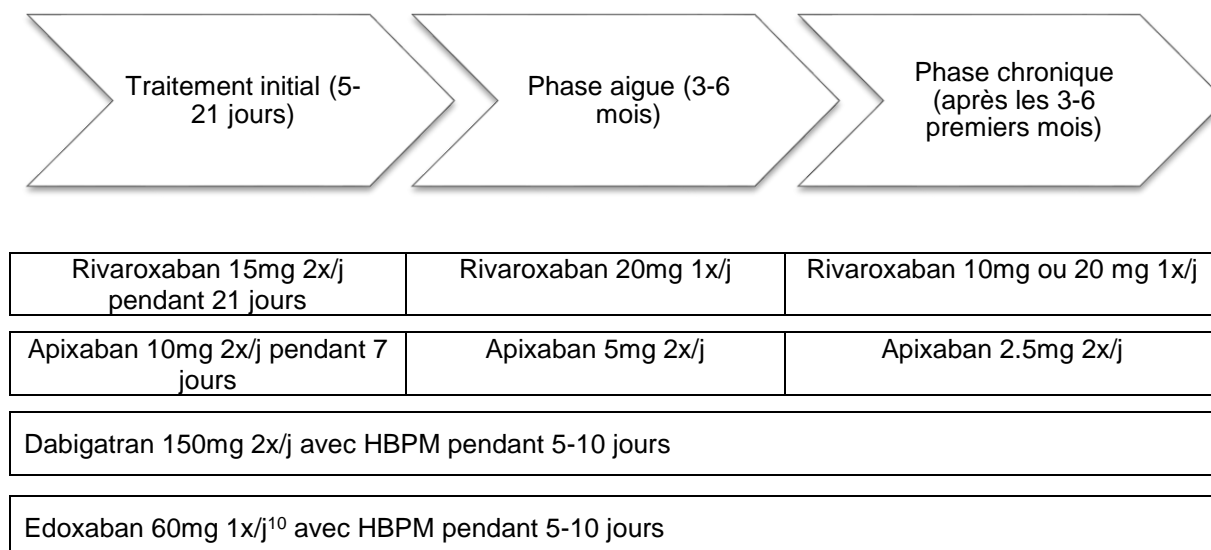
**Tableau 2.1 : Anticoagulants disponibles en Suisse (2018) (51)**

	Classe	Principe actif	Médicament (liste non-exhaustive)
Injectables	Héparine non-fractionnées	<ul style="list-style-type: none"> <li>Héparine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Calciparine®</li> <li>Liquemine®</li> </ul>
	Héparines de bas poids moléculaire	<ul style="list-style-type: none"> <li>Daltéparine</li> <li>Enoxaparine</li> <li>Nadroparine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fragmin®</li> <li>Clexane®</li> <li>Fraxiparine®</li> <li>Fraxiforte®</li> </ul>
	Pentasaccharide	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fondaparinux</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Arixtra®</li> </ul>
Oraux	Antagonistes de la vitamine K (AVK)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Acénocoumarol</li> <li>Phenprocoumone</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sintrom®</li> <li>Marcoumar®</li> </ul>
	Inhibiteur direct de la thrombine (facteur IIa)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dabigatran</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pradaxa®</li> </ul>
	Inhibiteurs direct du facteur Xa	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rivaroxaban</li> <li>Apixaban</li> <li>Edoxaban</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Xarelto®</li> <li>Eliquis®</li> <li>Lixiana®</li> </ul>

Selon les guidelines de l'« American College of Chest physicians » (52), publiées en 2016, pour une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire chez des patient-e-s sans cancer, un traitement avec dabigatran, rivaroxaban, apixaban ou edoxaban représente le premier choix. Pour les patient-e-s avec un cancer, les héparines à bas poids moléculaire sont à utiliser en première intention (52). La durée recommandée du traitement est de 3 mois sauf pour les cas suivants où un traitement à long terme peut être envisagé : 1) patient-e-s avec

une TVP proximale de la jambe ou EP présentant un risque bas ou modéré de saignement ;  
 2) patient·e-s avec une MTEV secondaire et un risque bas à modéré de saignement; 3)  
 patient·e-s avec une TVP de la jambe ou EP, et un cancer actif (52)

Les nouveaux anticoagulants oraux présentent l'avantage de pouvoir être administrés par voie orale à dose fixe sans nécessité d'un monitoring de laboratoire comme la mesure de l'*International normalized ratio* (INR) utilisé pour l'adaptation du dosage des anti vitamines K (AVK) (53-55). Des méta-analyses décrivent une efficacité similaire des nouveaux anticoagulants oraux comparativement aux AVK dans le traitement des TVP et, selon les données de pharmacovigilance publiées à ce jour, un risque plus bas de saignement (56, 57). Les posologies des nouveaux anticoagulants oraux employés dans le traitement d'une TVP sont illustrées dans la Figure 2.3.



**Figure 2.3 : Posologies des nouveaux anticoagulants oraux employés dans le traitement de la thrombose veineuse profonde**  
 (adapté de Mazzolai *et coll.* (58))

10 30 mg 1x/j si ClCreat<30-50ml/min, poids corporel ≤60 Kg ou utilisation concomitante de ciclosporine, dronédarone, érythromycine, kétoconazole, quinidine, verapamil. 51. Information sur le médicament: Swissmedic, Schweizerisches Heilmittelinstitut; [Available from: <http://www.swissmedicinfo.ch/>. Accessed: 26.02.2019.

### **2.2.1.2 Étude RIVA – Adhésion des patient·e·s sous rivaroxaban pour une thrombose veineuse profonde des membres inférieurs. Étude de cohorte.**



L'introduction des nouveaux anticoagulants peut être considérée comme une révolution dans le traitement anticoagulant. La disponibilité des médicaments qui sont administrables par voie orale, sans nécessité de contrôle strict de laboratoire, représente une amélioration potentielle de la prise en charge clinique des patient·e·s et de leur qualité de vie. Néanmoins, l'avantage principal conféré par la simplicité d'utilisation des nouveaux traitements peut devenir en même temps une limite importante en cas d'adhésion suboptimale au traitement. En effet, une adhésion suboptimale ou alors excessive serait susceptible de provoquer des complications soit thrombotiques, soit hémorragiques (59).

A l'heure actuelle, rares sont les études qui s'intéressent à l'adhésion des patient·e·s avec thrombose veineuse profonde et traités par des anticoagulants oraux. Lai *et coll.* (60) ont mesuré l'adhésion thérapeutique à partir de bases des données électroniques de l'hôpital *Singapore General Hospital* en calculant le MPR (medication possession ratio). La durée moyenne ( $\pm$ SD) du traitement était de  $10.47 \pm 0.79$  mois pour rivaroxaban ( $n=94$ ) et  $11.10 \pm 1.85$  mois pour la warfarine ( $n=137$ )<sup>11</sup>. La période considérée pour le calcul du MPR n'a pas été spécifiée. L'adhésion moyenne ( $\pm$ SD) au rivaroxaban était  $0.904 \pm 0.094$  et l'adhésion à la warfarine  $0.804 \pm 0.159$  (60). Trois études ont évalué la discontinuation au traitement (61-63). Ageno *et coll.* (61) ont réalisé l'étude XALIA, une étude internationale multicentrique et prospective dans 21 pays. Dans l'étude XALIA, 944 patient·e·s sur les 2619 patient·e·s inclus·es sous rivaroxaban (36%) ont vécu des effets indésirables, 279 (10.6%) ont vécu des effets indésirables sérieux et 157 (6%) ont vécu des effets indésirables qui les ont amenés à discontinuer le traitement (61). Dans l'étude randomisée *Einstein-DVT Dose-Ranging study* ( $n=543$ ), 9 patient·e·s traité·e·s avec rivaroxaban 20mg (sur 135, 7%), 7 traité·e·s avec rivaroxaban 30mg (sur 134, 5%) et 5 avec rivaroxaban 40mg (sur 136, 4%) ont discontinué le traitement à cause d'effets indésirables (62). Dans l'étude prospective *Dresden NOAC Registry* qui monitorait les patient·e·s avec thrombose veineuse profonde et/ou embolie pulmonaire ( $n=418$ ), 58.3% patient·e·s étaient encore sous traitement à 6 mois, 28.2% arrivaient au terme de leur traitement, 7.2% avaient changé d'anticoagulant, 3.6% avaient discontinué l'anticoagulation et 1.7% avaient retiré leur consentement à participer à l'étude (63). Aucune étude n'a monitoré l'adhésion thérapeutique avec un dispositif électronique en exploitant la richesse longitudinale des données.

---

<sup>11</sup> Les patient·e·s avec thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire ont été inclus·es, d'où la durée de traitement assez longue

Le but de l'étude RIVA - Rivaroxaban et adhésion thérapeutique - est de décrire l'adhésion au rivaroxaban (implémentation et persistance, données longitudinales) chez des patient-e-s ayant un épisode aigu de TVP aux membres inférieurs et suivis dans le service d'angiologie du CHUV (59). Les questions de recherche sont détaillées dans le Chapitre 3.

## 2.2.2 Insuffisance rénale chronique

Avec le vieillissement de la population, l'insuffisance rénale chronique (IRC) est devenue un problème de santé publique fréquent (64). Les causes qui peuvent amener à une IRC sont les glomérulopathies primitives, les néphrites interstitielles, les néphropathies vasculaires, les atteintes rénales au cours des maladies systémiques, les néphropathies héréditaires (64).

Selon les guidelines KDIGO (*Kidney Disease : Improving Global Outcomes*) (65), l'IRC est définie par l'un des critères suivants, présent au moins pendant 3 mois : un débit de filtration glomérulaire (eGFR) inférieur à 60ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, une albuminurie (taux d'excrétion d'albumine  $\geq$  30mg/24 heures ou rapport albumine/créatinine  $\geq$  30mg/g ( $\geq$  3 mg/mmol)), anomalies dans les sédiments urinaires, troubles électrolytiques dus à des problèmes tubulaires<sup>12</sup>, anomalies détectées par histologie, lésions structurelles détectées par imagerie, antécédents de transplantation rénale (65). L'IRC est classée en fonction de la cause, du taux d'eGFR et du taux d'albuminurie, comme illustré dans la Figure 2.4 (65).

				Persistent albuminuria categories Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30–300 mg/g 3–30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> ) Description and range	G1	Normal or high	$\geq$ 90		Monitor	Refer*
	G2	Mildly decreased	60–89		Monitor	Refer*
	G3a	Mildly to moderately decreased	45–59	Monitor	Monitor	Refer
	G3b	Moderately to severely decreased	30–44	Monitor	Monitor	Refer
	G4	Severely decreased	15–29	Refer*	Refer*	Refer
	G5	Kidney failure	<15	Refer	Refer	Refer

**Figure 2.4 : Classification de l'insuffisance rénale chronique selon les catégories de filtration glomérulaire et d'albuminurie**

En vert : risque faible, en jaune : risque modéré, en orange : risque élevé, en rouge : risque très élevé (65)

<sup>12</sup> Peuvent résulter de troubles de la réabsorption et de la sécrétion tubulaire rénale

On parle d'insuffisance rénale terminale (IRT) quand le débit de filtration glomérulaire est inférieur à 15ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (66). Les manifestations cliniques suivantes peuvent être associées à une IRT : hypertension artérielle ne répondant pas au traitement, œdèmes, hyponatrémie, acidose métabolique, rétention des substances azotées, hyperkaliémie, hypocalcémie et hyperphosphatémie (à l'origine d'une hyperparathyroïdie secondaire) (64). En Suisse, l'insuffisance rénale touche les 10% de la population (67). Les insuffisances rénales sévères et terminales concernent le 0.4% de la population et 0.1% nécessite une thérapie de substitution rénale, comme une dialyse ou une greffe (68).

Le traitement de l'insuffisance rénale est très complexe, comme illustré dans le Tableau 2.2.

**Tableau 2.2 : Traitement de l'insuffisance rénale (adapté de Lidsky-Haziza et coll.(69))**

<b>Hyperkaliémie</b>	
<i>Potassium</i>	Adaptation du régime alimentaire
	Introduction d'un chélateur du potassium <ul style="list-style-type: none"> <li>• Polystyrène sulfonate calcique</li> <li>• Polystyrène sulfonate sodique</li> </ul>
<b>Troubles phosphocalciques</b>	
<i>25 (OH) Vitamine D</i>	Supplément en vitamine D3
<i>Phosphate</i>	Adaptation du régime alimentaire
	Chélateur du phosphate : <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Sels calciques <ul style="list-style-type: none"> <li>• Carbonate de calcium</li> <li>• Acétate de calcium</li> </ul> </li> <li>2) Sels de sevelamer <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hydrochlorure de sevelamer</li> <li>• Carbonate de sevelamer</li> </ul> </li> <li>3) Lanthane <ul style="list-style-type: none"> <li>• Carbonate de lanthane</li> </ul> </li> <li>4) Sels d'aluminium <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hydroxyde d'aluminium</li> </ul> </li> <li>5) Sel de fer <ul style="list-style-type: none"> <li>• Oxyhydroxyde de fer</li> </ul> </li> </ol>
<i>Hormone parathyroïdienne (PTH)</i>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Correction d'un déficit en vit. D et traitement de l'hypocalcémie/hyperphosphatémie</li> <li>2) Analogue de la vitamine D <ul style="list-style-type: none"> <li>• Calcitriol</li> <li>• Paricalcitol</li> </ul> </li> <li>3) Calcimimétique <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cinacalcet</li> </ul> </li> </ol>
<b>Acidose métabolique</b>	
<i>Bicarbonate</i>	Bicarbonate de sodium
<b>Facteurs de risque cardiovasculaire</b>	
<i>Hypertension</i>	Inhibiteur de l'enzyme de conversion OU antagoniste du récepteur à l'angiotensine II
<i>LDL</i>	Mesures hygiéno-diététiques Combinaison simvastatine et/ou ézétimibe
<i>HbA1c</i>	Cf. Chapitre 2.2.3
<b>Rétention d'eau et de sodium</b>	
<i>Sodium</i>	Diurétiques thiazidiques Diurétiques de l'anse
<b>Anémie</b>	
	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Correction des déficits vitaminiques Evaluation d'une maladie hématologique</li> <li>2) Supplémentation en fer (IV ou per os)</li> <li>3) Introduction d'un agent stimulant l'érythropoïèse</li> </ol>

### **2.2.2.1 La dialyse**

Selon le rapport annuel 2015 de l'*European Renal association – European Dialysis and Transplant Association* (ERA-EDTA), 546'783 patient·e·s étaient en dialyse ou alors avaient été transplanté·e·s en 2015 (70). En Suisse en 2012, environ 4'000 patient·e·s ont été dialysé·e·s (68).

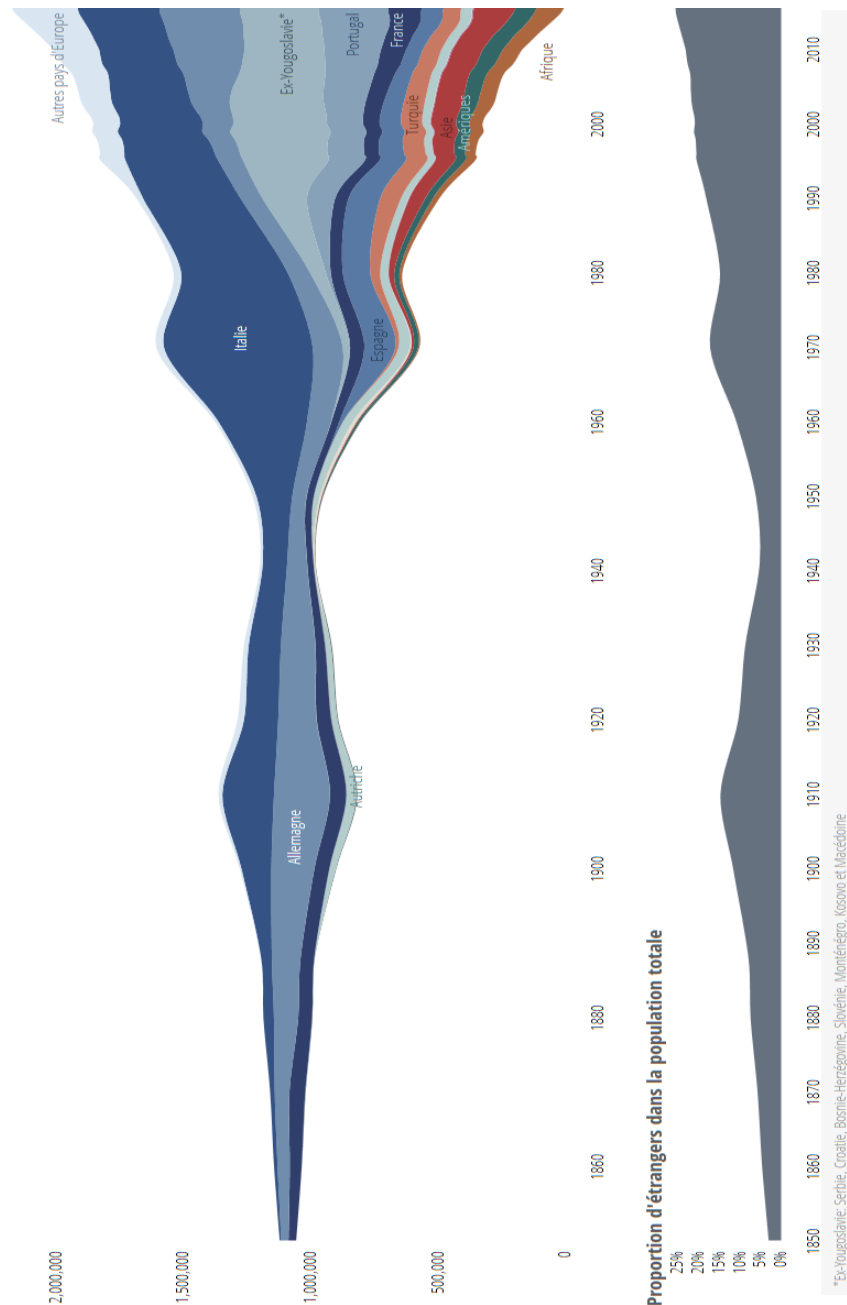
Deux types de dialyse existent : l'hémodialyse et la dialyse péritonéale. En 2012, 90% des patient·e·s étaient traité·e·s par hémodialyse et moins de 10% utilisaient la dialyse péritonéale (71).

L'hémodialyse est habituellement réalisée dans un centre de dialyse trois fois par semaine et chaque séance dure environ 4 heures. L'hémodialyse se réalise grâce à un circuit extracorporel du sang et du dialysat (64).

La dialyse péritonéale est réalisée à domicile. Les patient·e·s introduisent le dialysat dans la cavité abdominale au moyen d'un cathéter. Le péritoine joue alors le rôle de filtre (72).

### **2.2.2.2 Les patient·e·s migrant·e·s en Suisse et le service de dialyse chronique du CHUV**

Dans certains hôpitaux suisses, 20% des patient·e·s dialysé·e·s sont des patient·e·s migrant·e·s (73). Le CHUV conjointement avec Unisanté participent au réseau *Swiss Hospitals for Equity* (anciennement *Migrant-Friendly Hospitals* (MFH)) (74, 75). Cette démarche faisait partie du Programme national Migration et Santé de la Confédération Suisse (Office fédéral de la santé publique). Le programme Migration et Santé a été lancé en 2002 et avait comme objectif de promouvoir l'égalité des chances en matière de santé pour la population migrante en Suisse (promotion de la santé et prévention, accès aux soins, interprétariat communautaire et communication entre les professionnels et les patient·e·s allophones, formation des professionnels de la santé, recherche) (76-78). En Suisse, à la fin 2015, environ 25% des personnes vivant dans le pays étaient des non-nationaux (79). Entre 2015 et 2016, des flux migratoires historiques se sont faits en direction de l'Europe (75). En 2014, 500 personnes en moyenne se sont déplacées chaque jour en Europe (75). Dans les années 1990, plusieurs dizaines de milliers de Kosovars quittaient la guerre en ex-Yougoslavie en demandant l'asile politique notamment à la Suisse (75). La Figure 2.5 montre l'évolution de la composition de la population étrangère totale en Suisse de 1850 à 2016 (en considérant la nationalité). L'obtention de la nationalité suisse n'est pas immédiate (comme aux Etats-Unis par exemple) ; environ un cinquième de la population étrangère est né en Suisse mais a encore la nationalité d'origine (80).



**Figure 2.5 : Population étrangère totale en Suisse de 1850 à 2016, selon le pays ou la région d'origine** (l'épaisseur des courbes représente le nombre d' étranger·ère·s) (81)

La loi fédérale sur les étranger·ère·s (LEtr) (82) règle l'entrée et la sortie de Suisse, le séjour des étranger·ère·s et le regroupement familial. Elle règle aussi l'encouragement de l'intégrations des étranger·ère·s (82). « Si une personne travaille pendant son séjour en Suisse ou si une personne reste en Suisse pour plus de trois mois, elle doit être en possession d'une autorisation. Cette autorisation est délivrée par les offices cantonaux chargés des questions de migration ». Il existe trois types d'autorisation : l'autorisation de courte durée (moins d'un an), l'autorisation de séjour (de durée limitée) et l'autorisation d'établissement (de durée indéterminée) (83).

### **2.2.2.3 L'adhésion thérapeutique dans la maladie rénale chronique et dans la dialyse chronique**

L'insuffisance rénale est une maladie contraignante ; d'une part le régime alimentaire est caractérisé par des nombreuses restrictions (sel, protéines, potassium) et d'autre part l'apport des fluides doit être contrôlé. Finalement, la thérapie médicamenteuse est extrêmement complexe (plusieurs médicaments, plusieurs indications, plusieurs prises par jour, formes galéniques différentes) et elle induit des effets indésirables (84-86). Le nombre de comprimés à prendre par jour (en médiane 19 comprimés) est considéré comme étant le plus élevé parmi les maladies chroniques (87). Les séances de dialyse (la fréquence des séances et leur durée) doivent également être respectées. De telles contraintes ont un effet négatif sur la qualité de vie des patient·e·s, et nombre de patient·e·s ont des difficultés à gérer leur traitement (85). Dans l'insuffisance rénale terminale, la non-adhésion peut diminuer la qualité de vie (88) et augmenter le risque de mortalité et d'hospitalisations (89). Les facteurs qui sont associés à la non-adhésion sont la complexité du traitement et ses effets indésirables, certaines variables sociodémographiques (âge, sexe, ethnicité, statut social, emploi) et des facteurs cliniques et psychosociaux (état dépressif, croyances liées à la santé, soutien social, satisfaction des patient·e·s) (89-92).

Dans la littérature, en ce qui concerne la maladie rénale chronique et la dialyse chronique les résultats d'adhésion varient énormément. La définition de la non-adhésion, les méthodes de mesure utilisées pour évaluer l'adhésion, les caractéristiques des patient·e·s inclus·es dans les études sont très différentes à travers les études. Dans la revue de littérature de Karamanidou *et coll.*, l'adhésion thérapeutique aux chélateurs de phosphate se situe entre 22% et 74%; elle a été évaluée dans 34 études par différentes méthodes de mesure (principalement en mesurant le taux de phosphate dans le sang ou par auto-évaluation) sans spécification de la phase d'adhésion (initiation, implémentation ou persistance) (91). Une étude interventionnelle a évalué l'adhésion aux chélateurs de phosphate sur 17 semaines (93). L'intervention était menée par un·e infirmier·ère et l'adhésion a été mesurée électroniquement, par comptage des comprimés et par auto-évaluation. L'adhésion moyenne calculée chaque semaine à partir des données électroniques est passée de 82.5% à 94.0% dans le groupe intervention et de 85.5% à 75.9% dans le groupe contrôle (93).

L'adhésion aux médicaments antihypertenseurs des patient·e·s avec une maladie rénale chronique (eGFR<60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) était égale à 83% dans l'étude de Schmitt *et coll.* (n=7'227 patient·e·s) (94). L'adhésion a été calculée par MPR (medication possession ratio) sur deux ans. Des 7'227 patient·e·s, 67% avaient une bonne adhésion (≥80%) et 33% une adhésion suboptimale (<80%) (94). Dans une autre étude, 43.3% des patient·e·s avec une

maladie rénale chronique (n = 3936 patient·e-s) avaient une adhésion suboptimale aux antihypertenseurs (l'adhésion a été évaluée par le questionnaire Morisky à 4 items) (95).

En ce qui concerne l'adhésion aux médicaments pour l'hyperparathyroïdie, dans l'étude de Lee *et coll.* (n = 4923 patient·e-s), à 12 mois, 45.6% des patient·e-s sous cinacalcet avaient discontinué le traitement (ils avaient dépassé les 180 jours de non-rapprovisionnement durant la période d'analyse), 26.5% avaient une adhésion basse (MPR<80%) et 27.9% avaient une bonne adhésion (96). Forni *et coll.* ont également évalué l'adhésion thérapeutique au cinacalcet (97). L'adhésion a été mesurée électroniquement. Durant les deux premiers mois de suivi (sur une durée totale de suivi de 6 mois), l'adhésion moyenne était égale à 84.4% dans le groupe intervention (n = 19) et à 93.7% dans le groupe contrôle (n = 22). Durant les deux derniers mois de suivi, l'adhésion moyenne s'est améliorée de 10.3% dans le groupe intervention et a diminué de 5.5% dans le groupe contrôle (97).

En ce qui concerne les croyances associées au traitement, une différence plus grande entre la nécessité perçue du traitement et l'inquiétude générée par le traitement était liée à une probabilité plus basse d'avoir une adhésion suboptimale (OR=0.90 ; 95% CI : 0.85–0.96) chez des patient·e-s en dialyse péritonéale (n=201) (98). L'adhésion a été mesurée par auto-évaluation et à travers les marqueurs cliniques (taux de potassium, phosphate et albumine) (98).

Une autre étude a mis en évidence le fait qu'un manque de conviction dans la nécessité du traitement était associé à une adhésion suboptimale (n=112 patient·e-s hémodialysé·e-s) (85). Par contre, l'inquiétude ne semblait pas avoir d'impact sur l'adhésion. L'adhésion a été mesurée par le taux de phosphate plasmatique durant trois mois et par une échelle d'auto-évaluation qui visait à évaluer la non-adhésion intentionnelle et la non-adhésion involontaire (85).

#### **2.2.2.4 Étude DIANA – Dialyse chronique et adhésion thérapeutique : l'adhésion au traitement et les croyances associées aux médicaments diffèrent selon le type de permis de séjour?**



L'activité clinique interprofessionnelle (médecins, infirmier·ère-s, pharmacien·ne-s, diététicien·ne-s et autres professionnels) dans le service de dialyse chronique du CHUV montre que de nombreux patient·e-s ont des troubles de l'adhésion thérapeutique et ont des besoins particuliers en terme de traitement médicamenteux (99). Cette étude s'intéresse aux patient·e-s du service de dialyse chronique du CHUV dans lequel environ un tiers de la population est migrante (99). En effet, plusieurs études réalisées en Suisse se sont intéressées

à la santé des patient·e·s migrant·e·s (76, 100-102) mais aucune étude s'est intéressée à l'adhésion thérapeutique de ces patient·e·s (et en particulier des patient·e·s dialysé·e·s).

Selon McQuaid *et coll.* (103), la nécessité perçue du traitement et l'inquiétude suscitée par la prise des médicaments diffèrent d'un groupe culturel à l'autre. Cela a été observé chez les patient·e·s asthmatiques, diabétiques, vivant une dépression, infecté·e·s par le VIH et hypertendu·e·s. Les croyances associées à la maladie, aux médicaments et à l'autogestion peuvent être influencées par l'histoire, la culture, les expériences familiales et les préférences individuelles (103).

L'étude DIANA est constituée d'un volet quantitatif et d'un volet qualitatif. L'étude quantitative vise à évaluer l'adhésion des patient·e·s du service de dialyse chronique du CHUV (implémentation et persistance) en tenant compte du type de permis de séjour en leur possession (nationalité Suisse, autorisation valable cinq ans, autorisation d'établissement de durée indéterminée, admission provisoire, en attente d'une décision concernant la demande d'asile). L'étude quantitative veut également identifier les croyances associées aux médicaments de ces patient·e·s. L'étude qualitative vise à évaluer les connaissances et les perceptions de ces patient·e·s face à leur traitement et à décrire leur gestion du traitement. Les résultats de cette étude pourront être utilisés pour affiner les programmes de soutien à l'adhésion thérapeutique des patient·e·s en dialyse chronique du CHUV (99). Les questions de recherche de l'étude DIANA sont spécifiées dans le Chapitre 3.

### **2.2.3 Insuffisance rénale et diabète de type 2**

Dans le canton Vaud, le diabète (type 1 et type 2) touche 25'000 personnes ; 8'000 d'entre elles ignorent leur maladie (104). L'évolution de la maladie s'accompagne de plusieurs complications : maladies cardio-vasculaires, cécité, insuffisance rénale terminale nécessitant une dialyse et amputation non-traumatique des membres inférieurs (104). Les 30-40% des patient·e·s diabétiques de type 2 développent une atteinte rénale avec le temps, qui va aggraver le pronostic cardiovasculaire et rénal (66, 105). Les mécanismes qui amènent à une maladie rénale diabétique (MRD) sont : une glomérulosclérose diabétique (néphropathie diabétique classique) ou une athérosclérose de l'aorte et des artères rénales avec sténose éventuelle, néphroangiosclérose ou des maladies tubulo-interstitielles (106).

L'existence d'une insuffisance rénale (IR) complique la prise en charge des patient·e·s diabétiques. En effet, le risque d'hypoglycémie est accru en cas d'IR et est associé à une mortalité plus élevée (66, 107).

La prise en charge classique de la maladie rénale diabétique prévoit : 1) le contrôle glycémique (HbA1c <8%), 2) le contrôle tensionnel (tension artérielle <140/90 mmHg et <130/80 mmHg si

ACR<sup>13</sup> >30 mg/mmol), 3) la prévention cardiovasculaire avec statine ou statine+ézétimibe (LDL < 2.6 mmol/l), 4) l'anti-agrégation plaquettaire (prévention secondaire ou primaire avec acide acétylsalicylique 100mg/j si risque cardiovasculaire >10% à 10 ans) (66, 106, 108). Les posologies des médicaments antidiabétiques doivent être adaptées en fonction de la valeur de la filtration glomérulaire (Figure 2.6) (66, 109).

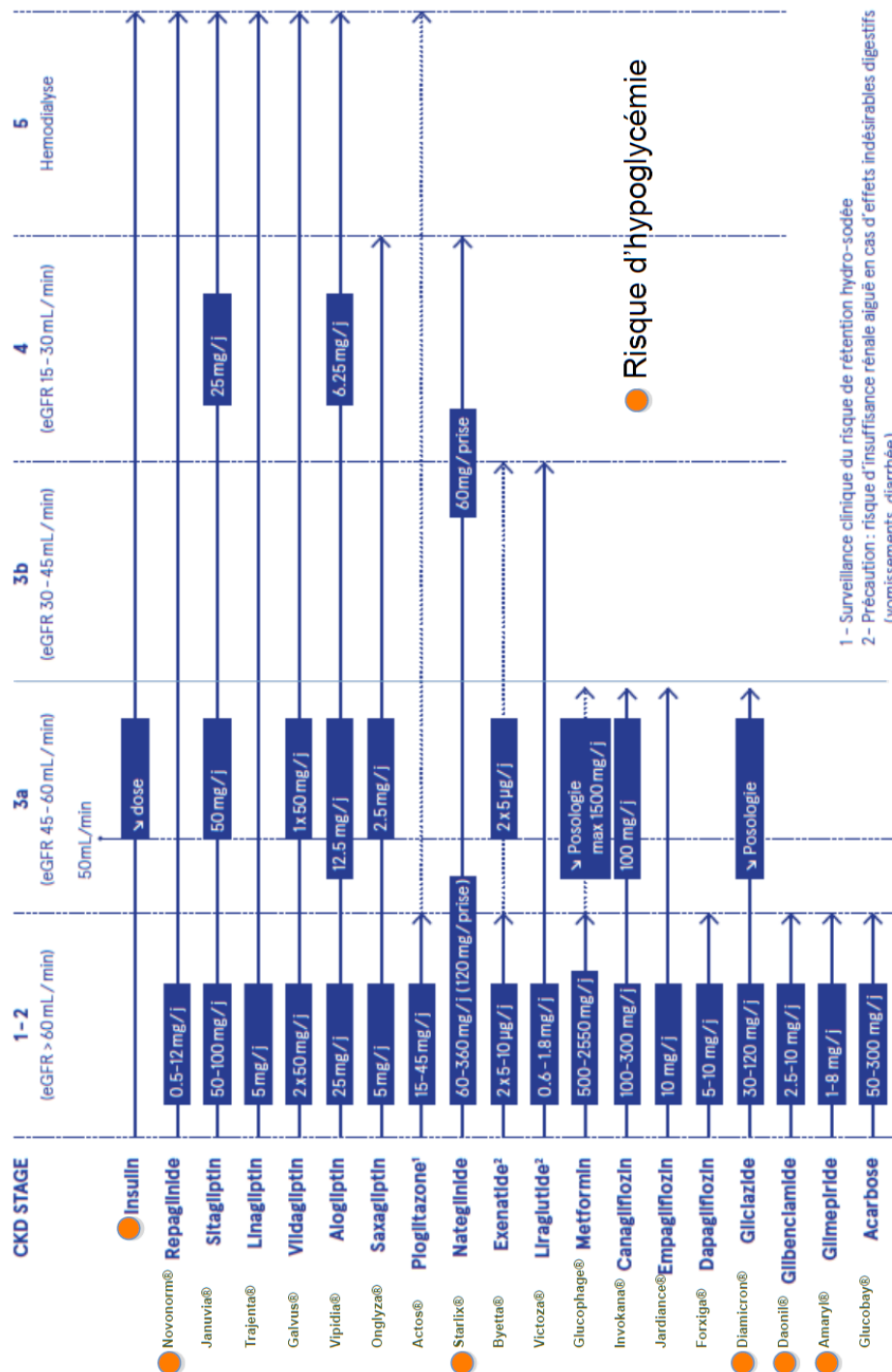
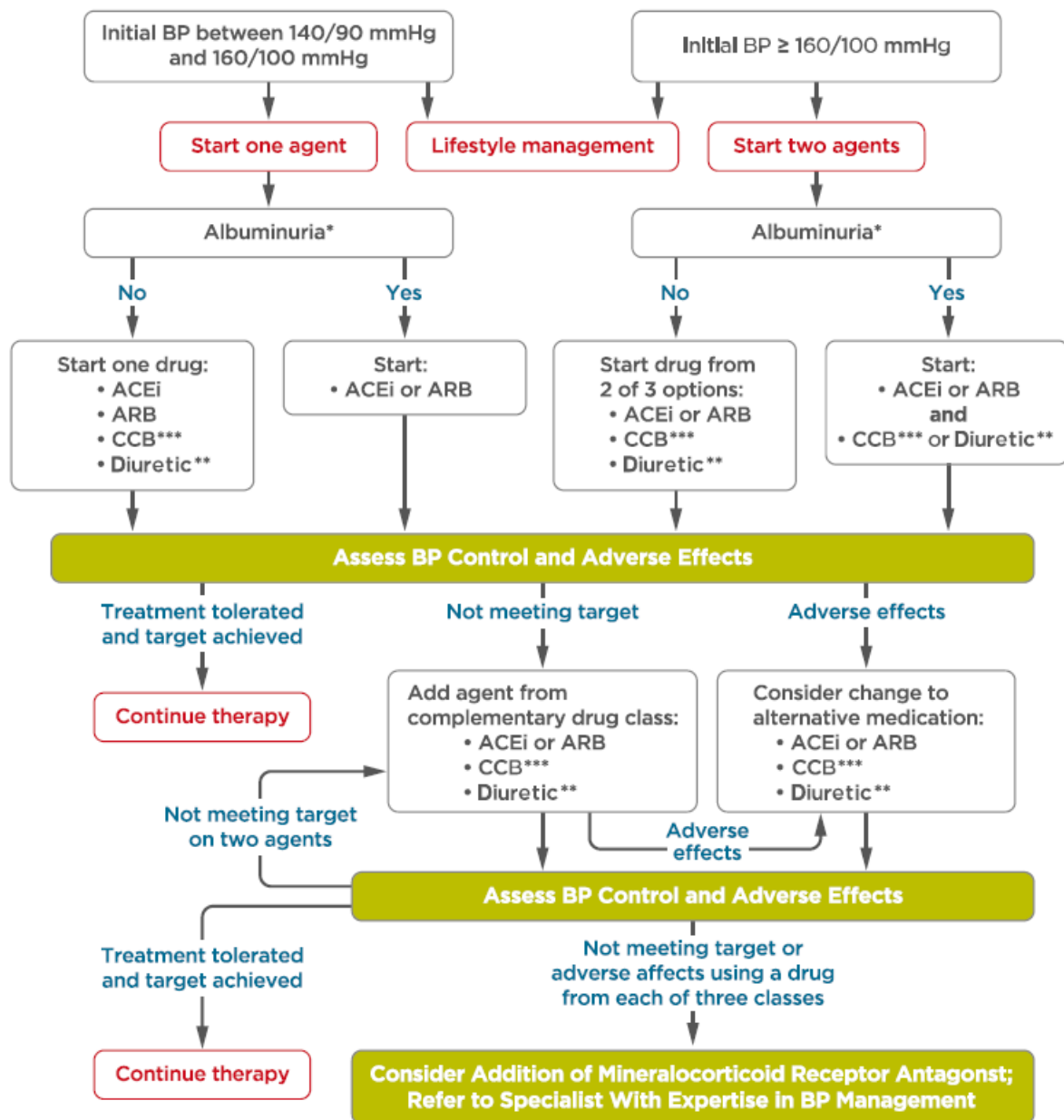


Figure 2.6 : Adaptation des posologies des antidiabétiques en fonction de l'eGFR (109)

<sup>13</sup> Rapport albumine créatinine (*albumin-to-creatinine ratio*)

La Figure 2.7 illustre les médicaments employés dans le traitement de l'hypertension chez les patient·e-s diabétiques avec ou sans albuminurie.



**Figure 2.7 : Traitement de l'hypertension chez les patient·e-s diabétiques avec ou sans albuminurie**  
 ACEi = *Angiotensin-converting-enzyme inhibitor* (inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine), ARB = *Angiotensin II receptor blocker/ sartans* (antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II), CCB= *Calcium channel blockers/ calcium antagonists* (inhibiteurs calciques) \* Un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (sartan) est recommandé chez les patient·e-s avec albumine/créatinine 30-299 mg/g et fortement recommandé pour les patient·e-s avec albumine/créatinine 300mg/g. \*\* Diurétiques thiazidiques : choisir les médicaments à longue durée d'action et qui réduisent les événements cardiovasculaires (chlorthalidone, indapamide). \*\*\* Médicaments de la classe de la dihydropyridine (amlodipine, félodipine, lercanidipine, nifédipine, etc.) (110)

La complexité de la thérapie médicamenteuse des patient·e-s diabétiques et avec une atteinte rénale rend la gestion et la prise du traitement difficiles pour les patient·e-s et implique une

prise en charge interprofessionnelle (diabétologue, néphrologue, pharmacien·ne, infirmier·ère, diététicien·ne) (111).

### **2.2.3.1 Maladie rénale diabétique et adhésion thérapeutique**

A l'heure actuelle, rares sont les études qui s'intéressent à l'adhésion thérapeutique des patient·e·s à la fois diabétiques et insuffisants rénaux, et une seule étude s'est intéressée à l'effet d'une intervention sur l'adhésion thérapeutique de ces patient·e·s. Cette étude, publiée en 2012 (n=75) (112), a évalué la faisabilité et l'impact d'une intervention multifactorielle délivrée par un·e infirmier·ère sur le contrôle de la tension artérielle et l'adhésion thérapeutique des patient·e·s diabétiques et avec atteinte rénale. L'autocontrôle à domicile de la pression artérielle, une revue de médication individualisée, un DVD de 20 minutes et des entretiens motivationnels par téléphone (bimensuels, pendant 3 mois) constituaient l'intervention. L'adhésion thérapeutique a été mesurée par comptage des comprimés et à travers le questionnaire d'adhésion Morisky. Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les deux groupes.

L'étude présentait plusieurs faiblesses méthodologiques : (1) la mesure de l'adhésion thérapeutique par comptage des comprimés avec des données lacunaires (les patient·e·s échangeaient les médicaments avec leurs conjoint·e·s p. ex.). De plus, le comptage des comprimés a pu être réalisé que pour 30 patient·e·s (sur 75) ; (2) la mesure de l'adhésion par questionnaire Morisky, qui tend à surestimer l'adhésion et (3) la petite taille de l'échantillon.

Une autre étude, qualitative, menée par le même auteur, a mis en évidence les perceptions des patient·e·s diabétiques et avec atteinte rénale face à leur traitement. Les patient·e·s n'étaient pas convaincu·e·s de la nécessité, de l'efficacité et de la sécurité de leurs médicaments. Les problèmes d'accès aux médicaments (coût p. ex.) et les difficultés associées à la non-continuité des soins (p. ex. patient·e·s sans médecin généraliste référent·e) contribuaient également à la non-adhésion thérapeutique des patient·e·s (111).

L'étude de cohorte de Shani *et coll.* (113) (n=9'895 patient·e·s) a montré une association entre la non-adhésion aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA)/aux antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine (sartans) et le développement d'une insuffisance rénale terminale, voire le décès. L'adhésion a été mesurée en calculant le nombre d'ordonnances honorées durant la période d'étude divisé par la durée de suivi. Les patient·e·s qui avaient honoré uniquement quatre ordonnances par année étaient définis comme patient·e·s non-adhérent·e·s. Aucune information concernant les raisons d'arrêt des médicaments n'était disponible (113).

Dans une autre étude (n=559'864), la non-adhésion aux antidiabétiques oraux des patient·e·s diabétiques était associée à un risque plus élevé de développer une insuffisance rénale terminale (les patient·e·s n'avaient pas forcément d'insuffisance rénale à l'inclusion).

L'adhésion a été mesurée par le calcul du MPR (sur 365 jours) et le seuil de 80% a été retenu pour définir une bonne adhésion ou une adhésion suboptimale. Les patient·e·s avec une adhésion suboptimale aux traitements antidiabétiques avaient un risque plus élevé de développer une insuffisance rénale terminale (HR=1.11 ; 95% CI : 1.01-1.23) (114).

Deux protocoles ont été publiés en 2015 et 2016. L'étude de Ito *et coll.* vise à mesurer l'impact de l'adhésion thérapeutique sur la fonction rénale des patient·e·s diabétiques et vivant une dépression. L'adhésion sera mesurée (à baseline et à 12 mois) par le calcul du MPR (adhésion suboptimale définie comme une adhésion <80%) et par une question de l'échelle d'adhésion « *Oral Hypoglycemic Agent adherence scale* » (115, 116). L'étude d'Helou *et coll.* veut évaluer l'impact d'un programme multidisciplinaire sur la qualité de vie, l'adhésion aux antihypertenseurs, le contrôle glycémique et la fonction rénale des patient·e·s avec maladie rénale diabétique. Le programme se focalise sur la gestion des soins auto-administrés et il prévoit des consultations infirmières et diététiques qui compléteront la prise en charge classique (médecin généraliste, néphrologue et diabétologue). L'adhésion sera mesurée par pilulier électronique pendant 12 mois (105).

### **2.2.3.2 Étude PANDIA IRIS – patients diabétiques et insuffisants rénaux : un programme interdisciplinaire de soutien à l'adhésion thérapeutique<sup>14</sup>**



Au XXI siècle, la prise en charge du diabète se fonde sur une approche centrée sur le patient en tenant compte notamment de ses comorbidités (107). Le début de l'insuffisance rénale chez les patient·e·s diabétiques est un indicateur clinique d'une probable non-adhésion thérapeutique actuelle et/ou antérieure. Une prise en charge structurée et interprofessionnelle de l'adhésion pourrait garantir une meilleure adhésion à moyen et long terme et ainsi ralentir la péjoration de la fonction rénale (32).

A ce jour, une collaboration interprofessionnelle rein-diabète (médecins, pharmaciens, infirmiers) se développe au centre hospitalier CHUV-Unisanté sous la direction de la Dre Anne Zanchi. Cette collaboration vise à garantir une prise en charge plus sûre et efficace des patient·e·s diabétiques et avec atteinte rénale (32). La prise en charge des patient·e·s diabétiques et avec atteinte rénale à la consultation d'adhésion fait partie intégrante de cette collaboration interprofessionnelle rein-diabète. Toutefois, il est primordial de comprendre les besoins de ces patient·e·s complexes et d'évaluer si le programme d'adhésion y répond.

L'étude PANDIA IRIS veut évaluer l'influence de la durée d'un programme de soutien structuré et interprofessionnel (consultation d'adhésion d'Unisanté) sur l'adhésion thérapeutique des

---

<sup>14</sup> Le titre original de l'étude n'a pas été modifié (absence de langage épique)

patient·e·s diabétiques et avec atteinte rénale. La durée de l'intervention d'adhésion pourrait influencer favorablement la durée de maintien de l'effet du programme sur l'adhésion à long terme. C'est dans cette optique que l'étude PANDIA IRIS a été conçue (32). Les questions de recherche de l'étude PANDIA IRIS sont illustrées dans le chapitre suivant (Chapitre 3).

# 3 Questions de recherche

---

## (A) Revue de littérature

### Collaboration interprofessionnelle pharmacien·ne·s et infirmier·ère·s

- Quelles sont les interventions d'adhésion existantes qui prévoient une collaboration interprofessionnelle entre pharmacien·ne·s et infirmier·ère·s ?
- Quels sont les rôles respectifs des pharmacien·ne·s et des infirmier·ère·s au sein de ces collaborations ?

## (B) Études

### i. Étude RIVA

- Quelle est l'adhésion thérapeutique (implémentation et persistance) des patient·e·s avec thrombose veineuse profonde des membres inférieurs et traités par rivaroxaban durant trois mois ?
- Quelles sont les perceptions des patient·e·s face au rivaroxaban ?

### ii. Étude DIANA

- Quelles sont les caractéristiques sociodémographiques, cliniques et médicamenteuses des patient·e·s du Service de Dialyse Chronique du CHUV ?
- Quelle est l'adhésion thérapeutique (implémentation et persistance) de ces patient·e·s ?
- Quelles sont les croyances des patient·e·s face au traitement ?
- Quelles sont les connaissances et les perceptions de ces patient·e·s face à leur traitement ? Comment ces patient·e·s gèrent leur traitement ?

### iii. Étude PANDIA IRIS

*Les questions de recherche suivantes ont été formulées dans le cadre de l'étude PANDIA IRIS. L'étude PANDIA IRIS étant une étude prospective en cours, les résultats finaux seront disponibles seulement une fois l'étude PANDIA IRIS terminée. Dans le cadre de ce travail de*

*thèse, les chapitres dédiés à l'étude PANDIA IRIS se focalisent sur la conception de l'étude, les stratégies de recrutement et les premiers résultats relatifs à l'inclusion des patient·e·s.*

- A 6 et 12 mois post-intervention, est-ce que l'adhésion thérapeutique (implémentation et persistance) des patient·e·s diabétiques et avec atteinte rénale inclus·es dans un programme de soutien interprofessionnel durant 12 mois est différente de celle des patient·e·s inclus·es durant 6 mois ?
- A 6 et 12 mois post-intervention, est-ce que les scores ADVANCE<sup>15</sup> et UKPDS<sup>16</sup> sont différents chez les patient·e·s inclus·es dans le programme de soutien durant 12 mois vs. les patient·e·s inclus·es durant 6 mois ?
- Durant la période post-intervention, **combien des patient·e·s** ont une adhésion inférieure à 30% (nombre de jours avec dosage correct) pour au moins un médicament lors de deux visites consécutives à la pharmacie parmi les patient·e·s qui ont été inclus·es dans le programme d'adhésion de 12 mois vs. les patient·e·s inclus·es dans le programme de 6 mois ?
- Durant la période post-intervention, **après combien de temps** ces patient·e·s auront une adhésion inférieure à 30% (pour au moins un médicament) lors de deux visites consécutives à la pharmacie ?
- Quelle est la satisfaction des patient·e·s vis-à-vis du programme d'adhésion

---

<sup>15</sup> Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified-Release Controlled Evaluation

<sup>16</sup> United Kingdom Prospective Diabetes Study

# 4 Méthodologie

La méthodologie de chaque étude est détaillée dans les chapitres correspondants des résultats (cf. Chapitre 5 Résultats). Ce chapitre-ci de méthodologie se focalise sur les designs et les plans d'études, il décrit brièvement les méthodes d'investigation utilisées et il détaille les analyses réalisées.

## 4.1 Aperçu de la méthodologie de chaque recherche

Une revue de littérature et trois études orientées patient-e-s constituent ce travail de thèse. Leurs caractéristiques sont présentées dans le Tableau 4.1.

**Tableau 4.1 : Caractéristiques de la revue de littérature et des trois études qui constituent ce travail de thèse**

	(A) Revue de littérature	(B) Études				
	<u>Collaboration interprofessionnelle pharmacien-ne-s et infirmier-ère-s</u>	<u>Étude RIVA (patient-e-s sous rivaroxaban)</u>		<u>Étude DIANA (patient-e-s dialysé-e-s)</u>		<u>Étude PANDIA IRIS (patient-e-s diabétiques et avec atteinte rénale)</u>
		RIVA quantitatif	RIVA qualitatif	DIANA quantitatif	DIANA qualitatif	
ID Nr. Protocole	///	247/14		35/15		PB_2016-01674 (454/15)
Design	Revue de littérature	Étude observationnelle de cohorte, monocentrique		Étude observationnelle, monocentrique		Étude interventionnelle, randomisée, monocentrique
Setting	///	Pharmacie d'Unisanté et Service d'Angiologie CHUV		Pharmacie d'Unisanté et Service de Dialyse Chronique CHUV		Pharmacie d'Unisanté Service d'Endocrinologie, Diabétologie et Métabolisme (CHUV) Service de Néphrologie et Consultation d'Hypertension (CHUV) Centre de Médecine Générale (Unisanté)
Réalisation	2013-2017	2015-2017		2015-2017		2016 – en cours
Échantillon d'étude	n <sub>études</sub> = 21 études	n=31 patient-e-s	n=31 patient-e-s	n=45 patient-e-s	n=18 patient-e-s	n=27 patient-e-s <sup>17</sup>
Période d'analyse	Études publiées entre janvier 1996 et novembre 2016	3 mois	///	9 mois	///	24 mois
Méthode	Recherche de littérature réalisée dans PubMed / Medline, Embase, Cochrane Library	Pilulier électronique/ Comptage des comprimés	Entretien qualitatif	Continuous multiple-interval measure of medication availability (CMA)/ Beliefs about Medicines Questionnaire (BMQ)	Entretien qualitatif	Pilulier électronique/ Comptage des comprimés/ Score clinique ADVANCE <sup>18</sup> / Score clinique UKPDS <sup>19</sup> / Entretien de satisfaction
Analyses	///	Generalized estimating equations (GEE)/ Kaplan-Meier courbe de survie	Analyse de contenu	Régression linéaire/ Régression logistique multiniveaux à effets mixtes/ Kaplan-Meier courbe de survie	Analyse de contenu	Statistiques descriptives <sup>20</sup>

<sup>17</sup> Au 31.08.2018

<sup>18</sup> Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified-Release Controlled Evaluation

<sup>19</sup> United Kingdom Prospective Diabetes Study

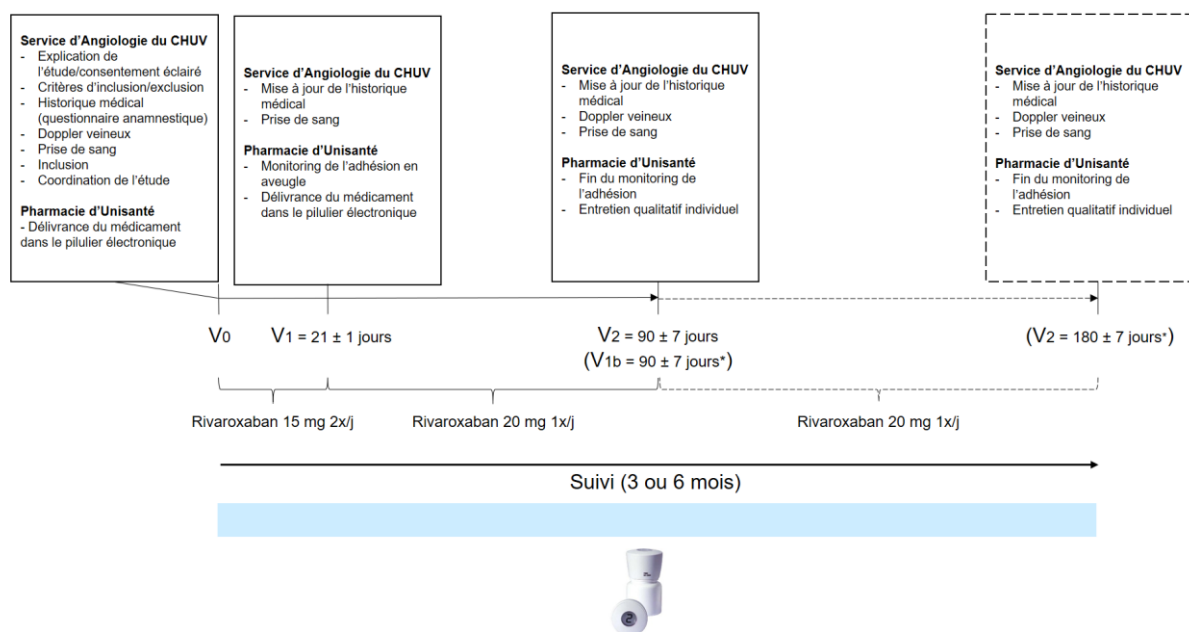
<sup>20</sup> Dans le cadre de cette thèse, uniquement les premiers résultats relatifs au recrutement sont présentés

## 4.2 Designs et plans des études RIVA, DIANA et PANDIA IRIS

Les études observationnelles peuvent être des études de cohorte ou des études transversales. Dans les études de cohorte les mesures sont réalisées sur une période de temps pour un groupe de patient·e·s qui a été identifié au début de l'étude. Dans les études transversales, les mesures sont réalisées à un moment donné ou dans un court laps de temps (117). Dans les études interventionnelles randomisées, l'effet de l'intervention sur un ou plusieurs outcome(s) primaire(s)/secondaire(s) est mesuré. La randomisation permet de limiter l'influence des variables confondantes et les biais d'étude (117).

### 4.2.1 Étude RIVA

L'étude RIVA est une étude pilote, observationnelle de cohorte, monocentrique, avec un volet quantitatif et un volet qualitatif. La collecte des données d'adhésion est réalisée à double insu. La Figure 4.1 illustre le plan de l'étude.



\*Pour les patient·e·s avec thrombose veineuse profonde idiopathique, pour les patient·e·s avec thrombose résiduelle et pour les patient·e·s qui ont fait une récurrence de TVP, V2 a lieu à t=180 jours

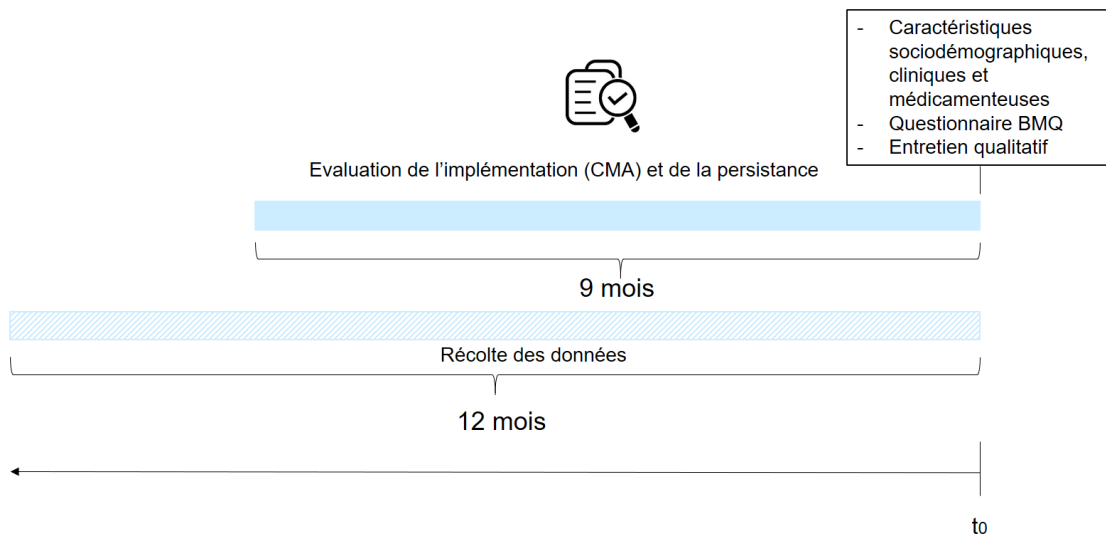
Figure 4.1 : Plan de l'étude RIVA.

 = période d'observation  = pilulier électronique




### 4.2.2 Étude DIANA

L'étude DIANA est une étude observationnelle avec un volet quantitatif et un volet qualitatif, monocentrique. Le volet quantitatif est constitué de trois parties : 1) récolte transversale des données sociodémographiques, cliniques et médicamenteuses à partir du dossier médical, 2) administration aux patient·e·s du questionnaire Beliefs About Medicines Questionnaire (118),

3) évaluation rétrospective de l'adhésion à partir des bases de données des pharmacies et de leur organisme de facturation (historique pharmaceutique)<sup>21</sup>. La Figure 4.2 illustre le plan d'étude.



**Figure 4.2 : Plan de l'étude DIANA**

CMA= *Continuous multiple-interval measure of medication availability*, BMQ= *Beliefs About Medicines Questionnaire*  = récolte des données sur 12 mois, analyse réalisée sur 9 mois  = période d'analyse  = bases des données

### 4.2.3 Étude PANDIA IRIS

*\*Dans le cadre de cette thèse, uniquement les premiers résultats relatifs au recrutement sont présentés*

L'étude PANDIA IRIS est une étude monocentrique, randomisée, ouverte et avec groupes parallèles. La Figure 4.3 illustre le plan de l'étude PANDIA IRIS.

<sup>21</sup> Données récoltées dans les pharmacies habituelles des patient·e·s et via les ordonnances reçues à travers OFAC (facturation par la coopérative professionnelle des pharmaciens·ne·s suisses). Tous les détails sont présentés dans le Chapitre 4.3.2.

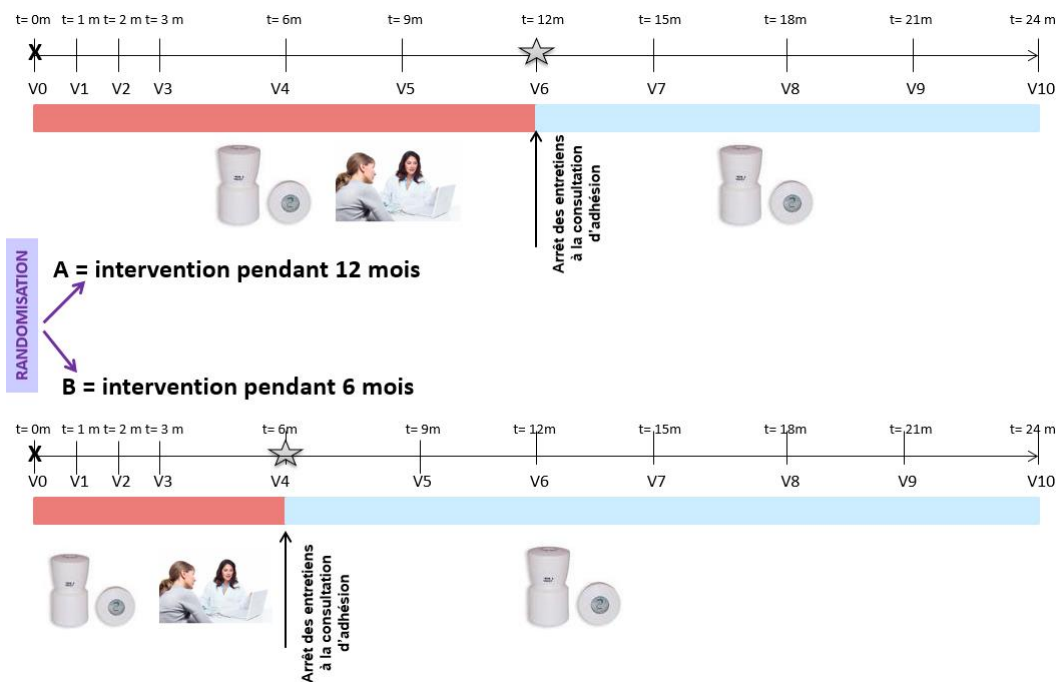
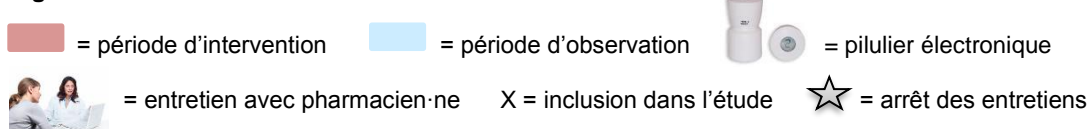


Figure 4.3 : Plan de l'étude PANDIA IRIS



Le premier groupe reçoit l'intervention pendant 12 mois tandis que le deuxième groupe reçoit l'intervention uniquement pendant 6 mois.

La cinétique de l'adhésion thérapeutique post-intervention est comparée en fonction de la durée d'intervention reçue. Notre hypothèse est que l'adhésion déclinera après l'intervention mais que ce déclin sera plus rapide dans le groupe ayant reçu une intervention durant 6 mois versus le groupe l'ayant reçue durant 12 mois. Dans un contexte clinique où une étude randomisée est difficile à réaliser, ce design original nous permettra ainsi d'obtenir une 'image négative' (en référence au monde de la photographie) de l'effet de l'intervention.

#### 4.2.3.1 L'intervention

L'intervention correspond au programme de soutien de la consultation d'adhésion de la pharmacie d'Unisanté<sup>22</sup> (Chapitre 1.1.6). A V4 (groupe B, t=6mois) et V6 (groupe A, t=12mois), les patient-e-s terminent les entretiens avec les pharmacien-ne-s. Jusqu'à V10 (t=24 mois), les investigateur-trice-s proposent aux patient-e-s de continuer à utiliser les piluliers électroniques comme outil de monitoring, mais sans entretiens d'adhésion : la prise en charge des patient-e-s

<sup>22</sup> Pour rappel, depuis le 1er janvier 2019, la Policlinique Médicale Universitaire, l'Institut universitaire de médecine sociale et préventive, l'Institut universitaire romand de santé au travail et de l'association Promotion santé Vaud, forment unisanté, Centre universitaire de médecine générale et santé publique à Lausanne. [www.unisante.ch](http://www.unisante.ch)

est alors équivalente à une prise en charge standard. Les patient·e·s sont invité·e·s à retourner à la pharmacie tous les 3 mois pour recevoir la suite du traitement, réaliser la lecture du pilulier en double-aveugle et faire le comptage des comprimés. Après l'arrêt de la consultation d'adhésion, le monitoring de l'adhésion est donc poursuivi grâce à l'utilisation des piluliers électroniques MEMS™ *SmartCap* et au comptage des comprimés (32).

Durant cette phase d'observation post-intervention, si l'adhésion d'un·e patient·e atteint un seuil  $\leq 30\%$  (définie par le pourcentage de jours avec prise correcte) pour au moins un médicament lors des deux visites consécutives, ce·tte patient·e est exclu·e de l'étude pour une question de sécurité. Une nouvelle intervention d'adhésion est alors réalisée hors protocole. La plateforme électronique utilisée pour réaliser la lecture en aveugle des piluliers (MedAmigo®) envoie un message d'alarme si l'adhésion est inférieure à 30% (32).

#### **4.2.3.2 Critères d'inclusion et d'exclusion**

Tous les patient·e·s diabétiques et avec atteinte rénale (stades KDIGO G1/G2-A3, G3a, G3b, G4, G5) suivi·e·s dans le Service d'Endocrinologie, Diabétologie et Métabolisme du CHUV, dans le Service de Néphrologie du CHUV et dans le Centre de Médecine Générale d'Unisanté sont éligibles selon les critères ci-dessous.

##### **Critères d'inclusion :**

- Adulte  $\geq 18$  ans
- eGFR  $\leq 60$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> ou albumine/créatinine  $>30$ mg/mmol
- Diabète type 2
- Au moins une des classes médicamenteuses suivantes : antidiabétiques oraux, statines, antihypertenseurs ou aspirine cardio
- Patient·e·s de langue française, anglaise ou italienne ou présence d'un·e interprète à chaque visite pour les patient·e·s parlant une autre langue
- Patient·e·s ayant signé le formulaire de consentement à l'étude
- La patiente ou le patient accepte d'utiliser le pilulier électronique
- Bilan complet (filtration glomérulaire, hémoglobine A1c, Albumine/Créatinine ou Cholestérol total+HDL+LDL) réalisé dans les 6 mois précédant l'étude

##### **Critères d'exclusion :**

- Impossibilité de comprendre et/ou de signer le consentement à l'étude
- Grossesse
- Nouveau diagnostic de cancer
- Troubles sociocognitifs
- Le·la patient·e ne gère pas lui·elle-même le traitement

### 4.2.3.3 Randomisation

La randomisation et l'allocation sont réalisées selon les strates suivantes :

- Présence parmi les médicaments monitorés d'un médicament avec un nombre de prises supérieur à une prise par jour (p. ex. glinide)
- Présence d'une statine (à cause des effets indésirables)

Le code de randomisation est généré par un-e chercheur-euse indépendant-e des investigateur-trice-s de l'étude. Les groupes sont équilibrés à 4 ou 6 patient-e-s de façon aléatoire de sorte que la clé de randomisation ne soit pas déductible par l'investigateur (32).

## 4.3 Méthodes d'investigation

### 4.3.1 Pilulier électronique et comptage des comprimés – étude RIVA et étude PANDIA IRIS

Piluliers électroniques MEMS 6 avec écran LCD : l'adhésion thérapeutique des patient-e-s est mesurée par piluliers électroniques MEMS™ avec écran LCD (AARDEX., Seraing, Belgique) (Figure 4.4). Le bouchon des piluliers est muni d'une puce électronique qui enregistre la date et l'heure des ouvertures du pilulier. Les patient-e-s sont invité-e-s à ouvrir le pilulier au moment de la prise et à avaler le médicament immédiatement. L'information enregistrée est disponible jour après jour pour les patient-e-s via l'affichage aide-mémoire. Les valeurs enregistrées par la puce électronique sont téléchargées grâce à un programme informatique (MedAmigo®).



Figure 4.4 : Pilulier électronique MEMS avec écran LCD

Comptage des comprimés : les valeurs enregistrées par le pilulier électronique sont conciliées avec le comptage des comprimés. Le comptage des comprimés se base sur la formule suivante (119) :

$$\% = \frac{n \text{ comprimés délivrés} - n \text{ comprimés retournés dans le pilulier électronique}}{n \text{ comprimés prescrits par jour} \cdot n \text{ jours (entre deux visites)}}$$

Les patient·e·s sont invité·e·s à ramener le solde des comprimés restants à chaque visite à la pharmacie. En ce qui concerne l'étude RIVA, le comptage est réalisé à la fin de l'étude par la pharmacienne doctorante (moi-même). En effet, l'étude RIVA est une étude observationnelle, la lecture du pilulier est réalisée à chaque visite en double insu et les comprimés restants dans le pilulier sont conservés à la Pharmacie d'Unisanté; le comptage des comprimés n'est réalisé qu'à la fin de l'étude.

En ce qui concerne l'étude PANDIA IRIS, le comptage est réalisé à chaque visite à la pharmacie par une assistante en pharmacie. Pendant la période d'intervention, le comptage des comprimés est concilié avec les résultats électroniques de l'adhésion. Pendant la période post-intervention, le comptage des comprimés est réalisé pour définir le nombre de comprimés à délivrer jusqu'à la visite suivante et pour identifier une adhésion inférieure à 30%<sup>23</sup>.

#### **4.3.1.1 Bases de données préparées pour l'évaluation de l'implémentation et de la persistance – étude RIVA**

Quatre bases des données ont été préparées dans le cadre de l'étude RIVA (Annexes 2, 3, 4, 5). Les calculs réalisés sont expliqués dans la publication (Chapitre 5.2). La première base (Annexe 2) recense toutes les données liées aux visites à la pharmacie et au comptage des comprimés: suivi attendu (nombre de jours), statut des patient·e·s (p. ex patient·e ayant arrêté l'étude pour des raisons médicales), dates et horaires des visites à la pharmacie, nombre de comprimés délivrés et retournés. Cette base de données permet de réaliser le comptage de comprimés et de mettre en évidence les battements en terme de jours entre la fin du suivi prévue, la dernière visite à la pharmacie et la dernière ouverture du pilulier. Dans la deuxième base de données (Annexe 3) figurent les ouvertures du pilulier de chaque patient·e. Les variables présentes dans cette base sont : jour, mois, année et horaire de l'ouverture du pilulier. La comparaison entre la première base de données et la deuxième base de données a permis de mettre en évidence les ouvertures du pilulier qui n'étaient pas des ouvertures faites par les patient·e·s mais des ouvertures réalisées par l'équipe de la pharmacie lors des

---

<sup>23</sup> Dès la fin du programme d'adhésion, si l'adhésion d'un·e patient·e atteint un seuil  $\leq 30\%$  (définie par le pourcentage des jours avec prise correcte) pour au moins un médicament lors des deux visites consécutives, ce·tte patient·e est exclu·e de l'étude pour une question de sécurité (cf. Chapitre 4.2.3.1 L'intervention)

visites à la pharmacie. La troisième base de données (Annexe 4) recense les valeurs d'adhésion électronique pour chaque patient·e et pour chaque phase (p. ex. pour les trois premières semaines) et le comptage des comprimés. Cette base a permis de comparer l'adhésion électronique et le comptage des comprimés pour chaque phase. La quatrième base de données (Annexe 5) a été utilisée pour réaliser les statistiques d'adhésion. Elle comprend les dates des jours dans la période d'analyse, les jours relatifs de suivi (« drel », premier jour de suivi = 1, deuxième jour de suivi = 2, troisième jour de suivi = 3, ...), les nombre d'ouvertures effectuées par les patient·e-s, le nombre d'ouvertures attendues et la phase (trois premières semaines ou suite du traitement).

#### 4.3.2 Continuous multiple-interval measure of medication availability (CMA) – étude DIANA

L'adhésion (implémentation et persistance) peut être évaluée à partir des bases de données de prescription, de dispensation ou d'assurance. Plusieurs méthodes de mesure ont été décrites dans la littérature (120-125).

Dans le cadre de l'étude DIANA, l'implémentation a été évaluée en appliquant la formule de *Arnet et coll.*(126):

*MPR*

$$= \frac{(\sum \text{jours sans la dernière délivrance}) + (\text{jours couverts par la dernière délivrance jusqu'à la fin de la période d'analyse})}{t_a - t_1}$$

$\sum$  = somme ;  $t_a$ =date de fin de la période d'analyse ;  $t_1$ =date du début de la période d'analyse

La formule utilisée est très similaire à la mesure Continuous multiple-interval measure of medication availability CMA-7, décrite par Vollmer et coll. (127) et utilisée par Dima & Dediu (128):

$$CMA - 7 = \frac{\# \text{ jours d'utilisation théorique}}{\text{début de la période d'analyse} - \text{fin de la période d'analyse}}$$

Le CMA-7 tient compte des chevauchements dans les renouvellements (avant la période d'analyse et durant la période d'analyse) et exclut l'« excès » de délivrance à la fin de la période d'analyse (128).

La persistance a été évaluée comme suite : les patient·e-s ont été considéré·e-s comme persistant·e-s jusqu'à l'arrêt volontaire d'au moins un médicament (en considérant un *gap* de 90, 60 et 30 jours dans les dispensations des médicaments).

Tous les détails des calculs sont expliqués dans la publication (Chapitre 5.4).

#### **4.3.2.1 Bases de données préparées pour le calcul du CMA**

Quatre bases de données ont été préparées pour le calcul du CMA. La liste des variables des quatre bases de données est présente en annexe (Annexe 6). La première base de données était la base de données des posologies. Elle a été constituée à partir des données récoltées dans les pharmacies habituelles des patient·e·s et via les ordonnances reçues à travers OFAC (facturation par la coopérative professionnelle des pharmacien·ne·s suisses). Cette base de données présente le(s) principe(s) actif(s), la date du début de l'ordonnance, le nombre des jours de renouvellement, la date de fin de l'ordonnance, la date d'un éventuel arrêt du traitement, la date de l'ordonnance suivante, la posologie et le nombre des prises par semaine. Cette première base de données a permis de calculer la quantité en médicament à prendre par jour (en milligrammes), de savoir s'il s'agissait de la première ordonnance dans la période d'observation et d'identifier les éventuels arrêts du traitement et les éventuels switches thérapeutiques<sup>24</sup>. La deuxième rassemble les données des « refills ». Elle a été constituée à partir des données récoltées dans les pharmacies habituelles des patient·e·s. Cette base de données présente le(s) principe(s) actif(s), le dosage du médicament délivré, le nombre des comprimés délivrés et le nombre d'emballages délivrés. Grâce à ces informations, il a été possible de calculer le dosage délivré et, en connaissant la quantité en médicament à prendre par jour, le nombre des jours couverts par chaque délivrance. La troisième base de données recense les dates de chaque hospitalisation au Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV) de chaque patient·e.

Grâce à ces trois bases des données, la base finale pour le calcul du CMA a été créée. Dans cette base, on retrouve les informations suivantes : date de début et date de fin pour la période couverte par chaque délivrance du médicament à la pharmacie, date de début et de fin de chaque arrêt temporaire du traitement, date de début et de fin de chaque switch thérapeutique, date de début et date de fin de chaque hospitalisation

Quant à la préparation de la base finale, les étapes suivantes ont été réalisées : identification des chevauchements dans les renouvellements à la pharmacie (p. ex. un·e patient·e n'a pas encore terminé la première boîte des médicaments reçue à la pharmacie mais se rend à la pharmacie chercher une deuxième boîte), identification des périodes de non consommation justifiée (arrêt du traitement selon recommandations médicales, jours d'hospitalisation), identification des switches thérapeutiques. Pour le calcul du CMA, ces informations ont été traitées comme suit :

---

<sup>24</sup> Par exemple le switch entre omeprazole et pantoprazole

- a) Chevauchement dans les renouvellements : il a été considéré qu'un·e patient·e avec un chevauchement dans les renouvellements terminait d'abord la première boîte avant de commencer la deuxième boîte.
- b) Non consommation justifiée (p. ex. arrêt d'un médicament selon ordre médical): le nombre de jours a été enlevé du dénominateur.
- c) Switch thérapeutique : si un médicament a été substitué par un autre médicament et s'il a ensuite été réintroduit (ou pas), les jours correspondants ont été enlevés du dénominateur.

#### **4.3.3 Questionnaire « Beliefs about medicines questionnaire » BMQ – étude DIANA**

Les croyances spécifiques et générales associées au traitement des patient·e·s en dialyse chronique ont été évaluées à travers le questionnaire validé « Beliefs about Medicines Questionnaire – BMQ » (version française) (Annexe 7) (118). Le questionnaire BMQ comprend dix questions sur les croyances spécifiques liées au traitement et huit questions sur les croyances générales. Les réponses aux questions sont ensuite classifiées dans quatre sous-catégories : « nécessité », « inquiétudes », « dangerosité » et « sur-utilisation » et un score est calculé pour chaque sous-catégorie selon la méthodologie élaborée par Horne *et coll.* (129, 130). Le questionnaire BMQ français a été validé avec des patient·e·s VIH et des patient·e·s avec diabète de type 2 (118). Les propriétés psychométriques étaient respectées (patient·e·s VIH , coefficient alpha de Cronbach : nécessité 0.72, inquiétudes : 0.68, dangerosité : 0.64, sur-utilisation : 0.70 ; patient·e·s avec diabète de type 2 : nécessité : 0.82, inquiétudes : 0.85, dangerosité : 0.78, sur-utilisation 0.79) (118).

#### **4.3.4 Entretiens qualitatifs – étude RIVA et étude DIANA**

Afin d'évaluer les perceptions des patient·e·s face à leur traitement, des entretiens qualitatifs ont été réalisés dans le cadre de l'étude RIVA et de l'étude DIANA. Deux guides d'entretien ont été développés (Annexe 8 et Annexe 9).

Les modèles théoriques sur lesquels se fondent ces guides d'entretien sont les suivants (59):

1. Le modèle de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), selon lequel l'adhésion thérapeutique est influencée par 5 classes de déterminants : 1) les déterminants liés au·à la patient·e, 2) les déterminants liés à la maladie, 3) les déterminants liés au traitement, 4) les déterminants liés à la situation socio-économique, 5) les déterminants liés au système de santé (2).
2. La théorie sociocognitive. Cette théorie met en évidence l'interaction dynamique existant entre l'individu, son environnement et son comportement. Selon cette théorie, la connaissance des risques et des avantages pour la santé est une condition préalable

au changement. De plus, la conviction des individus concernant leur auto-efficacité personnelle joue un rôle central dans le changement (131).

3. Le modèle Information-Motivation-Habiletés (*Information-Motivation-Behavioral skills (IMB) model*) (132). Selon ce modèle, les perceptions d'un-e patient-e quant à son traitement ont une influence sur son adhésion thérapeutique.

L'information («je sais qu'un changement est nécessaire») et la motivation («je veux changer») sont les deux éléments principaux qui influencent le comportement des patient-e-s. Les patient-e-s doivent avoir à disposition des habiletés comportementales pour achever le changement et le maintenir («skills»). L'état psychologique de la personne, les addictions, l'environnement, l'accès aux soins et la situation financière (assurance) modulent également le comportement des patient-e-s (132).

#### **4.3.5 Entretien de satisfaction – étude PANDIA IRIS**

*\*Dans le cadre de cette thèse uniquement les premiers résultats relatifs au recrutement des patient-e-s sont présentés*

Afin de saisir les opinions des patient-e-s par rapport au programme de soutien de l'adhésion thérapeutique de la Pharmacie d'Unisanté, un entretien individuel qualitatif est réalisé dans le cadre de l'étude PANDIA IRIS (32). A ce propos, un guide d'entretien a été développé (Annexe 10)

Le guide contient les rubriques suivantes

- Exploration des ressentis des patient-e-s en lien avec le programme
- Evaluation des aspects positifs et aspects à améliorer du programme
- Description de la relation avec les pharmaciens-ne-s et les médecins durant le programme
- Besoin d'information quant au programme et au traitement
- Opinions quant au pilulier électronique et aux résultats d'adhésion générés
- Raisons qui ont motivé les patient-e-s à participer à ce programme

#### **4.3.6 Score ADVANCE et score UKPDS – étude PANDIA IRIS**

*\*Dans le cadre de cette thèse uniquement les premiers résultats relatifs au recrutement des patient-e-s sont présentés*

Les scores cliniques ADVANCE et UKPDS seront calculés dans le cadre de l'étude PANDIA IRIS (à baseline, 6 mois et 12 mois post-intervention).

ADVANCE score: il est indiqué pour les personnes atteintes de diabète de type 2. Il a été développé à partir des données des participants à l'étude ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified-Release Controlled Evaluation*), sans antécédent de maladie cardiovasculaire. Les équations du risque ADVANCE sont basées sur des facteurs de risque couramment évalués dans la pratique clinique de routine (sexe, ethnie, taille de la circonférence, âge des patient·e·s au moment du diagnostic du diabète, années écoulées depuis le diagnostic du diabète, pression artérielle, filtration glomérulaire, hémoglobine A1c (HbA1c), rapport albumine/créatinine, cholestérol, hypertension traitée ou pas, présence ou absence d'une rétinopathie). Ce score indique le risque de développer des complications cardiaques et rénales associées au diabète, soit le risque d'avoir un événement cardiovasculaire dans les 4 ans et une estimation du risque de développer des événements au niveau rénal dans les 5 ans ou à plus long terme (133).

UKPDS score : il est basé sur les données de 53'000 patient·e·s /année de l'étude UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*). Il est spécifique pour les patient·e·s atteint·e·s de diabète de type 2. Il calcule le risque total d'avoir une maladie coronarienne fatale ou un accident vasculaire cérébral chez les patient·e·s sans antécédent de maladies cardiovasculaires. Les facteurs de risque évalués sont les suivants : âge, sexe, ethnie, durée de la maladie (diabète), HbA1c, pression systolique, cholestérol total et HDL, présence d'une fibrillation auriculaire, fumeur ou pas (134).

## **4.4 Analyses**

### **4.4.1 Analyses des données quantitatives corrélées**

Pour l'analyse des données corrélées (plusieurs mesures pour un·e même patient·e), deux approches peuvent être utilisées : 1) le modèle à effet mixtes et 2) les équations d'estimation généralisées (Generalized Estimating Equations - GEE). Le modèle à effets mixtes est une approche conditionnelle estimant les effets spécifiques liés au cluster (*subject-specific*). En revanche les GEE sont un modèle marginal dans lequel les effets estimés représentent des moyennes de population (*population-averaged*) (135). Dans le cas d'un outcome continu les deux approches coïncident ; si l'outcome est binaire, comme dans le cas de l'adhésion, les deux approches conduiront à des résultats différents. Dans ce cas, le choix se fera notamment entre les GEE et le modèle linéaire généralisé (logistique) à effets mixtes. Ces méthodes sont utilisées à la place de la régression classique car l'hypothèse d'indépendance des résidus n'est en général pas respectée (136, 137).

#### 4.4.1.1 Régression logistique multiniveaux à effets mixtes – étude DIANA<sup>25</sup>

Les patient·e-s en dialyse chronique prennent plusieurs médicaments simultanément. Pour évaluer la consommation en médicaments, le CMA (*Continuous multiple-interval measure of medication availability*) a été calculé pour chaque médicament (patient·e\_médicament CMA). La Figure 4.5 illustre la structure des données. Les patient·e-s sont considéré·e-s comme variables de niveau 2 et les médicaments comme variables de niveau 1.

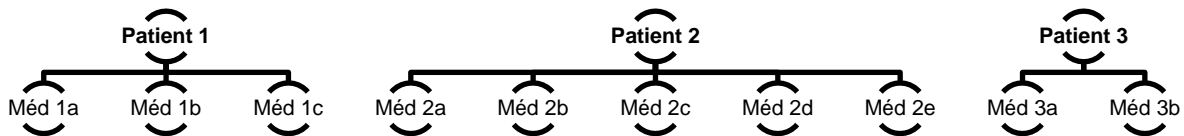


Figure 4.5 : Structure des données de l'étude DIANA. Sont visibles les variables de niveau 1 (les médicaments) et les variables de niveau 2 (les patient·e-s)  
Méd = médicament

Les CMA des médicaments d'un·e même patient·e ont plus de chance de se rassembler par rapport aux CMA des autres patient·e-s. L'objectif de la régression logistique multiniveaux est d'estimer les chances qu'un événement se produise (résultat oui/non, dans ce cas, avoir un  $CMA \geq 80\%$ ), en tenant compte de la corrélation des données. La régression logistique multiniveaux permet d'estimer ces chances (probabilités) en fonction des variables de niveau 1 (les médicaments), les variables de niveau 2 (les patient·e-s) et de la façon dont elles sont liées (*cross-level interactions*) (137). La modélisation (logistique) multiniveaux vise à démêler les effets intra-groupes (patient·e-s) des effets inter-groupes (137).

Dans l'analyse réalisée pour l'étude DIANA, il a été évalué si les Suisses/personnes avec autorisation de séjour ou d'établissement avaient des chances différentes par rapport aux requérant·e-s d'asile/ étranger·ère-s admis·es provisoirement d'avoir un  $CMA \geq 80\%$ . L'analyse a été réalisée en tenant compte des facteurs confondants suivants : âge, mois passés en dialyse et soutien externe à la gestion du traitement.

La formule d'une régression logistique classique est la suivante (137) :

$$P(Y_i = 1) = \frac{\exp(B_0 + B_1 * X_i)}{1 + \exp(B_0 + B_1 * X_i)}$$

<sup>25</sup> Analyse réalisée en collaboration le Dr. Pierluigi Ballabeni, statisticien

$Y_i$  = valeur observée du résultat pour  $i$   
 $i$  = p. ex. le-la patient-e  
 $X_i$  = valeur observée de la variable prédictive  
 $B_0$  = valeur prédite de  $Y_i$  quand  $X_i=0$  (intercepte)  
 $B_1$  = estimation du coefficient décrivant la relation entre  $X_i$  et  $Y_i$

Et la formule logarithmique est (137):

$$\text{Log}(\text{odds}_i) = B_0 + B_1 * X_i$$

Le *odds* correspond au rapport entre la probabilité d'avoir un résultat égal à un ( $CMA \geq 80\%$ ) et la probabilité d'avoir un résultat égal à zéro ( $CMA < 80\%$ ) (137):

$$\text{Log}(\text{odds}_i) = \log\left(\frac{P(Y_i = 1)}{1 - P(Y_i = 1)}\right)$$

La formule d'une régression logistique multiniveaux est la suivante (137) :

$$\text{Log}(\text{odds}_{ij}) = B_{00} + (B_{10} * u_{1j}) * x_{ij} + B_{01} * X_j + B_{11} * x_{ij} * X_j + u_{0j}$$

Où pour l'étude DIANA :

$i$  = médicament

$j$  = patient-e

$B_{00}$  = intercepte fixe

$B_{10}$  = pente fixe de  $x_{ij}$

$u_{1j}$  = déviation de la pente spécifique (pour un  $j$  donné) de la pente fixe

$x_{ij}$  = valeur observée pour une variable prédictive pour  $i$  appartenant à  $j$  (pour un médicament donné appartenant à un-e patient-e donné-e)

$B_{01}$  = pente fixe de  $X_j$

$X_j$  = effet d'une variable prédictive au niveau 2 (patient-e)

$B_{11}$  = estimation du coefficient associé à l'interaction entre les niveaux

$u_{0j}$  = déviation de l'intercepte dans  $j$  de l'intercepte fixe

Les patient-e-s sont « un niveau » plutôt qu'une variable prédictive, puisqu'elles-ils ont été échantillonné-e-s au hasard parmi une population (les patient-e-s dialysé-e-s sont potentiellement infinis) et ils n'ont pas de signification intrinsèque. Le type de permis (Suisses, autorisation de séjour ou établissement, etc.) est par contre une variable explicative fixe puisque cette variable n'est pas aléatoire et théoriquement significative (137).

En utilisant la régression logistique multiniveaux, il faut tenir compte de deux éléments :

1) Les probabilités que le résultat soit égal à un ( $CMA \geq 80\%$ ) au lieu de zéro ( $CMA < 80\%$ ) peuvent varier entre les groupes (les patient·e·s). En effet un·e même patient·e peut avoir un médicament avec  $CMA \geq 80\%$  et d'autres médicaments avec  $CMA < 80\%$ . Il faut différencier les probabilités que le résultat soit égal à un ( $CMA \geq 80\%$ ) dans l'échantillon global (tous les patient·e·s) (« *fixed intercept* ») et la variabilité de cette probabilité d'un·e patient·e à l'autre (« *random intercept variance*») (137).

2) Une variable d'un niveau inférieur (caractéristiques des médicaments) peut avoir un effet sur les probabilités que le résultat soit égal à un ( $CMA \geq 80\%$ ) au lieu de zéro ( $CMA < 80\%$ ). Cet effet peut varier entre les groupes (patient·e·s). Il faut différencier l'effet moyen de la variable de niveau inférieur dans l'échantillon global (tous les patient·e·s) (pente fixe « *fixed slope* ») et la variabilité de cet effet d'un·e patient·e à l'autre (variance de pente aléatoire « *random slope variance* ») (137).

On parle ici de régression logistique multiniveaux à effets mixtes car le modèle est composé d'une partie fixe et une partie aléatoire. Selon Gaudart *et coll.* : « la partie fixe est identique pour chaque individu et représente l'effet population. La partie aléatoire est propre à chacun des individus et traduit la variabilité liée à chaque patient·e » (138). Les modèles mixtes permettent de prendre en compte la corrélation entre les mesures d'un·e même patient·e, ont une plus grande flexibilité pour modéliser les effets du temps et peuvent traiter les données manquantes de manière plus appropriée (139).

#### **4.4.1.2 Generalized estimating equation (GEE) model – étude RIVA<sup>26</sup>**

Dans le cadre de l'étude RIVA, l'adhésion thérapeutique des patient·e·s sous rivaroxaban a été monitorée grâce aux piluliers électroniques. L'utilisation des piluliers électroniques a permis de collecter des données longitudinales d'adhésion. En effet, la date et l'horaire de chaque prise ont été enregistrés jour après jour. Le comportement d'un·e patient·e  $i$  est résumé par une séquence de variables binaires  $Z_{ij}$  qui indiquent si oui ( $Z_{ij}=1$ ) ou non ( $Z_{ij}=0$ ), le ou la patient·e  $i$ , encore dans l'étude au jour  $j$ , a pris au moins le nombre de doses prescrites ce jour. Plusieurs données d'adhésion ont donc été récoltées pour chaque individu au fil du temps. Un modèle de population moyenne a été appliqué (avec des équations d'estimation généralisées (GEE)).

Dans les GEE, la corrélation moyenne entre les mesures répétées des individus peut avoir une structure (140):

- Indépendante (les observations au fil du temps sont indépendantes)

---

<sup>26</sup> Analyse réalisée en collaboration la Dre Isabella Locatelli, statisticienne

- Echangeable (toutes les observations au fil du temps ont la même corrélation)
- Autorégressive 1 (la corrélation diminue en fonction du nombre de points dans le temps qui sépare deux observations)
- Non structurée (la corrélation entre tous les points dans le temps peut être différente)

Cette structure doit être spécifiée à priori, mais les effets sont estimés correctement même si la structure de corrélation choisie ne correspond pas à la réalité des données.

Dans le cadre de l'étude RIVA les définitions suivantes d'implémentation, persistance et adhésion ont été employées :

**Implémentation** : pourcentage des patient·e·s au fil du temps qui prennent correctement leur traitement parmi celles et ceux qui sont encore persistant·e·s à chaque moment donné t.

**Persistance** : s'étend de l'initiation jusqu'à la dernière prise du médicament (discontinuation) (21). Selon la définition la discontinuation a lieu « lorsque la prochaine dose à prendre est omise et qu'aucune autre dose n'est prise par la suite » (21). Deux définitions ont été employées pour la discontinuation : 1) discontinuation unilatérale; le·a patient·e arrête le traitement, initiative unilatérale et 2) discontinuation cliniquement appropriée ; la patiente ou le patient arrête le traitement en accord avec son médecin, pour des raisons liées aux effets indésirables ou à la toxicité du traitement.

**Adhésion** : pourcentage des patient·e·s prenant correctement le traitement au fil du temps, parmi les patient·e·s initialement inclus·es dans l'étude.

#### 4.4.2 Analyse des données qualitatives - étude RIVA et étude DIANA

Des sous-études qualitatives ont été réalisées au sein de l'étude RIVA et de l'étude DIANA. L'analyse des données qualitatives récoltées a été réalisée en utilisant l'analyse de contenu. Lors de la rédaction des protocoles RIVA et DIANA, il avait été imaginé d'utiliser la théorie ancrée (« *Grounded theory* ») mais le choix s'est finalement orienté vers l'analyse de contenu. Le Tableau 4.2 illustre les différences entre les deux méthodes d'analyse.

**Tableau 4.2 : Différences entre la théorie ancrée et l'analyse de contenu**  
(adapté de Cho et Lee (141) et de Blais et Martineau (142))

	<b>Théorie ancrée</b>	<b>Analyse de contenu</b>
Définition	Une méthode pour développer une théorie en s'enracinant dans l'analyse des données de terrain.	Une méthode pour l'interprétation subjective du contenu des données qualitatives. Un processus de classification systématique des codes et d'identification des thèmes.
Caractéristiques	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Collecte des données et analyse réalisées en parallèle</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Utilisation flexible des approches inductives et déductives dans l'analyse</li> </ul>

	<b>Théorie ancrée</b>	<b>Analyse de contenu</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Échantillonnage théorique<sup>27</sup></li> <li>• Haut degré de transformation et d'interprétation des données</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Possible d'analyser le contenu manifeste<sup>28</sup> et/ou latent<sup>29</sup></li> </ul>
Analyse	Exemple d'analyse : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Codage ouvert (découverte initiale des catégories et de leurs propriétés)</li> <li>• Codage axial (exploration des relations entre les catégories)</li> <li>• Codage sélectif (sélection d'une ou plusieurs catégories de base destinées à générer une histoire reliant les catégories)</li> </ul>	Approche inductive <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sélection des unités d'analyse</li> <li>• Codage ouvert</li> <li>• Création des catégories</li> <li>• Codage des données</li> <li>• Révision des catégories</li> </ul> Approche déductive <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sélection des unités d'analyse</li> <li>• Décider et définir les catégories (à partir d'une théorie déjà existante)</li> <li>• Codage des données dans ces catégories prédéterminées</li> <li>• Révision des catégories</li> </ul>
Résultats attendus	Une théorie explicative.	Une liste des catégories ou thèmes.

Pour les études RIVA et DIANA, une approche inductive a été employée. En utilisant cette approche, les codes, les catégories ou les thèmes émergent des données. Dans l'approche déductive les codes et les catégories sont établis à partir des théories déjà existantes. L'approche déductive est appropriée lorsque l'objectif de l'étude est d'évaluer une théorie existante ou évaluer des théories dans un nouveau contexte (en utilisant des données déjà existantes) (141).

---

<sup>27</sup> L'analyse des données collectées permet de guider la collecte des données suivantes et leur analyse. On vise à inclure des patient·e·s avec des caractéristiques différentes afin d'explorer plusieurs dimensions

<sup>28</sup> Le·la chercheur·euse ou code le contenu visible et de surface du texte

<sup>29</sup> Le·la chercheur·euse identifie et code le sens sous-jacent du texte

# 5 Résultats et discussions

---

## 5.1 Collaborations entre pharmacien·ne·s et infirmier·ère·s dans le cadre d'interventions d'adhésion : une revue



Ce sous-chapitre est traité sous la forme d'un article publié dans le journal *Patient Education and Counseling* en juillet 2018 (143). Un résumé en français est présenté en préambule.

### 5.1.1 Résumé en français

#### 5.1.1.1 Objectif(s)

Les professionnels de la santé jouent un rôle important dans le suivi et le soutien de l'adhésion thérapeutique. Les pharmacien·ne·s et les infirmier·ère·s sont tou·te·s les deux bien positionné·e·s et qualifié·e·s dans ce domaine, mais avec des compétences différentes. Les deux revendiquent leur rôle auprès des patient·e·s, en collaboration avec les médecins. Pour éviter des chevauchements, les collaborations interprofessionnelles doivent être soigneusement définies. Ainsi, les objectifs de notre revue étaient de : 1) identifier les interventions d'adhésion menées conjointement par les pharmacien·ne·s et les infirmier·ère·s ; 2) de décrire leurs rôles respectifs.

#### 5.1.1.2 Méthode

La recherche de littérature a été réalisée dans PubMed / Medline, Embase, Cochrane Library. Les critères de sélection étaient les suivants : un programme/une intervention d'adhésion, une collaboration entre au moins un·e pharmacien·ne et un·e infirmier·ère et éventuellement d'autres professionnels de santé, description des rôles, programme/intervention réalisé·e en ambulatoire, présence d'au moins un médicament oral dans le traitement des patient·e·s, public ciblé constitué de patient·e·s adultes.

#### 5.1.1.3 Résultats

Vingt-et-une références correspondaient aux critères d'inclusion. Les pharmacien·ne·s et les infirmier·ère·s étaient dans une position stratégique pour identifier les patient·e·s éligibles pour une intervention d'adhésion, pour évaluer et promouvoir l'adhésion thérapeutique. Les pharmacien·ne·s assuraient l'efficacité, la sécurité et l'accès au traitement, ils donnaient les informations quant au médicament et des conseils sur l'hygiène de vie. Les infirmier·ère·s cogéraient cliniquement les patient·e·s avec les médecins ; elles donnaient également des informations sur la maladie.

#### **5.1.1.4 Conclusions**

Les interventions interprofessionnelles de soutien de l'adhésion pharmacien·ne·s - infirmier·ère·s sont rares et souvent à un stade embryonnaire. Les résultats de notre revue pourraient aider à concevoir des nouveaux programmes ou des nouvelles interventions de soutien de l'adhésion avec la présence d'une collaboration interprofessionnelle pharmacien·ne·s - infirmier·ère·s.



Contents lists available at ScienceDirect

## Patient Education and Counseling

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/pateducou](http://www.elsevier.com/locate/pateducou)

Review article

## Pharmacist-nurse collaborations in medication adherence-enhancing interventions: A review

Jennifer Celio<sup>a,b</sup>, Françoise Ninane<sup>c</sup>, Olivier Bugnon<sup>a,b</sup>, Marie Paule Schneider<sup>a,b,\*</sup><sup>a</sup> Community Pharmacy, School of Pharmaceutical Sciences, University of Geneva, University of Lausanne, Switzerland<sup>b</sup> Community Pharmacy, Department of Ambulatory Care & Community Medicine, University of Lausanne, Switzerland<sup>c</sup> Department of Ambulatory Care and Community Medicine, Lausanne University Hospital, Lausanne, Switzerland

## ARTICLE INFO

## Article history:

Received 3 August 2017

Received in revised form 13 December 2017

Accepted 30 January 2018

## Keywords:

Medication adherence

Patient compliance

Patient adherence

Pharmacists

Nurses

Interdisciplinary communication

Interprofessional relations

Collaborative care

Patient care team

Teamwork

## ABSTRACT

**Objectives:** Healthcare providers play an important role in addressing medication adherence. Pharmacists and nurses are qualified in this field even though they have different expertise. They both claim their role at the patient's side in collaboration with physicians. To avoid care duplication, such interprofessional collaborations must be carefully defined. The objectives of our review were to: 1) identify medication adherence-enhancing interventions involving pharmacists and nurses; 2) describe their respective roles.

**Methods:** Literature searches were conducted in PubMed/Medline, Embase, Cochrane Library. Screening criteria were: medication adherence-enhancing interventions, at least a pharmacist and nurse collaborating with/without other healthcare professionals, role description, outpatient settings, at least one oral treatment, adult patients.

**Results:** After screening, 21 references fulfilled the inclusion criteria. Pharmacists and nurses were both in a strategic position to identify eligible patients for adherence interventions, to assess and promote adherence. Pharmacists specifically ensured treatment efficacy, security and access, they provided information on the medication and related lifestyle advice. Nurses clinically co-managed patients with physicians; they also provided patients with information on their disease.

**Conclusions:** Pharmacist-nurse medication adherence-enhancing interventions are rare and often in a nascent phase.

**Practice implications:** The results of our review should help in designing new pharmacist-nurse medication adherence-enhancing interventions.

© 2018 Elsevier B.V. All rights reserved.

## Contents

1. Introduction	1176
1.1. Medication adherence	1176
1.2. Collaboration between healthcare providers	1176
1.3. Aim of the review	1176
2. Methods	1177
2.1. Database search	1177
2.1.1. PubMed/MedLine	1177
2.1.2. Embase	1177
2.1.3. Central cochrane library	1177
2.2. Study selection	1177
2.3. Review process	1177
3. Results	1177
3.1. Study selection	1177
3.2. Characteristics of the identified pharmacist-nurse interventions	1178

\* Corresponding author at: Community Pharmacy Research Unit, Pharmacie de la Polyclinique Médicale Universitaire, 44 Rue du Bugnon, Lausanne 1011, Switzerland.  
E-mail address: [marie-paule.schneider@hospvd.ch](mailto:marie-paule.schneider@hospvd.ch) (M.P. Schneider).

3.3.	Medication adherence, clinical and economic outcomes	1178
3.4.	Pharmacists' and nurses' areas of expertise	1188
3.4.1.	Pharmacists' and nurses' common areas of expertise	1188
3.4.2.	Pharmacists' areas of expertise	1189
3.4.3.	Nurses' areas of expertise	1189
3.5.	Communication and information exchange between professionals	1190
4.	Discussion and conclusion	1190
4.1.	Discussion	1190
4.2.	Conclusion	1190
4.3.	Practice implications	1191
	Conflict of interests	1191
	Financial support	1191
	References	1191

## 1. Introduction

### 1.1. Medication adherence

Medication adherence is defined as “the extent to which a person’s behavior—taking medication, following a diet, and/or executing lifestyle changes—corresponds to agreed recommendations from a healthcare provider” [1]. Medication adherence comprises three elements: initiation, implementation and discontinuation [2]. Briefly, “initiation” refers to the first dose taken, “implementation” refers to the extent to which a patient’s actual dosing corresponds to the prescribed dosing regimen and “discontinuation” refers to the interruption of treatment [2]. Persistence is another important concept and is defined as the length of time between initiation and discontinuation [2]. It is estimated that approximately 50% of chronic patients worldwide adhere to their treatment [1]. This suboptimal medication adherence of patients leads to poor clinical outcomes, increases mortality and generates economic loss [3–6]. Healthcare professionals (HCPs), particularly physicians, pharmacists and nurses, play an important role in identifying patients with suboptimal adherence and in providing interventions to support and improve adherence, persistence and retention in care [1,6].

### 1.2. Collaboration between healthcare providers

In outpatient settings, chronic patients are usually followed by several HCPs (i.e., physicians, pharmacists, nurses and others). One of the issues of health systems is the poor, sometimes non-existent, collaboration between the different healthcare professionals [7]. The discordance of the collaboration and the lack of coordination between HCPs cause disruptions in patient care [8]. Patients often triangulate between these various professionals [7]. Poor collaboration and communication among HCPs and between HCPs and patients may result in negative consequences, e.g., fragmentation in responsibilities, disrupted care and delayed care [9].

In 2013, the World Health Professions Alliance (WHPA) published a statement on collaborative practice [10]. Effective collaborations can lead to the following: an improved coordination between health professionals, patients and families, the opportunity for patients to take part in medical decisions [10], a safer health system [10], an increase in health professionals’ satisfaction [10,11] and a better use of resources [10,11]. Finally, effective collaborations can improve patients’ satisfaction [12], increase the quality of care [13] and patients’ quality of life [11].

Furthermore, collaborations among HCPs might have a positive impact on overall patient medication adherence and achievement of treatment goals. However, the evidence supporting this is still limited [14].

In the literature, the terms “interdisciplinary collaboration”, “interprofessional collaboration”, “multidisciplinary collaboration” and “multiprofessional collaboration” are not clearly defined and are often used interchangeably. “Interdisciplinary collaboration” was defined by Stone et al. in the 1970s as “when *interprofessionalism emerged from the evidence suggesting that lives could be saved with better coordination and collaboration in the health services*” [15]. Interdisciplinarity is best seen as bringing together distinctive components of two or more disciplines [16]. A discipline is a body of knowledge. For example, psychiatry, general medicine, infectiology are disciplines in the strict sense [17].

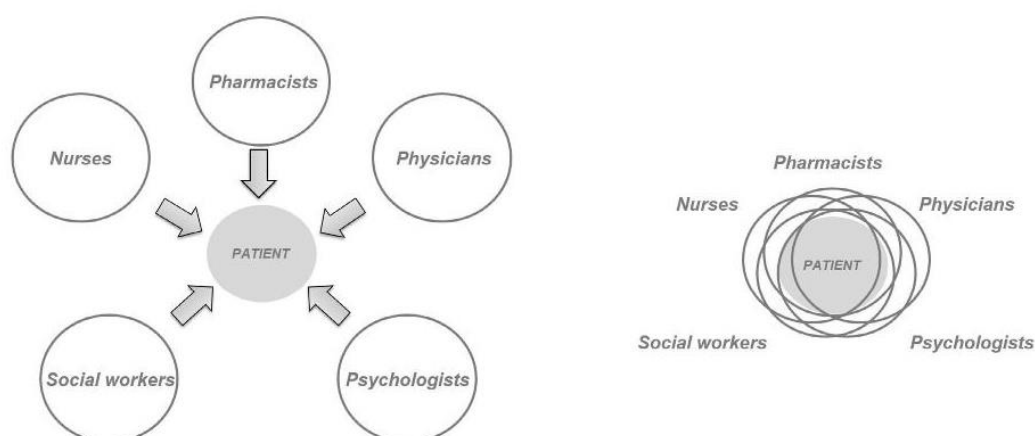
A profession is the association of one or more discipline(s) combined with skills (complex know-how in given situations). The profession justifies remuneration and provides a social position [11].

The term “interdisciplinary” is widely used by researchers and practitioners [15]. In recent years, the term “interprofessional collaboration” gained importance. According to the World Health Organization (WHO) [18], the “interprofessional collaboration” includes two aspects: an interprofessional education that leads to an interprofessional patient-centred collaboration. An interprofessional education exists when two or more professionals have a common training; they learn how to collaborate with each other, which then improves the quality of care [19].

The prefixes “multi” and “inter” define the intensity of the collaboration. “Inter” characterizes the integration of different HCPs’ knowledge and expertise, which implies strong interactions, spaces for dialogue and exchange of knowledge [11,20]. The team is a structured entity with a common goal and a common decision-making process [11,20]. “Multi” is used when HCPs work on the same project but independently or in parallel; they coordinate themselves but may not meet [11,20]. Fig. 1 illustrates the “multi (left) and ‘inter-’ (right) collaborations (see Fig. 1).

### 1.3. Aim of the review

Physicians take medication adherence into consideration to refine the diagnosis and the treatment, for example they can decide to involve patients in shared decision making before initiating a medication. Alongside the prescription of long-term treatments, physicians need information on medication implementation and persistence in order to ensure treatment efficacy and patient security. We postulate that pharmacists and nurses are in strategic positions to ensure continuity in care beyond the medical visit, to assess and reinforce medication adherence as a continuum and report to physicians. Pharmacists are particularly skilled in reinforcing patients’ behaviours with medication and nurses in escorting changes in various patients’ lifestyle behaviours. Hence, to address the specific needs of chronic patients in new care models, pharmacists and nurses are both qualified to assess and support medication adherence but with different



**Fig. 1.** Multi-collaboration (left) and inter-collaboration (right) of healthcare providers around the patient.

Based on the concept of:

1. de la Tribonnière X. L'interdisciplinarité en éducation thérapeutique du patient: du concept à une proposition de critères d'évaluation. *Educ Ther Patient*. 2013;5[1]:163-76.
2. Choi BC, Pak AW. Multidisciplinarity, interdisciplinarity and transdisciplinarity in health research, services, education and policy: 1. Definitions, objectives, and evidence of effectiveness. *Clin Invest Med*. 2006;29 [6]:351-64.

expertise [5,21]. The objectives of our review were as follows: 1) to identify medication adherence-enhancing interventions involving both pharmacists and nurses, and 2) to describe the specific roles of pharmacists and nurses in these medication adherence-enhancing interventions. Medication adherence-enhancing interventions (hereinafter referred as *interventions*) aim to reinforce and improve patient's medication adherence.

## 2. Methods

### 2.1. Database search

Literature searches were conducted in PubMed/MedLine, Embase and Central Cochrane Library. The searches were restricted to articles written in English or French and published from January 1996 to November 2016. The focus of these searches were articles encompassing the concepts of "medication adherence", "interdisciplinary collaboration", "interprofessional collaboration", "multidisciplinary collaboration" and "multiprofessional collaboration", as these concepts have gained importance and significance during the past 20 years. The literature search was conducted using the following algorithms:

#### 2.1.1. PubMed/MedLine

("Medication adherence"[mh] OR "Patient Compliance"[Mesh:NoExp] OR "Medication adherence"[tiab] OR "Medication compliance"[tiab] OR "Patient Compliance"[tiab]) AND ("Pharmacists"[mh] OR pharmacist\*[tiab]) AND ("Nurses"[mh] OR "Nursing staff"[mh] OR nurse\*[tiab] OR "Interdisciplinary communication"[mh] OR "Patient care team"[mh] OR "Cooperative behavior"[mh] OR "Interprofessional Relations"[Mesh:NoExp] OR interdisciplinar\*[tiab] OR interprofessional\*[tiab] OR multidisciplinar\*[tiab] OR multiprofessional\*[tiab] OR Collaborative care[tiab] OR Patient care team\*[tiab] OR Teamwork[tiab]).

#### 2.1.2. Embase

('patient compliance'/de OR 'medication compliance'/exp OR ((Medication NEAR/3 (compliance OR adherence)) OR (Patient NEAR/3 Compliance)):de,ab,ti) AND ('pharmacist'/exp OR pharmacist\*:de,ab,ti) AND ('nurse'/exp OR 'nursing staff'/de OR nurse\*:de,ab,ti OR 'interdisciplinary communication'/de OR 'cooperation'/exp OR (interdisciplinar\* OR interprofessional\* OR

multidisciplinar\* OR multiprofessional\* OR "collaborative care" OR (Patient NEXT/1 care NEXT/1 team\*) OR Teamwork):de,ab,ti).

#### 2.1.3. Central cochrane library

((((Medication NEAR/3 (compliance OR adherence)) OR (Patient NEAR/3 Compliance)):ab,ti) AND (pharmacist\*:ab,ti) AND (nurse\* OR interdisciplinar\* OR interprofessional\* OR multidisciplinar\* OR multiprofessional\* OR "collaborative care" OR (Patient NEXT/1 care NEXT/1 team\*) OR Teamwork):ab,ti).

### 2.2. Study selection

The abstracts/full articles that fulfilled all the following criteria were eligible for the review:

**Interventions:** description of the medication adherence-enhancing interventions as evaluated in clinical studies (study designs: controlled randomized clinical trials, cluster randomized trials, cost-effectiveness studies, observational studies), or analysed in [systematic] reviews, or implemented in routine care. All 'multi-' and 'interprofessional' interventions were considered.

**Participants:** at least a pharmacist and a nurse collaborating with or without other HCPs.

**HCPs:** description of the pharmacists' and nurses' roles.

**Settings:** outpatient settings, ambulatory care.

**Treatments:** at least one orally administered treatment.

**Patients:** adults (>18 years).

### 2.3. Review process

The first author (JC) conducted the review and a senior researcher in medication adherence (MPS) validated each step. The other coauthors (FN, OB) did not participate in the literature review but they participated in the clarification of the theoretical concepts related to the HCPs collaborations.

## 3. Results

### 3.1. Study selection

The electronic search resulted in 1160 citations, of which 275 duplicates were identified and discarded. Of the 885 citations

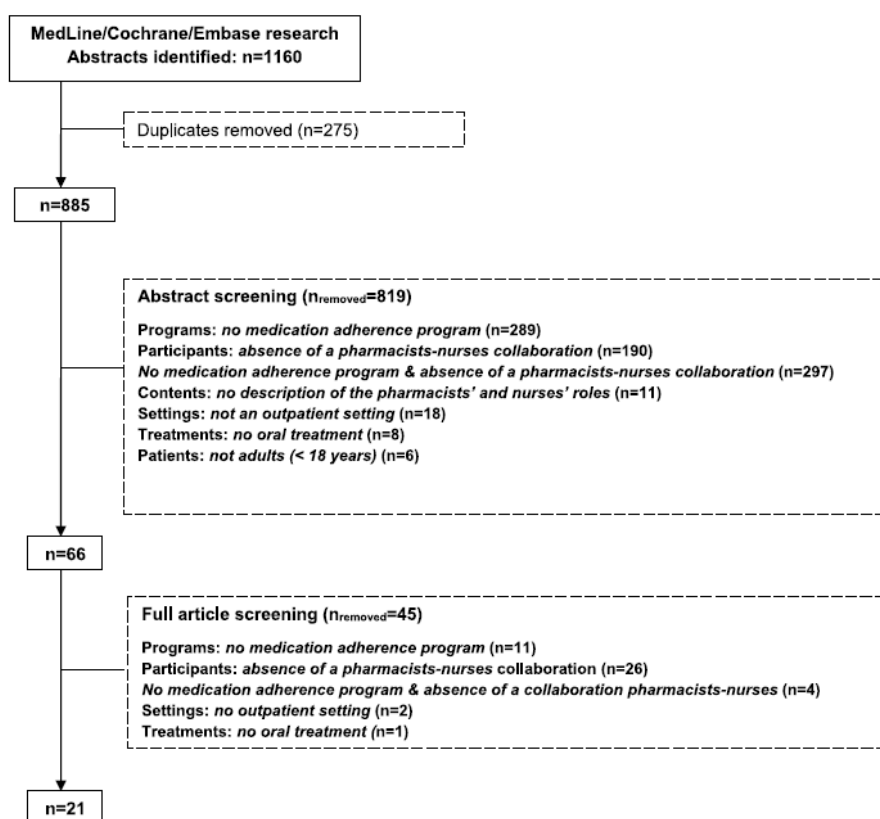


Fig. 2. Articles screening process.

eligible for screening, 66 abstracts fulfilled the inclusion criteria and the full articles were reviewed. In the end, 21 references [22–42] (14 articles and 7 conference abstracts) were retained. The screening process is described in Fig. 2.

### 3.2. Characteristics of the identified pharmacist-nurse interventions

The designs of the 21 identified references were as follows: five randomized controlled trials (RCTs) [22–25,33] (of which there was one cost-effectiveness analysis [33]), one non-randomized clinical trial [26], five single-group intervention studies [28–32], and ten routinely implemented interventions [27,34–42]. The interventions were led by pharmacists, nurses and physicians [23,24,27,28,32–34,36,38–41]; pharmacists and nurses [24,26,31]; hospital pharmacists, nurses and psychologists [29]; pharmacists, nurses, and other healthcare professionals [30,35,37,42]. The characteristics of the reviewed studies and interventions are presented in Table 1.

### 3.3. Medication adherence, clinical and economic outcomes

Of the 21 identified interventions, 16 measured or planned to measure medication adherence [22–34,38,39,41] and 11 assessed or planned to assess clinical outcomes [22–26,28–31,33,39]. Only 12 interventions focused primarily on medication adherence [22,25–27,29,32–34,38–41]. Ten interventions did not provide any adherence or clinical results [31,32,34–38,40–42].

Only 4 studies demonstrated improvements in both medication adherence and clinical or economic outcomes [25,26,30,33].

A RCT [25] showed a difference in medication adherence (median post hoc adherence composite index of 1.36 vs. 1.00 in the control group,  $p = .008$ ) associated with better clinical outcomes in the intervention group. The change in the mean 24-h ambulatory blood pressure was larger (SBP:  $-11.9$  vs.  $-7.1$  mmHg,  $p < 0.001$ , DBP:  $-6.6$  vs.  $-4.5$  mmHg,  $p = .007$ ) in the intervention vs. the control group, and more subjects in the intervention group achieved the target blood pressure (46.0% vs. 28.6%,  $p = .006$ ) [25]. In a single group intervention study [30], self-assessed adherence (measured by the Morisky questionnaire) improved at 3 months ( $3.16 \pm 0.95$  vs.  $2.91 \pm 1.03$  (baseline),  $p < 0.1$ ,  $n = 159$ ) and sustained at 6 months ( $3.13 \pm 0.90$  vs.  $2.85 \pm 1.01$  (baseline),  $p = .2$ ,  $n = 103$ ); physical health scores improved at 3 months ( $38.44 \pm 11.39$  vs.  $36.99 \pm 10.25$  (baseline),  $p = .01$ ,  $n = 169$ ) but not at 6 months ( $36.96 \pm 10.94$  vs.  $35.94 \pm 10.38$  (baseline),  $p = .29$ ,  $n = 104$ ) [30]. In a non-randomized trial [26], adherence increased in both groups (lg 71% to 80%,  $p = .006$ , Cg 72% to 87%,  $p < .001$ ); however, patients in the intervention group had 55% higher probabilities to achieve blood pressure control (OR = 1.559, 95% CI [1.082–2.245],  $p = .017$ ) and 13% higher probabilities to achieve glycaemic control (OR = 1.134, 95%CI [0.8545–1.506],  $p = .383$ ) [26]. Cost-effectiveness analysis [33] showed that adherence and sustained virological response rates to hepatitis C are higher in the intervention group than in the control group ( $p < 0.05$ ). Moreover, the cost-savings per patient in the intervention group was €2476, and QALYs per patient increased by 0.622 (for genotypes 1 or 4) and €1471 + 0.208 QALYs (for genotypes 2 or 3) [33].

**Table 1**  
Characteristics of the 21 Reviewed Articles.

Design	Program	Setting, Nr patients. (Intervention group (Ig)/Control group (Cg))	Path.	Program duration	Types of Intervention	Pharmacists' role	Nurses' role	Outcomes	Adherence measure instrument	Main results
Randomized controlled trial (RCT)	Leiva et al. [2014] Spain	28 primary care centers, Balearic Islands, Aragon, Catalonia, Spain (Ig: 114/Cg: 109) Ig: multifactorial intervention Cg: no change in their care.	HBP	12 months	Multifactorial intervention (pharmacist + nurse) 1) Motivational interview 2) Pillbox reminder 3) Family support 4) BP measurement 5) Simplification of dosing regimen  Freq: at 1 m, 3 m and 9 m Team meetings: N/A	1) Supervision of each patient's treatment and dosage 2) Simplification of the dosing regimen at the first follow-up visit, when possible	Motivational interview	1) Systolic BP at 12m 2) Diastolic BP at 12m 3) Proportion of participants with adequate BP control at 12 m (European Society of Hypertension/Society of Cardiology guidelines) 4) Medication adherence	Medication refills (MPR of a randomly chosen antihypertensive drug during 6m)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Systolic BP: 151.3 Ig vs 153.7 Cg (P = .294)</li> <li>Diastolic BP 83.4 Ig vs 83.6 Cg (P = .917)</li> <li>15.8% Ig achieved BP control vs. 9.2% Cg (p = .098). RR = 1.72 (95%CI: 0.83–3.56)</li> <li>Adherence to antihypertensive therapy: 75.3% Ig vs. 76.7% Cg. Adh &lt; 80% in 51.4% Ig vs 50.8% Cg.</li> </ul>
Randomized controlled trial (RCT)	Carrion et al. [2013] Spain	Liver unit, Gastroenterology Department, Hospital del Mar, Universitat Autònoma de Barcelona, Spain Pts were divided into 3 groups: Cg: pts receiving treatment from 2003 to 2004 with a standard follow-up Ig (MSP group): pts included from 2005 to 2006 in the program MSP-validation group: pts from 2007 to 2009 to validate the efficacy of the MSP. (131 (Ig)/169 (MSP validation)/147 (Cg))	HCV	48 weeks + 24 weeks after treatment completion	A multidisciplinary support program (MSP) to increase patient adherence and the efficacy of pegylated interferon alfa-2a and ribavirin in chronic hepatitis C (CHC) (pharmacist + nurse + physician) Freq: at baseline, 2, 4, 12, 24 and 48 weeks during treatment and 24 weeks after treatment completion Team meetings: weekly	1) Medication adherence assessment 2) Reinforcement of the medication instruction 3) Recording of the drug doses 4) Promotion of medication adherence	1) Complete and standardized information regarding HCV (epidemiology, natural history, diagnosis and follow-up) 2) Information about the anti-viral treatment (type of drugs, doses, administration adverse effects)	1) Medication adherence 2) Sustained virological response (SVR) 3) QALY	Assessed by the pharmacist as a % using a daily self-reported questionnaire related to the number of pills and injections.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Adherence (&gt;80% of each drug) and SVR (undetectable viral load 24 weeks after the end of the treatment) rates higher in Ig (94.6% and 77.1%) and MSP-validation groups (91.7% and 74.6%) compared to Cg (78.9% and 61.9%) (P &lt; 0.05 in all cases) (all patients)</li> <li>The Ig (compared to Cg) saved €2476 and increased 0.622 QALYs per patient (genotypes 1 or 4), and saved €1471 and increased 0.208 QALYs per patient (genotypes 2 or 3).</li> </ul>
<b>The multidisciplinary support program group met weekly to evaluate the degree of motivation &amp; adherence</b>										
Randomized controlled trial (RCT)	Pyne et al. [2011] HITIDES	3 Veterans Affairs HIV clinics (Central Arkansas Veterans Healthcare System, Michael E. De Bakey VA Medical Center, Atlanta VA Medical Center), United States (Ig: 123/Cg: 126) Ig: support of the HITIDES team Cg: usual care (within the	HIV and depressive disorder	12 months	Practice-based collaborative care An offsite HIV depression care team delivered a collaborative care backed by a Web-based decision support system (nurse depression care manager + clinical pharmacist + psychiatrist) Freq: monitoring by the nurse every 2 weeks during acute treatment (before achieving a sustained 50% decrease in the	Review of depression treatment history	Telephone-based monitoring 1) Education and activation 2) Assessment of treatment barriers and possible resolutions 3) Practical help to reintegrate social life	1) Depression severity 2) Treatment response, remission and depression-free days 3) Health-related quality of life 4) Health status 5) HIV symptom severity 6)	AIDS Clinical Trial Group assessment (participants reported the number of skipped doses for each antiretroviral medication for each of the past 4 days)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Significant differences were as follows:</li> <li>More depression-free days during the 12 months (<math>\beta = 19.3</math>; 95% CI, 10.9–27.6; P &lt; .001).</li> <li>Lowering HIV symptom severity at 6 months (<math>\beta = -2.6</math>; 95% CI, -3.5 to -1.8; P &lt; 0.001) and 12</li> </ul>

Table 1 (Continued)

Design	Program	Setting, Nr patients. (Intervention group (Ig)/Control group (Cg))	Path.	Program duration	Types of Intervention	Pharmacists' role	Nurses' role	Outcomes	Adherence measure instrument	Main results
		involvement of the HITIDES team)			9-item Patient Health Questionnaire (PHQ-9) depression score), every 4 weeks during watchful waiting or continuation treatment (PHQ-9 score <5) or 6 months after maintaining a 50% decrease in the PHQ-9 score <i>Team meetings:</i> once a week or as needed			Antidepressant or HIV medication adherence		months ( $\beta = -0.82, -1.6$ to $-0.07, P=0.04$ ). • Intervention effects were not significant for other secondary outcomes
<b>Both pharmacists and nurses:</b> treatment suggestions, pharmacotherapy and specialty mental health counseling										
Randomized controlled trial (RCT)	Wang et al. [2010] Taiwan	Pulmonary Medicine outpatient clinic (Tri-Service General Hospital, Taipei, Taiwan) (35 (Gr.1)/34 (Gr.2)/32 (Gr.3)) Group 1: nurse-administered education program (nurse) with an additional pharmacist counseling Group 2: education program (nurse) with an additional pharmacist counseling Group 3: a control group with routine care only (control)	Asthma	3 months	Asthma educational program (nurse (+pharmacist)) <i>Freq:</i> Three 1-h sessions offered during monthly clinic visits (at months 1, 2 and 3) <i>Team meetings:</i> N/A	<b>For group 2:</b> 1) Information related to the action and side effects of asthma medications 2) Treatment plans for individualized medication 3) Modification of medications in response to progressive asthma	1) Definition, etiology, diagnosis, disease progress, and complications of asthma 2) Instruction to monitor disease severity (e.g. use of the peak expiratory flow meter); 3) Introduction on medications for asthma therapy (e.g. correct inhaler techniques); and 4) Guidelines for self-management	At baseline, 3 months and 6 months: 1) Asthma knowledge 2) Health-related quality of life 3) Medication adherence	Self-assessed adherence (Morisky questionnaire)	• <b>Knowledge scores</b> in Gr. 1 and Gr.2 increased significantly compared to Gr.3 (Cg) – gr.1: month 3 (23.03 vs. 20.22), month 6 (20.79 vs. 21.03) all $P < 0.0168$ – gr.2: month 6: 23.57 vs. 21.03, $P < 0.0167$ . • <b>No significant differences in medication adherence</b> were seen among groups, even though medication adherence scores for all 3 groups increased significantly with time.
Randomized controlled trial (RCT)	Rinfret et al. [2009] Canada	8 primary care clinics in Laval, Quebec, Canada. Prescriptions filled at one of the 32 participating pharmacies (Ig: 111/Cg: 112) Ig: educational booklet, digital home BP monitor, log book and access to a telephone-linked IT-supported management program Cg: usual care and educational material	HBP	1 year	Information technology (IT)-supported management program to facilitate BP and adherence data circulation between patients and primary healthcare providers (physician + pharmacist + nurse) <i>Freq:</i> the system collected self-recorded BP and self-assessed adherence data weekly. <i>Team meetings:</i> data and generated reports were faxed monthly to the team.	To the IT-supported central system: 1) Transmission of data on antihypertensive prescription refill (for both groups) 2) Communication of changes in medication (for both groups)	If poor BP control after 4 weeks or report of non adherence 1) Inquiring about BP or adherence difficulties 2) If necessary, referring subjects to their physician or pharmacist	1) Change in mean 24-h, daytime and nocturnal SDP and DBP measured by ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) 2) Change in office SBP and DBP measured by a digital BP monitor; 3) Proportion of subjects that achieved target BP 4) Medication adherence	Self-assessed adherence (Morisky questionnaire) and continuous medication availability (CMA) and measures of gaps (CMG) scores calculated from the pharmacy data.	• Change in the mean 24-h ambulatory BP greater in Ig vs. Cg for SBP ( $-11.9$ versus $-7.1$ mm Hg; $P < 0.001$ ) and DBP ( $-6.6$ vs $-4.5$ mm Hg; $P = 0.007$ ). • More subjects achieved Canadian Guideline target BP in the Ig vs. Cg (46.0% vs 28.6%, $P = 0.006$ ). • <b>A trend</b> toward improved medication adherence measured by prescription refills (CMA) in the Ig vs. Cg ( $P = 0.07$ )

Non-randomized clinical trial	<u>Mino-León et al. [2014]</u> <b>Mexico</b>	2 family medicine clinics of the Instituto Mexicano del Seguro Social, Mexico ( <b>Ig: 211/Cg: 229</b> ) <b>Ig:</b> incorporation into the health team of 2 experienced pharmacists <b>Cg:</b> usual care and a brochure with "basic" information on the proper use of antihypertensive and antidiabetic drugs	Type 2 diabetes mellitus (T2DM) and/or HBP	6 months	Incorporation of the pharmacist as a support member of the health team at the ambulatory health care level → to increase the proportion of patients with T2DM and/or HBP who adhere to their drug regimen. ( <i>pharmacist + nurse</i> ) <i>Freq:</i> a session with the pharmacist after the medical visit and 3 follow-up sessions with the nurse <i>Team meetings:</i> N/A	A session after the medical visit: 1) Importance of taking each of the drugs 2) Management of missed doses 3) Management of adverse effects 4) Information about medication schedules regarding food and meal times 5) Importance of diet and exercise 6) Reducing salt intake (if HBP) 7) Pictograms to inform regarding quantities, schedules and duration of each treatment	3 follow-up sessions with a nurse (at week 4 and months 2 & 3): 1) Reinforcement of the pharmacist's advice 2) Pill count	1) Medication adherence 2) Control of T2DM ( $\leq 130 \text{ mg dL}^{-1}$ ) 3) Control of HBP ( $\leq 140/90 \text{ mmHg}$ )	Pill count	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Median posthoc adherence composite index: 1.36 (Ig) and 1.00 (Cg) (P = .008)</li> <li>• Increase of adherence (medication use between 80%-110%) in both groups between baseline and month 6 (Ig 71–80%, P = .006 and Cg 72–87%, P = .000)</li> <li>• 55% higher probability of Ig to achieve control of HBP compared to Cg (generalized linear models)</li> <li>• 13% more possibility for the Ig to achieve glycaemic control compared to Cg</li> </ul>
Single group intervention study	<u>Rodis et al. [2010]</u> <b>United States</b>	HCV education and monitoring service, Ohio, United States <b>17 patients</b>	HCV	3 months	Pharmacists and a nurse practitioner developed a new model of care in an HCV education and monitoring service. The study was developed to evaluate the impact of this partnership of care. ( <i>pharmacist + nurse + physician</i> ) <i>Freq:</i> Pharmacist: baseline and monthly follow-up phone calls Nurse: visits scheduled quarterly <i>Team meetings:</i> N/A	1) Initial education and training on the administration and side effects associated with HCV combination therapy 2) Monthly follow-up phone calls to assess side effects, make recommendation to enhance tolerability of HCV medications, and identify serious side effects.	Follow-up visits	1) Changes in quality of life (QOL) 2) Changes in medication adherence 3) Relationships between medication adherence and QOL 4) Patient satisfaction	Self-assessed adherence (Morisky questionnaire)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 99.8% of total interferon and ribavirin doses taken during the first 3 months</li> <li>• Satisfaction of care as expressed by patients</li> </ul>
Single group intervention study	<u>Berki-Benhaddad et al. [2006]</u> <b>France</b>	Bichat-Claude-Bernard Hospital, Paris, France 4 groups: <b>Discontinuation (n = 26) Failure</b>	HIV	12 months	Specific educational and counseling intervention to examine and improve adherence (implementation and initial results) ( <i>psychologist + hospital</i> )	Simultaneously present at the first visit (40–60 min). For the following visits, their respective presence was related to specific skills required for each patient ( <i>not specified</i> ). Their role 1)	At baseline, 1, 3, 9 and 12 months 1) CD4 cell counts and HIV viral loads 2)	Visual Analog Scale (no more details in the article)	<b>Effectiveness</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Discontinuation 13/26 (50%)</li> <li>• Failure 25/61 (41%)</li> <li>• Preparation 31/37 (84%)</li> </ul>	

Table 1 (Continued)

Design	Program	Setting, Nr patients. (Intervention group (Ig)/Control group (Cg))	Path.	Program duration	Types of Intervention	Pharmacists' role	Nurses' role	Outcomes	Adherence measure instrument	Main results
		(two consecutive viral loads >200 copies/mL) (n = 61) <b>Preparation</b> (naive patients seen before starting the treatment) (n = 37) <b>Reinforcement</b> (patients seen for counseling to prevent virological failure) (n = 15)			pharmacist + nurse) Freq: N/A Team meeting: N/A	Assessment of knowledge, disease's- and treatment's representations		Effectiveness of the intervention (taking,-restarting HIV regimen, virological response (< 200 copies/mL) (Medication adherence)		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reinforcement 14/15 (93%)</li> <li>• <b>Medication adherence</b></li> <li>• No data available</li> </ul>
Single group intervention study	Farris et al. [2004] Canada	Canada, 182 patients	Complex	6 months	A collaborative community-based care among providers distant from one another (implementation phase). 6 primary health care teams (family physicians, nurses, pharmacists, and home care case managers (nurses)). Freq: N/A Team meetings: every week (for 1.5 h) to discuss patients' health problems Information from follow-up assessments was shared during the next team meeting <b>Medication or health issues</b> were identified by the team. The team then decided on actions to take or issues to monitor. <b>Follow up was completed as necessary via telephone or in person by the appropriate provider</b>	1) Home medication reviews 2) Telephone follow-ups 3) Contact with patients' community pharmacist if necessary 4) Documentation of each identified health issue and actions taken by the team	1) Contact with home care case managers or 2) Direct responsibility for patients	1) Physical health component (at 3 and 6 months) 2) Mental health component (at 3 and 6 months) 3) No. of physician visits, hospital admissions, and emergency department visits 4) Medication adherence	Self-assessed adherence at 3 and 6 months (Morisky questionnaire)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Physical health score improved at 3 months (36.99 ± 10.25 vs 38.44 ± 11.39, p = 0.01, n = 169)</li> <li>2) Mental health unchanged at 3 and 6 months</li> <li>3) Trend toward fewer hospital admissions, physician, and emergency department visit (37% pts visited physicians ≥6x compared to 50% pts 6m-before the study; pts with no emergency department visits increased from 64.9% to 70.6%, and pts with no hospital admissions increased from 74.6% before the study to 79.4% 6 months later)</li> <li>4) Adherence improved at 3 months (baseline 2.91 ± 1.03 vs 3.16 ± 0.95, p &lt; 0.001, n = 159) and sustained at 6 months (2.85 ± 1.01 (baseline) vs. 3.13 ± 0.90 (6m) p = .02, n = 103).</li> </ol>

Single group intervention study	<u>Kraayenbrink et al. [2013]</u> <b>Conf. Abstract United States</b>	Independent community pharmacy + community health center, Iowa, United States	HBP	6 months	HBP-related care provided by a community pharmacy-based clinical pharmacist working with a clinic-based nurse practitioner to manage medication therapy through a collaborative practice agreement. Patients were seen initially by the pharmacist or nurse ( <i>pharmacist + nurse</i> ) <i>Freq:</i> every 2 weeks by either provider until BP goal was reached, then every 4 to 6 weeks in the maintenance stage of their therapy. <i>Team meetings:</i> N/A	1) Dose adjustments 2) Patient education 3) Use of compliance aid	1) BP change 2) Percentage of patients reaching BP goal 3) Length of time from enrollment in clinic to reaching BP goal 4) Adherence to appointment attendance 5) Proportion of days covered (PDC) by medication	Medication refill	No results yet	
Single group intervention study	<u>Haupais et al. [2011]</u> <b>Conf. Abstract France</b>	Upper Normandy (Réseau Onco-Normand), France Nr patients: N/A	Cancer	Not specified	Regional information on the proper use of oral chemotherapy to improve medication adherence and experience at home ( <i>pharmacist + nurse + physician</i> ) <i>Freq:</i> nurse weekly patient home visit Team meetings: weekly for completing patient diary (administration, AE, patient's comments, pharmacists, GP & community nurse comments)	1) Record of the date of delivery in a diary (to estimate medication adherence) 2) Administration plan (oral chemotherapy and usual treatments) 3) Patient education at home	1) Record of the number of tablets/capsules remaining in the box (in the patient diary) 2) Early detection of adverse effects 3) Patient education at home	N/A	Pharmacists' and nurses' assessment (medication refill and pills count)	No results yet
Routinely implemented program	<u>Leubke M. et al. [2015]</u> <b>Switzerland</b>	Community Pharmacy of the Department of Ambulatory Care and Community Medicine (Policlinique Médicale Universitaire, PMU) in collaboration with Infectious Diseases Service of the Lausanne University Hospital (CHUV), Lausanne, Switzerland (between 2004 and 2014, 819 patients included)	HIV	Not specified	Motivational interviewing combined with medication adherence electronic monitors (MEMS) and report that provides feedback to the patient, physician, nurse, and other pharmacists. ( <i>physician + pharmacist + nurse</i> ) <i>Freq:</i> First interview happens on the same day or within a few days after the patient agreed to participate. The other interviews take place 30–45 min before a medical visit, at least every 3 months. <i>Team meetings:</i> N/A Adherence report sent to the physician and the nurse.	1) Validation of the medical prescription 2) Presentation of the program and the MEMS 3) Patient's personal and psychosocial conditions 4) Therapeutic history 5) Experienced barriers and facilitators to medication intake 6) Previous adherence support 7) Feedback based on MEMS results 8) Semi-directed interview using the Information-Motivation-Behavioral Skills model	1) Reception of the medication adherence report 2) Address patient's psychosocial problems and support patients	N/A	Medication adherence electronic monitors (MEMS) and pill count	N/A

Table 1 (Continued)

Design	Program	Setting, Nr patients. (Intervention group (Ig)/Control group (Cg))	Path.	Program duration	Types of Intervention	Pharmacists' role	Nurses' role	Outcomes	Adherence measure instrument	Main results
Routinely implemented program	Rojas-Fernandez C. et al. [2014] Canada	Centre for Family Medicine (CFFM) Family Health Team (FHT), Ontario, Canada (N/A)	Alzheimer and dementia	3,6, 9, 12 or more months	Interdisciplinary team (pharmacist + nurse + physician + social workers + others) Freq: at least every 3 months Team meetings: at every patients' visit The team met with the physician to discuss the case, and input is provided by all team members.	1) <b>Clinical review prior to the clinic visit</b> Preliminary assessment of comorbidities Medications known or suspected to have adverse cognitive effects 2) <b>Assessment of patient's medication regimen</b> Visual examination of blister packs, pill counts, and/or calling the patient's pharmacy to ascertain refill history Assessment of the understanding of the medications (shared decision-making process) 3) <b>Assessment of adverse drug events</b> 4) <b>Revision of the pharmacotherapeutic plans</b>	<b>Cognitive testing</b> In case of potential concerns identified by the pharmacist: 1) Collect of relevant information 2) Verifications and/or clarification of this information during the group discussion 3) Discussion with the caregivers/patient dyad for further consideration	N/A	N/A	N/A
Routinely implemented program	Hanson et al. [2014] Multiple sclerosis pharmacy practice model United States	University of Illinois Health's department of neurology, United States	Multiple sclerosis	Not specified	Integrated clinical and specialty pharmacy service (SPS) model - Dedicated clinical pharmacist on the team - Integrated specialty pharmacy service - Direct access to the electronic medical record - Face-to-face interaction with patients  (clinical pharmacist + registered nurse + neurologists) Freq: N/A Team meetings: pharmacist + neurologist 1x/week	1) Review of the patient's profile and assessment of the training and educational needs of the patient and family 2) Coordination of the therapy initiation and ongoing Disease Modifying Therapy (DMT) management 3) Discussion of the alternative therapies with the neurologist 4) Communication to the physician of any challenge that the patient may have 5) Coordination of	Coordination of the therapy initiation and ongoing Disease Modifying Therapy (DMT) management	Medication adherence	Medication possession ratio	Adherence before (2007–2009, n = 30) and after (2010–2012, n = 167) implementation of SPS <b>p = 0.0980 (95%IC –0.16841; 0.01441)</b> , MPR: 2007: 85% (n = 10) 2008: 88% (n = 10) 2009: 84% (n = 10) 2010: 88% (n = 34) 2011: 94% (n = 62) 2012: 93% (n = 71)

						the access to therapy and training of patients if it is dispensed outside of the health system 6) Written medical justification for use if the selected therapy is not the insurance plan's preferred treatment. 7) Review of the appropriate use of fingolimod (administration, medications to avoid, importance of adherence, possible AE) 8) Second review of patients' current medications				
Routinely implemented program	Bedouch P. et al. [2011] France	Pulmonary Arterial Hypertension referral centre, Grenoble, France. (N/A)	Pulmonary Arterial Hypertension	Not specified	Multidisciplinary care teams (pharmacist + nurse + physician) Patient individual interview Freq: at least every 6 months Team meetings: Weekly Following each interview, a standardized report form with pharmacist's recommendations (drug-related problems, drug handling and biological monitoring, medication adherence, disease understanding) is provided to physicians and nurses and discussed collaboratively.	<b>Individual interview of 30–45 minutes</b> 1) Standardized patient history 2) Identification of patient's needs and definition of educational objectives adapted to the patient's cognitive level and behavior. 3) Information and explanations about: - Aims, benefits and risks of the treatment - Medication use and effect - Clinical and biological surveillance - Drug interaction - Management of missed doses and side effects - Disease knowledge and daily management 4) Reinforcement and optimizing of the patient's	Collaborative discussion.	N/A	N/A	N/A

Table 1 (Continued)

Design	Program	Setting, Nr patients. (Intervention group (Ig)/Control group (Cg))	Path.	Program duration	Types of Intervention	Pharmacists' role	Nurses' role	Outcomes	Adherence measure instrument	Main results
Routinely implemented program	Colombo J. et al. [1997] <b>United States</b>	HIV clinic, University of Illinois Hospital, Chicago, United States (N/A)	HIV	Not specified	Multidisciplinary health care team ( <i>pharmacist + nurse + physician + dietitian + social worker + phlebotomist</i> ) Freq: N/A Team meetings: pharmacists: attended weekly patient reports	1) Medication histories 2) Patients' education 3) Counseling on adherence 4) Monitoring response to therapy 5) Drug-related problems 6) Therapeutic decisions	1) Phone calls (drug-related problems) 2) Medication refill for patients who were unable to come to clinic or who walked in without appointments 3) Took all pharmacy inquiries	N/A	N/A	N/A
Routinely implemented program	Lelubre M. et al. [2015] <b>Conf. Abstract Switzerland</b>	Switzerland (5)	HIV	Not specified	Multifactorial and interdisciplinary adherence program for HIV patients ( <i>pharmacist + nurse + physician</i> ) Freq: at least every 3 months Team meetings: N/A Adherence report sent to the physician and the nurse	1) Motivational interviewing 2) Treatment delivered in electronic monitors	1) Patients' screening for the program 2) Use of the adherence report and discussion with the patient (patient education)	1) Medication adherence 2) Implementation (Re-AIM: Reach, Effectiveness, Adoption, Implementation and Maintenance)	Medication adherence electronic monitors (MEMS)	N/A
Routinely implemented program	Falkowski et al. [2015] <b>Conf. Abstract France</b>	France (176)	Cancer	1 year	Multidisciplinary approach to support patients in following their oral anticancer agents' treatment. ( <i>physician + pharmacist + nurse</i> ) Freq: N/A Team meetings: N/A	Individual pharmaceutical counseling	Adherence assessment (telephone call after 8 days, using a survey)	1) Medication adherence 2) Side effects	Survey (no more details)	91 patients answered the questionnaire 1) Optimal adherence 2) 66 had side effects (48 grade 1, 28 grade 2 and 6 grade 3) Nurses provided counseling to 43 patients 14 patients requested pharmaceutical counseling
Routinely implemented program	Lane et al. [2014] <b>Conf. Abstract United States</b>	Dana-Farber Cancer Institute, Boston, United States (12)	Cancer	Not specified	Multidisciplinary team to address patient safety risks associated with oral chemotherapy use (patient education and adherence monitoring) Physicians, Nurse Practitioners or Physician Assistants initiate education by reviewing the dosing schedule, side effects and by providing a standard education sheet. ( <i>physician + pharmacist + nurse</i> ) Freq: N/A Team meeting: N/A	Within 24 h, teaching session utilizing a template based upon the MOATT Tool (teaching tool developed by the Multinational Association of Supportive Care in Cancer): 1) review of the dosing schedule 2) side effects and management	Within 5 days: call to 1) Reinforce education 2) Assess toxicity 3) Assess adherence	Patient satisfaction	N/A	N/A

					3) drug handling 4) drug/food interactions 5) practice contact details for questions					
Routinely implemented program	Bourdin A. et al. [2013] Conf. Abstract Switzerland	Switzerland (N/A)	Multiple sclerosis (MS)	Not specified	Person-centred and integrated care program (using a secured web-platform (SISPha SA) as a vector of collaboration and monitoring) (pharmacist + MS nurse + neurologist + general practitioner (GP)) Freq: 2 weeks-3 months Team meeting: N/A	1) Medication supply 2) Check for contraception methods in women 3) Information on management of missed doses (within the first 2 weeks and after) 4) Safety reminders 5) Patient information (vaccination, attitude in case of pregnancy) 6) Check of fulfilled or planned medical follow-up 7) Long term follow-up (motivational interviews to support drug safety and adherence)	1) Pre-treatment medical check-up (with neurologist and GP) 2) 1st dose monitoring (with neurologist) 3) Specific MS follow-up (with neurologist)	Medication adherence	Medication adherence electronic monitors (MEMS)	N/A
Routinely implemented program	Delage J. et al. [2011] Conf. Abstract France	France	Oncology	Not specified	Education program by a multidisciplinary working group (pharmacist + nurse + dietetician + physician onco-geriatric + haematologist) Freq: N/A Team meeting: N/A	1) Review of patients' medication (drug-drug interactions, self-medication evaluation). 2) Assessment of patient skills 3) Management of side effects of chemotherapy		N/A	N/A	N/A

In the table, the term "adherence" is used systematically for consistency even if other terms were used in some reviewed papers such as "compliance" or "observance (French)".

(Freq = frequency of patients' provided intervention, Team meeting = frequency of team meetings).

ABPM = Ambulatory blood pressure monitoring; Adh = adherence; AE = adverse effects; AIDS = acquired immune deficiency syndrome; BP = blood pressure; CD4 = cluster of differentiation 4 (glycoprotein); Cg = control group; CHC = chronic hepatitis C; Conf. abstract = Conference Abstract; CMA = continuous medication availability; DBP = diastolic blood pressure; DMT = disease modifying therapy; GP = general practitioner; HBP = high blood pressure; HCV = hepatitis C virus; HITIDES = HIV translating initiatives for depression into effective solutions; HIV = human immunodeficiency virus; Ig = intervention group; IT = information technology; m = month(s); MEMS = medication event monitoring system; MOATT Tool = Multinational Association of Supportive Care in Cancer teaching tool; MPR = medication possession ratio; MS = multiple sclerosis; MSP = multidisciplinary support program; N/A = not applicable; PDC = proportion days covered; PHQ-9 = Patient Health Questionnaire; Pts = patients; QoL = quality of life; QUALY = quality-adjusted life-year; RR = relative risk; SBP = systolic blood pressure; SPS = specialty pharmacy service; SVR = sustained virological response; T2DM = type 2 diabetes mellitus.

3.4. Pharmacists' and nurses' areas of expertise

Fig. 3 summarizes the pharmacists' and nurses' areas of expertise in the 21 identified interventions. Some skills were common between pharmacists and nurses but others were specific to each profession as described below.

Responsibilities were often assigned to pharmacist or nurses, but they rarely covered these responsibilities together. In addition, the roles of the pharmacists and nurses were often not clearly defined and were only partially described in the articles.

3.4.1. Pharmacists' and nurses' common areas of expertise

3.4.1.1. Screening, assessing and supporting medication adherence. Pharmacists and nurses played a fundamental role in screening, assessing and supporting medication adherence. Depending on the intervention, the tasks of screening, assessing and supporting medication adherence are (a) shared between HCPs or (b) assigned to a specific professional.

In three of the identified interventions [27,30,33], the responsibilities were shared between pharmacists and nurses (a). In the first intervention, the team (pharmacists, nurses, family physicians, family physicians' office nurses and home care case managers) identified eligible patients to enter the adherence program. During team meetings, the patients' medication

histories were presented by pharmacists, and health and treatment issues were presented by physicians and nurses. The team then discussed the appropriate strategy for monitoring and addressing adherence issues [30]. In the second intervention, which was for hepatitis C patients, pharmacists and nurses assessed adherence to antiviral treatment. At the first visit, medication adherence was assessed by the pharmacist using a questionnaire; the multidisciplinary team then met weekly to evaluate the patients' degree of motivation and adherence and to discuss the follow-up strategy [34]. In the third intervention, which was for multiple sclerosis patients, the pharmacists reviewed the patients' medication profile and assessed the needs of the patients and their families; then, pharmacists and nurses supported medication adherence jointly by coordinating the treatment initiation and management [27].

In other interventions, the responsibilities in screening, assessing and supporting medication adherence were strongly associated with the specific area of expertise of either professional (b).

Pharmacists delivered the treatment to the patients [32,34,40,41], they educated patients on the importance of adherence during the validation of the prescription [26,33], and they assessed adherence based on medication refills [25,32,33,35]. In other advanced adherence interventions, the patients benefited from individual interviews with the pharmacist; for instance, the pharmacists assessed the patients' adherence with their previous treatment, they identified past barriers to adherence and they

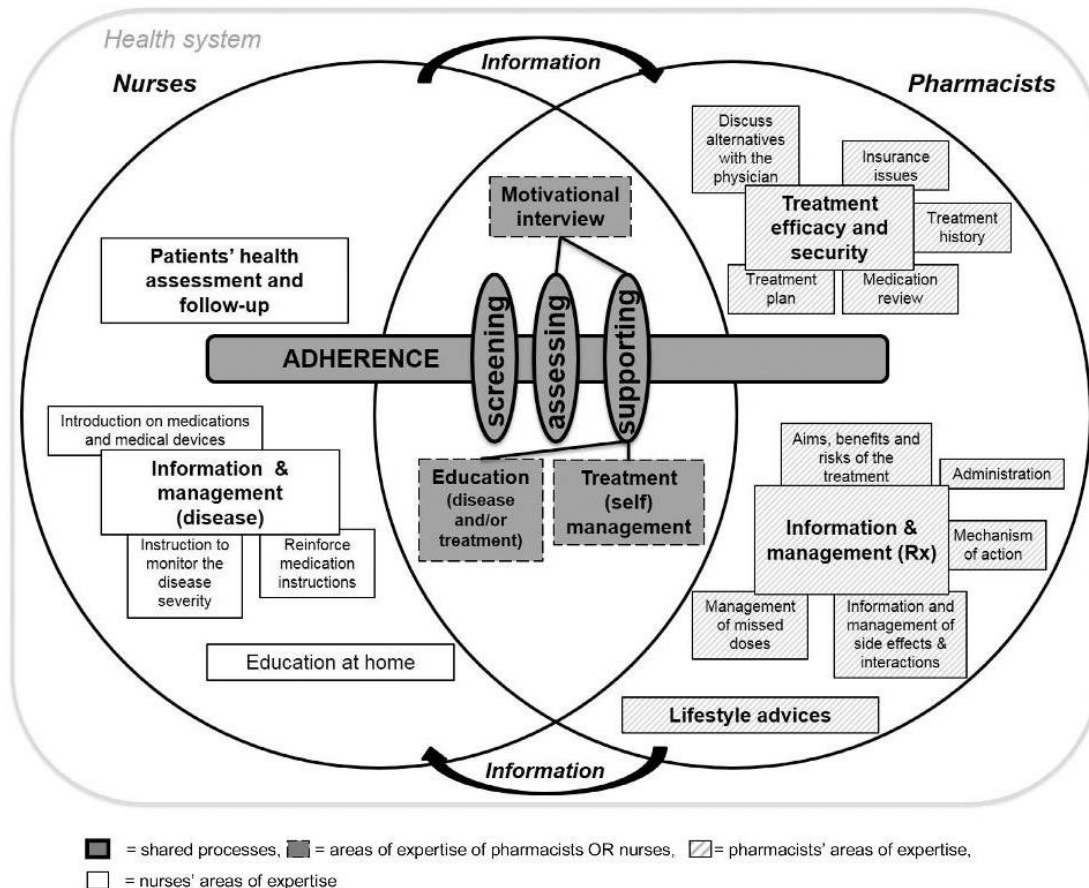


Fig. 3. Healthcare providers (e.g. physicians, pharmacists, nurses, social workers, psychologists) play an important role in supporting and improving medication adherence. This figure focuses on the pharmacists and nurses' areas of expertise.

determined whether these factors might still impair the patients' adherence to the present treatment [37]. Likewise, nurses had the opportunity to inquire about adherence difficulties [25] and to assess treatment barriers [23]; nurses then decided either to manage these situations [23,25] or to refer patients to their pharmacists [25]. Nurses assessed adherence by a survey [39], by telephone [40] or by pill count [23,32].

In an intervention for cancer patients, responsibilities in screening, assessing and promoting medication adherence were exchanged between pharmacists and nurses as a multiprofessional team. The intervention incorporated information on the proper use of oral chemotherapy and the evaluation and prevention of iatrogenic effects. A patient diary for post-treatment follow-up appointments was implemented as a weekly account of the oral chemotherapy administration, adverse effects and patient's comments, as well as the comments of pharmacists, general practitioners and community nurses. The patient was encouraged to share the diary with the oncologist at each visit. Information on the appropriate use of oral chemotherapy was provided to patients by nurses to promote adherence. Pharmacists recorded the date of the medication delivery in the patients' diary, and nurses did the same during home-nurse visits; updates on the number of pills remaining in the pill box during each visit were recorded in the diary by all healthcare professionals [32].

**3.4.1.2. Skills and methods for supporting medication adherence.** Both pharmacists and nurses used motivational interviewing skills to support medication adherence. Using motivational interviewing skills, pharmacists supported medication adherence [34,38,41] and ensured treatment safety [41]. In another intervention, pharmacists carried out semi-structured motivational interviews based on the Information-Motivation-Behavioural Skills model [40]. Pharmacists discussed barriers and facilitators to medication intake and assessed the patients' motivation and emotions associated with the treatment. In the same way, nurses explored non-adherence based on the Health Belief Model, resolved patients' ambivalence regarding medication and explored patients' perceptions on their ability to control events [22].

Pharmacists and nurses took responsibilities in ensuring patients' education and promoting self-management. Regarding patients' education, pharmacists evaluated patients' treatment literacy [35,36,38], assessed patients' educational needs regarding medication [27,36] and provided the initial education and training on medication [28]. Education provided by pharmacists mainly focused on medication, while nurses educated patients by providing information on the disease and the patient's diagnosis, explaining how to monitor the disease severity and by giving an introduction on administering the medication. Nurses usually delivered the medication training in the healthcare settings but sometimes patients were educated at home [26].

Regarding self-management, pharmacists assessed the patients' capacity to self-manage their treatment in daily routine [38]. In an intervention, asthmatic patients were assigned to three 1-h education sessions with a nurse, and if necessary, supplemented with a pharmacist's counseling session (information related to the action and side effects of asthma medications, individualized treatment plan, etc.) [24]. In another intervention for HIV and depressive patients, a depression case manager (a nurse) provided self-management instructions (e.g., encouraging patients to exercise and to participate in social activities) [23].

#### 3.4.2. Pharmacists' areas of expertise

Pharmacists' areas of expertise focused on 1) treatment efficacy, security and access, 2) information on medications, and 3) lifestyle advice.

**3.4.2.1. Treatment efficacy, security and access.** Pharmacists ensured treatment efficacy and security. First, pharmacists had a comprehensive account of patients' prescriptions and over-the-counter medication histories [23,36,38]. For instance, in a team delivering collaborative care to patients with HIV and depressive disorder, pharmacists recommended pharmacotherapy adjustments after reviewing the depression treatment history of the patients [23]. Second, pharmacists could conduct medication reviews [27,30,35], sometimes directly at the patients' home [30]. In a study, family physicians' office nurses, pharmacists and home care case managers (nurses) collaborated and their processes of care included, at minimum, a home medication review conducted by a pharmacist [30].

Third, pharmacists supervised the treatment [22,35,40], they discussed alternatives with the physicians [27,37] and in some cases they simplified the dosing regimen or modified the medications [22,24,36]. Leiva et al. described a multifactorial intervention consisting of motivational interviews, pillbox use, family support, blood pressure measurements and simplification of the dosing regimen; pharmacists supervised each patient's treatment and, whenever possible, simplified the dosing regimen at the follow-up visit [22]. Fourth, pharmacists were in charge of tailoring treatments to patients' needs [24,35]; in a program for asthmatic patients, pharmacists were responsible for adjusting medications in response to asthma symptoms [24]. Finally, pharmacists guaranteed the access to treatment; for example, they provided written medical justification for use if the prescribed treatment was not the insurance plan's preferred treatment [27].

**3.4.2.2. Information on medications.** Pharmacists provided theoretical and practical information on medications, especially during the prescription validation process, with the purpose to ensure patient's self-management. They educated patients on the proper use of each medication [28] and provided information on the aims, benefits and risks of the treatment [24,36]. Pharmacists informed patients on medication schedules, by anchoring medication to daily life activities (e.g., meal times) [26]. They discussed side effects with patients [24,26,28,29,36,40], drug-drug interactions [36], drug-food interactions [40] and the management of missed doses [36,41]. In an intervention program for patients with pulmonary arterial hypertension, pharmacists carried out individual interviews and informed patients about the aims, benefits and risks of the treatment, clinical and biological monitoring, drug interactions and management of missed doses and side effects [36].

**3.4.2.3. Lifestyle advice.** In an intervention, pharmacists gave lifestyle advice. In addition to discussing the importance of taking each of the drugs, the management of the missed doses and the adverse effects, they discussed the importance of diet, exercise and salt intake reduction [26].

#### 3.4.3. Nurses' areas of expertise

Nurses' areas of expertise focused on 1) patients' health assessment and follow-up and 2) patients' disease education.

**3.4.3.1. Patients' health assessment and follow-up.** Nurses were responsible for the specific and delimited clinical activities of patient care. Their range of activities was broad; for example, assessing the cognitive capacities of patients with Alzheimer and dementia [35]. In an intervention for patients with multiple sclerosis [41], nurses were in charge of the pre-treatment medical check-up with the neurologist and the general practitioner; nurses verified that all medical exams were carried out before starting the treatment and they performed blood tests. They monitored the first dose of the medication in collaboration with the neurologist and they were involved in the patient's follow-up evaluations. In another intervention, nurses were involved in the early detection of adverse effects to medications [32].

**3.4.3.2. Patients' disease education.** Nurses educated patients on the disease and corresponding treatments [24,28,33]. In a multidisciplinary intervention for patients with hepatitis C, nurses provided complete and standardized instruction on the disease and the antiviral treatment (i.e., the type of drugs, doses, and administration), while pharmacists reinforced the medication instructions [33]. Nurses explained to patients how to monitor and address symptoms as markers of the severity of the disease. In an intervention for asthmatic patients, nurses explained the use of the peak flow meter to patients [24].

### 3.5. Communication and information exchange between professionals

Communication and exchange of information between HCPs occurred through team meetings or direct transmission of information (e.g., faxed progress notes [25]), and through the use of the medical patient's file [29] or diary [32].

Regular HCPs meetings were described in 7 of the 21 identified interventions [23,27,30,32,33,35,36]. Their aim was to discuss patient care and medication-related issues [30,35], or patients' degree of motivation and adherence [33]. In an intervention, the offsite team (registered nurse depression care manager, clinical pharmacist and psychiatrist) had weekly discussions that occurred in person or via telephone conference; suggestions were successively communicated to the treating clinicians via electronic medical record progress notes [23]. In another intervention, recommendations issued by pharmacists were forwarded to physicians and nurses via a report, and discussed collaboratively [36].

In several interventions, the sharing of medication adherence reports was organized through a secured web-platform, which facilitated interprofessional collaborations and long-term monitoring of outcomes and safety indicators [34,38,41]. Other means for information exchange included the development of a patient diary for treatment follow-up appointments and for recording HCPs' (pharmacists', nurses' and physicians') information, patient's comments and a weekly record of drug adverse effects [32].

## 4. Discussion and conclusion

### 4.1. Discussion

This review examined 21 references aimed at describing medication adherence-enhancing interventions; the described interventions were conducted by pharmacists and nurses. The literature on the interprofessional collaboration between nurses and pharmacists on medication adherence is limited, which indicates that the importance of these collaborations is not fully elucidated even though both professionals reinforce medication adherence in routine care. Hence, evidence on what constitutes the most effective models of collaborative practice among pharmacists, nurses, physicians and other health professionals to support and reinforce medication adherence among patients was not identified in our review. However, this review provides valuable insights into better understanding such collaborations in the medical world, where the number of chronic patients increases in parallel to the complexity and costs of treatments, and where medication adherence to chronic treatments has long been neglected. In this review, numerous clinical activities for monitoring and supporting medication adherence were described. These observations suggest that medication adherence in the healthcare settings should be included in the prescribing and dispensing procedures and should deserve more attention. Five studies described significant improvements in clinical outcomes [23,25,26,30,33], while only four studies showed significant improvements in both medication adherence and clinical outcomes [25,26,30,33]. Among these four studies, three shared two

identical characteristics: strong communication strategies between HCPs and well-defined roles for the pharmacists and nurses [25,30,33]. This corroborates the concept that effective team communication and a clear definition of roles are two of the fundamental prerequisites for effective collaborations among HCPs [11,43], for delivering superior care to patients [44] and better meeting the patients' needs [45].

Firstly, the lack of a defined role is one of the major limitations in almost all the identified interventions. Secondly, the roles of each professional were only partially described. Thirdly, in most interventions, the responsibilities were assigned to either the pharmacists or nurses but were rarely coordinated, implying that one or the other professional had a marginal role [36].

A decline in responsibilities, a loss of professional identity and interpersonal conflicts are three main risks associated with interdisciplinary and interprofessional collaborations [11]. Pharmacists' and nurses' education in medication adherence assessment and monitoring during interprofessional trainings could help prevent these common pitfalls [12].

In addition, to ensure the communication of quality among team members and clarity of roles, other factors are important to consider: the team (e.g., a reduced size of the team – between 5 and 10 members, a purposive selection of team members, complementary professional competencies, having strong and democratic team leaders, maturity and flexibility of team members); the relationships (e.g., a good working environment, respect, collaborative attitudes); the objectives (e.g., common goals and shared vision, objectives focused on patient care); the organization (e.g., good balance between individual and collective work, sufficient team meetings); the accessibility (e.g., proximity of team members, e-communication as a supporting platform); institutional support and changes in the workplace (e.g., cultural changes or changes in the reward system can create new opportunities for interprofessional collaborations) [11,43].

The interventions included in our review have limitations related to their designs. The limited number of included patients ( $n=5-17$ ) [28,34,40], the lack of randomization [33] and the instruments used to assess adherence [23–25,28–30,39] are the main limitations of these studies. Self-reported adherence questionnaires were often used to monitor adherence, using either validated [24,25,28,30] or not validated [23,29,39] instruments. The adherence-measuring instrument was sometimes not described [35,36,40,42].

Ten publications did not present any adherence or clinical results [31,32,34–38,40–42]. Moreover, only 12 of the 21 interventions focused primarily on medication adherence (24, 27–29, 31, 34–36, 40–43). For instance, the intervention described by Lelubre et al. is specifically conceived to improve medication adherence [38]. In the other 9 interventions [23,24,28,30,31,35–37,42], medication adherence is assessed or is part of the intervention but is not the principal outcome. Ultimately, none of the interventions specified which component of medication adherence was addressed, whether initiation, implementation, persistence, or a combination of them.

Finally, 7 interventions were described in conference abstracts [31,32,34,41–42]; consequently, the roles of HCPs are only partially or not specified. Additionally, the roles of each professional were poorly described in the original articles. To gain clarity, emphasis should be placed on comprehensive descriptions of the HCPs roles in the literature. This would contribute to a better understanding of new models of care.

### 4.2. Conclusion

HCPs' collaborations are already modifying healthcare and long-term patient follow-up. Our review identified the existing

pharmacist-nurse medication adherence-enhancing interventions and described the HCPs' roles in these interventions.

Our review showed that pharmacists and nurses have common roles, i.e., they screen, assess and support medication adherence, they conduct motivational interviews, they are involved in the patients' therapeutic education, and they promote self-management in patients. Aside from these common roles, pharmacists ensure treatment efficacy, security and access; they provide information on medication and related lifestyle advice. Conversely, nurses clinically co-manage patients along with physicians and they provide patients with information on their diseases.

Collaborative pharmacist-nurse medication adherence-enhancing interventions are rare and often at an early developmental stage. More rigorous, high-quality methodological studies focusing on the collaborations of HCPs are needed to provide better support for the impact of these interventions on medication adherence and clinical outcomes. These studies must describe the common and specific roles of HCPs and the establishment of communication flow as focal points. The information collected by each HCP should be systematically shared through effective electronic health records to improve the collaboration and the patient follow-up. Finally, efforts should be pursued in the interprofessional education of HCPs to prepare the new generation of interprofessional clinical teams.

#### 4.3. Practice implications

Our review describes pharmacist-nurse medication adherence-enhancing programs. These results should help in designing new pharmacist-nurse collaborative interventions to improve medication adherence and clinical outcomes. Areas of expertise must be clearly defined and described to take the best advantage of the synergy of interprofessional competencies to answer the chronic patient's medication adherence needs.

#### Conflict of interests

The authors declare having no conflict of interest for this review.

#### Financial support

None.

#### References

- [1] E. Sabate, Adherence to Long-term Therapies: Evidence for Action, World Health Organisation, Geneva, 2003.
- [2] B. Vrijens, S. De Geest, D.A. Hughes, K. Przemyslaw, J. Demonceau, T. Ruppard, et al., A new taxonomy for describing and defining adherence to medications, *Br. J. Clin. Pharmacol.* 73 (2012) 691–705.
- [3] H.B. Bosworth, B.B. Granger, P. Mendys, R. Brindis, R. Burkholder, S.M. Czajkowski, et al., Medication adherence: a call for action, *Am. Heart J.* 162 (2011) 412–424.
- [4] R. Nieuwlaat, N. Wilczynski, T. Navarro, N. Hobson, R. Jeffery, A. Keenanasseril, et al., Interventions for enhancing medication adherence, *Cochrane Database Syst. Rev.* 11 (2014) Cd000011.
- [5] B. Riegel, G.J. Knaff, Electronically monitored medication adherence predicts hospitalization in heart failure patients, *Patient Prefer. Adherence* (2014) 1–13.
- [6] T.R. Glass, J.A. Sterne, M.P. Schneider, S. De Geest, D. Nicca, H. Furrer, et al., Self-reported nonadherence to antiretroviral therapy as a predictor of viral failure and mortality, *AIDS* 29 (16) (2015) 2195–2200.
- [7] M.P. Schneider, I. Krummenacher, H. Figueiredo, J. Marquis, Bugnon O. Adherence, A review of education, research, practice and policy in Switzerland, *Pharm. Pract.* 7 (2009) 63–73.
- [8] P. Schaller, J.M. Gaspoz, Continuity, coordination and integration of care: from theory to practice, *Rev. Med. Suisse* 2034 (4) (2008) 6–9.
- [9] L.M. Holden, D.D. Watts, P.H. Walker, Communication and collaboration: it's about the pharmacists, as well as the physicians and nurses, *Qual. Saf. Health Care* 19 (2010) 169–172.
- [10] WHO, World's Health Professions Call for New Emphasis on Working Together, The World Health Profession Alliance (WHPA), 2013.
- [11] X. de la Tribonnière, Interdisciplinarity in the patient education: from the concept to a proposal of evaluation criteria, *Educ. Ther. Patient* 5 (2013) 163–176.
- [12] D.D. Allen, M.A. Penn, L.M. Nora, Interdisciplinary healthcare education: fact or fiction? *Am. J. Pharm. Educ.* 70 (2006) 39.
- [13] A. Atwal, K. Caldwell, Do multidisciplinary integrated care pathways improve interprofessional collaboration, *Scand. J. Caring Sci.* 16 (2002) 360–367.
- [14] S.A. Doggrell, Adherence to medicines in the older-aged with chronic conditions: does intervention by an allied health professional help, *Drugs Aging* 27 (2010) 239–254.
- [15] J. Stone, Interprofessional Collaborative Practice (IPCP). Definition and Terminology, ACT Health, 2009. Available from: <http://www.health.act.gov.au/sites/default/files/Inter-professional%20definitions%20and%20terminology%20explained.pdf>.
- [16] Nissani M. Ten, Cheers for interdisciplinarity: the case for interdisciplinary knowledge and research, *Soc. Sci. J.* 34 (1997) 201–216.
- [17] M. Payette, Interactions Revue Semestrielle en psychologie des relations humaines, 5(2001), pp. 19–34 Available from: <https://www.usherbrooke.ca/psychologie/recherche/publications/volume-5-no-1/>.
- [18] J.H. Gilbert, J. Yan, S.J. Hoffman, A WHO report: framework for action on interprofessional education and collaborative practice, *J. Allied Health* 39 (Suppl. 1) (2010) 196–197.
- [19] O.-J. Glardon, Interprofessionality and integrated care: what teaching? *Bulletin des médecins suisses* 96 (2015) 50–52.
- [20] D. D'Amour, M. Ferrada-Videla, L. San Martin Rodriguez, M.D. Beaulieu, The conceptual basis for interprofessional collaboration: core concepts and theoretical frameworks, *J. Interprof. Care* 19 (Suppl. 1) (2005) 116–131.
- [21] Y.P. Van Camp, B. Van Rompaey, M.M. Elseviers, Nurse-led interventions to enhance adherence to chronic medication: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials, *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 69 (2013) 761–770.
- [22] A. Leiva, A. Aguilo, M. Fajo-Pascual, L. Moreno, M.C. Martin, E.M. Garcia, et al., Efficacy of a brief multifactorial adherence-based intervention in reducing blood pressure: a randomized clinical trial, *Patient Prefer Adherence* 8 (2014) 1683–1690.
- [23] J.M. Pyne, J.C. Fortney, G.M. Curran, S. Tripathi, J.H. Atkinson, A.M. Kilbourne, et al., Effectiveness of collaborative care for depression in human immunodeficiency virus clinics, *Arch. Intern. Med.* 171 (2011) 23–31.
- [24] K.Y. Wang, C.F. Chian, H.R. Lai, Y.H. Tarn, C.P. Wu, Clinical pharmacist counseling improves outcomes for Taiwanese asthma patients, *Pharm. World Sci.* 32 (2010) 721–729.
- [25] S. Rinfret, M.T. Lussier, A. Peirce, F. Duhamel, S. Cossette, L. Lalonde, et al., The impact of a multidisciplinary information technology-supported program on blood pressure control in primary care, *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes* 2 (2009) 170–177.
- [26] D. Mino-Leon, H. Reyes-Morales, S. Flores-Hernandez, Effectiveness of involving pharmacists in the process of ambulatory health care to improve drug treatment adherence and disease control, *J. Eval. Clin. Pract.* 21 (2015) 7–12.
- [27] R.L. Hanson, M. Habibi, N. Khamo, S. Abdou, J. Stubbings, Integrated clinical and specialty pharmacy practice model for management of patients with multiple sclerosis, *Am. J. Health. Syst. Pharm.* 71 (2014) 463–469.
- [28] J.L. Rodis, P. Kibbe, Evaluation of medication adherence and quality of life in patients with hepatitis C virus receiving combination therapy, *Gastroenterol. Nurs.* 33 (2010) 368–373.
- [29] Z. Berki-Benhaddad, J.L. Ecobichon, F. Mentre, A. Capillon, A. Certain, C. Secondi, et al., Adherence intervention for HIV-infected patients receiving antiretroviral treatment. Implementation and initial assessment, *Presse Med.* 35 (2006) 1241–1248.
- [30] K.B. Farris, I. Cote, D. Feeny, J.A. Johnson, R.T. Tsuyuki, S. Brilliant, et al., Enhancing primary care for complex patients. Demonstration project using multidisciplinary teams, *Can. Fam. Physician* 50 (2004) 998–1003.
- [31] E. Kraayenbrink, H. Rickertsen, J. Smith, E. Chang, J. Currie, M. McDonagh, et al., Evaluation of blood pressure control in a community health center interdisciplinary hypertension clinic, *J. Am. Pharm. Assoc.* 53 (2013) e22.
- [32] H. Haupais, A.S. Legendre, M. Daouphars, J. Doucet, E. Remy, How to improve adherence to cancer oral chemotherapy? A French regional project for patients and primary care health professionals, *Int. J. Clin. Pharm.* 33 (2011) 365–366.
- [33] J.A. Carrion, E. Gonzalez-Colominas, M. Garcia-Retortillo, N. Canete, I. Cirera, S. Coll, et al., A multidisciplinary support programme increases the efficiency of pegylated interferon alfa-2a and ribavirin in hepatitis C, *J. Hepatol.* 59 (2013) 926–933.
- [34] M. Lelubre, O. Clerc, M. Grosjean, C. De Vriese, O. Bugnon, S. M.P. Design of an implementation study related to an interdisciplinary ART adherence program for HIV patients in community pharmacies, Mechelen Belgium, International Journal of Clinical Practice Conference: PCNE Working Conference 2015, 372015, pp. 419–420.
- [35] C.H. Rojas-Fernandez, T. Patel, L. Lee, An interdisciplinary memory clinic: a novel practice setting for pharmacists in primary care, *Ann. Pharmacother.* 48 (2014) 785–795.
- [36] P. Bedouch, M. Roustit, S. Quetant, C. Chapuis, M. Baudrant-Boga, A. Lehmann, et al., Development of a pharmacist collaborative care program for pulmonary arterial hypertension, *Int. J. Clin. Pharm.* 33 (2011) 898–901.
- [37] J. Colombo, Establishing pharmaceutical care services in an HIV clinic, *J. Am. Pharm. Assoc. (Wash)* NS37 (1997) 581–592.

- [38] M. Lelubre, S. Kamal, N. Genre, J. Celio, S. Gorgerat, D. Hugentobler Hampai, et al., Interdisciplinary medication adherence program: the example of a university community pharmacy in Switzerland, *BioMed Res. Int.* 2015 (2015) 103546, doi: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/103546> Epub 2016 Jan 10.
- [39] S. Falkowski, P. Raffy, A. Lagarde, V. Le Brun-ly, L. Venat-bouvet, F. Thuillier, et al., Oral anticancer agents: necessity of personalized monitoring of patients, *Eur. J. Cancer* (2015) S263.
- [40] S. Lane, K. Ng, R. Sommers, C.K. Dalby, S. Conley, P. Rizzo, et al., Designing a multidisciplinary oral chemotherapy education and monitoring program, *J. Clin. Oncol.* (2014) 32.
- [41] A. Bourdin, J. Berger, M. Schluep, O. Bugnon, Development of a person-centred and integrated-care model for promoting safety and medication adherence among multiple sclerosis patients treated with fingolimod, *Mult. Scler.* 19 (2013) 247.
- [42] J. Delage, M. Daouphars, E. Huet, O. Rigal, R. Varin, Implementation of a patient education programme in breast cancer women, *Int. J. Clin. Pharm.* 33 (2011) 307.
- [43] B.C. Choi, A.W. Pak, Multidisciplinarity, interdisciplinarity, and transdisciplinarity in health research, services, education and policy: 2 Promoters, barriers, and strategies of enhancement, *Clin. Invest. Med.* 30 (2007) E224–32.
- [44] S.M. Mansoor, I. Krass, P. Aslani, Multiprofessional interventions to improve patient adherence to cardiovascular medications, *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 18 (2013) 19–30.
- [45] J.M. Bays, F. Ninane, D. Morin, F. Heritier, I. Cassis, J. Cornuz, Redesigning Swiss ambulatory health care system, *Rev. Med. Suisse* 8 (2012) 2272–2276.



## 5.2 Adhésion thérapeutique au rivaroxaban dans la thrombose veineuse profonde, une étude de cohorte (étude RIVA) – résultats quantitatifs

Ce sous-chapitre est traité sous la forme d'un article soumis pour publication au journal *International Journal of Clinical Pharmacy*. Un résumé en français est présenté en préambule.

### 5.2.1 Résumé en français

#### 5.2.1.1 Objectif(s)

Les anticoagulants oraux directs (DOAC) ont l'avantage d'être administrés par voie orale à dose fixe sans contrôle de laboratoire, contrairement aux mesures du rapport international normalisé (*International Normalized Ratio*, INR) fréquemment utilisées pour ajuster la posologie des antagonistes de la vitamine K (AVK). Le rivaroxaban, un DOAC, a une demi-vie courte. Ainsi, son effet anticoagulant diminue rapidement si l'adhésion thérapeutique est sous-optimale. Le but de l'étude quantitative RIVA était de décrire longitudinalement l'adhésion au rivaroxaban (implémentation et persistance) chez des patient·e·s présentant une thrombose veineuse profonde (TVP) des membres inférieurs.

#### 5.2.1.2 Méthode

L'étude a été réalisée à la Pharmacie d'Unisanté<sup>30</sup> (Lausanne, Suisse) en collaboration avec le département d'angiologie du Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV). L'étude RIVA était une étude observationnelle. Les patient·e·s ont reçu du rivaroxaban pendant 3 ou 6 mois : 15 mg deux fois par jour (BID) au cours des 3 premières semaines, puis 20 mg une fois par jour (QD) jusqu'à la fin du traitement. L'adhésion a été mesurée grâce à des piluliers électroniques. L'implémentation et l'adhésion ont été modélisées grâce à des équations d'estimation généralisées (*Generalized Estimating Equations* - GEE). La persistance a été représentée par une courbe de survie de Kaplan-Meier.

#### 5.2.1.3 Résultats

Trente-un patient·e·s ont été inclus·es (68% d'hommes, âge moyen : 47 ans). Les données d'adhésion collectées comprenaient 57 phases inter-visites, 2899 ouvertures et un suivi individuel médian de 92 jours [1<sup>er</sup>-3<sup>ème</sup> quartiles : 87-100 jours]. L'implémentation était initialement élevée (96.3 ; 95% CI : 92.8-98.1), mais a diminué au cours des trois premières semaines jusqu'à 89.3 ; 95% CI : 76.0-95.6. Après le changement de posologie (de BID à QD), l'implémentation a augmenté et elle est restée stable (95.4 ; 95% CI : 92.2-97.3) jusqu'au

---

<sup>30</sup> Pour rappel, depuis le 1er janvier 2019, la Policlinique Médicale Universitaire, l'Institut universitaire de médecine sociale et préventive, l'Institut universitaire romand de santé au travail et de l'association Promotion santé Vaud, forment unisanté, Centre universitaire de médecine générale et santé publique à Lausanne. [www.unisante.ch](http://www.unisante.ch)

terme des 90 jours. Quatre patient·e·s ayant présenté des effets indésirables ont interrompu le traitement prématurément et ont été considéré·e·s comme non persistant·e·s (discontinuation cliniquement appropriée).

#### **5.2.1.4 Conclusions**

L'adhésion au rivaroxaban dans la TVP était élevée chez les patient·e·s persistant·e·s. L'arrêt du traitement était lié aux effets indésirables / à la toxicité du rivaroxaban. L'implémentation devrait être renforcée au cours de la phase BID et le vécu des patient·e·s durant les trois premières semaines devrait aider les patient·e·s et les professionnels de santé à choisir le meilleur moment de prise pour la deuxième phase du traitement (QD).

## **Patient adherence to rivaroxaban in deep vein thrombosis, a cohort study (RIVA) – quantitative results**

Jennifer Celio<sup>1, 2\*#</sup> (ID: 0000-0002-8500-817X) & Adriano Alatri<sup>3\*#</sup>, Isabella Locatelli<sup>2\*</sup>, Monique Salvi<sup>3\*</sup>, Olivier Bugnon<sup>1, 2\*</sup> (ID: 0000-0003-2249-1245), Marie Paule Schneider<sup>1\*§</sup> (ID: 0000-0002-7557-9278) & Lucia Mazzolai<sup>3\*§</sup>

<sup>1</sup>Community Pharmacy, School of Pharmaceutical Sciences, University of Geneva, University of Lausanne, Switzerland

<sup>2</sup>University Center for Primary Care and Public Health, Lausanne, Switzerland

<sup>3</sup>Division of Angiology, Heart and Vessel Department, Lausanne University Hospital, Switzerland

#Equal first authors

§Equal senior authors

\*This author takes responsibility for all aspects of the reliability and freedom from bias of the data presented and their discussed interpretation

### **5.2.2 Introduction**

Venous thromboembolism (VTE) includes deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) (144). Almost two-thirds of VTE cases are isolated deep vein thromboses (DVTs) (58). DVT has an annual incidence of approximately 70-140 cases/100,000 people (58).

For proximal DVT, anticoagulant therapy is recommended for 3 months if transient and reversible risk factors are present. In all other patients, the decision to discontinue anticoagulation should be individually tailored and balanced against bleeding risk, taking also into account patient preferences (58). Direct oral anticoagulants (DOACs) or vitamin K antagonists (VKAs) are used to treat DVT (58). DOACs (rivaroxaban, apixaban, edoxaban, dabigatran) have the advantage of being administered orally at a fixed dose without laboratory monitoring, in contrast to the frequent International Normalized Ratio (INR) measurements used to adjust for VKAs dosing (54, 55, 145). Systematic reviews and meta-analyses reported similar efficacy of DOACs compared to VKAs in the treatment of DVT and higher safety associated with a lower risk of bleeding (56, 57, 146).

Medication adherence is defined as the process by which patients take their medications as prescribed by their health care providers (21). Medication adherence consists of three behavioural components: initiation, implementation and persistence. Initiation corresponds to whether or not the patient takes the first dose. Implementation is the correspondence between

the doses taken by the patient and the prescribed doses (from the first dose until the last one) in terms of taking and timing. Persistence is the time between initiation and discontinuation (21).

Few studies have investigated adherence to DOACs or VKAs in DVT. No study evaluated initiation. A retrospective study evaluated the medication possession ratio (MPR) to rivaroxaban and warfarin in DVT (60). Three studies evaluated discontinuation to rivaroxaban caused by adverse effects (61-63). One study compared three different adherence tools (eCAP™, medication diaries, and pill count) to monitor rivaroxaban (n=19) and apixaban (n=20) (147).

However, no study explored the dynamic of drug intake over time through electronic monitoring. Rivaroxaban has a short half-life (5-9 hours in adults and 11-13 hours in elderly patients) and the anticoagulation effect rapidly decreases if medication adherence is suboptimal (148, 149).

### **5.2.3 Aim of the study**

The purpose of the RIVA study is to explore adherence to rivaroxaban in patients with DVT. The study consists of quantitative and qualitative substudies. The purpose of the quantitative substudy is to measure adherence to rivaroxaban (implementation and persistence) longitudinally. The qualitative study (individual interviews with patients) will be published separately; it aims to explore the patients' perceptions and experiences of taking rivaroxaban.

### **5.2.4 Ethics approval**

The study protocol was approved by the local ethic committee (Canton Vaud, Switzerland) in August 2014 (protocol 247/14). Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

All procedures performed involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

### **5.2.5 Method**

The article has been written according to STROBE (150) and EMERGE (151) guidelines.

#### **5.2.5.1 Study design and setting**

The RIVA study is a single-group, monocentric, prospective, pilot study that took place between February 2015 and June 2017. The study was conducted at the Community Pharmacy, Center for Primary Care and Public Health (Lausanne, Switzerland) in collaboration with the angiology division of the Lausanne University Hospital (CHUV).

### **5.2.5.2 Participants**

All consecutive outpatients ( $\geq 18$  years) with a DVT of the lower limbs about to start rivaroxaban were eligible. Angiologists screened the patients during their medical visit.

The exclusion criteria were the patient's inability to understand and sign the informed consent form or to attend the study appointments. Since patients started rivaroxaban at the time of the study, previous medication adherence was not an eligibility criterion.

Patients were prescribed rivaroxaban for 3 or 6 months; 15 mg twice a day (BID) during the first 3 weeks and then 20 mg once a day (QD) until the end of the treatment. Patients were seen at the Angiology Division and at the pharmacy at V0 (baseline), V1 (3 weeks) and V2 (3 or 6 months depending on the duration of the treatment). If the patients needed to take rivaroxaban for 6 months, an additional visit at 3 months (V1b) was planned.

### **5.2.5.3 Variables and data sources**

A case report form (CRF) was used at baseline to collect socio-demographic and medication data: age, gender, nationality, area of residence, ethnic group, current co-treatments, and the past or current use of an adherence aid.

At baseline, the angiologist filled in an anamnestic questionnaire to evaluate the venous thromboembolism risk factors (personal/familial history of VTE, obesity, cancer, thrombophilia, surgery, immobility), the cardiovascular risk factors (hypertension, dyslipidaemia, diabetes, smoking), the history of cardiovascular disease and the presence of concomitant diseases.

Adherence to rivaroxaban was measured using an Electronic Monitoring system (EM, named MEMS®; Aardex Ltd.). This pillbox cap was equipped with an electronic chip that records the date and time of each opening. The use of the electronic pillbox made it possible to collect longitudinal data and to model the implementation and the persistence. Patients were asked to use the electronic pillbox as a regular pillbox and to open it only at the time of drug intake. The data recorded by the electronic chip were uploaded to computer software (MedAmigo™, Aardex Ltd.) at 3 weeks, 3 months and 6 months in a blinded manner. They were unblinded at the end of the study. Neither the researchers and healthcare professionals nor the patients had access to the results during the study.

### **5.2.5.4 Reconciliation of electronic adherence raw data with patient-reported EM use and pill count**

To reduce the risk of bias associated with the adherence measure instrument, two reconciliation strategies were used: patient's reported EM use and a pill count. At each visit, patients were asked whether and in which circumstances they had prepared pocked doses (i.e., medication prepared in advance for a later use) and whether they encountered any nonmonitored period (NMP) (i.e., rivaroxaban taken without the electronic monitor, e.g., in case

of hospitalization). At each visit (except for V1b), the remaining pills in the returned pillbox were stored at the pharmacy. At the end of the study, a manual pill count for each inter-visit period (also called patient-phase, time in days between two pharmacy visits, i.e., V0 to V1, and V1 (V1b) to V2) was performed.

At the end of the study, electronic adherence data were extracted from the Medamigo® platform for each inter-visit period. A day was defined as the 24-hour period from 3:00 am to 2:59 am on the next day because we considered a 2:00 am drug intake as an evening and not a morning dose.

Then, the electronic adherence data were compared with pill counts for each patient-phase. The absolute difference between the electronic adherence (%EDM=electronic drug monitoring-based proportion of prescribed doses taken) and pill count (%PC=pill count-based proportion of prescribed doses taken) was calculated using the formula:  $ABS (\%EDM - \%PC)$  (119). If this difference was  $> 25\%$ , electronic adherence was recalculated by including pocked doses and nonmonitored periods reported by patients during the corresponding pharmacy visits (V1, V2).

#### **5.2.5.5 Implementation, persistence and adherence definitions**

Implementation is the time dependent percentage of patients taking correctly their medication among those who are still persistent at a given time. Persistence is the distribution of the individual times between initiation and discontinuation (21). According to the definition, the discontinuation is “when the next dose to be taken is omitted and no more doses are taken thereafter” (21). For this analysis, two definitions of discontinuation were considered: 1) unilateral discontinuation (patient stops treatment on his own, unilateral initiative) and 2) unilateral discontinuation & clinically appropriate discontinuation (patient stops treatment according to medical pharmacovigilance recommendations, e.g., treatment adverse effects and toxicity). Patients who stopped using the electronic pillbox before the end of the study (e.g., a patient who decided to use a weekly box instead of the EM) but continued medication, and patients who had the medical visit some days before the end of the follow-up (e.g., at 86 days instead of 90 days) were considered as censored times (152). Adherence summarizes implementation and persistence and is defined as the time dependent percentage of patients taking correctly their medication among patients initially included into the study.

#### **5.2.5.6 Statistical methods**

Descriptive statistics were used to analyse the demographic and clinical data: age, gender, weight, body mass index (BMI), VTE risk factors, cardiovascular risk factors, previous bleeding, acute coronary syndrome, and stroke.

Implementation, persistence and adherence were analysed over a period of 90 days, because only four patients provided data beyond this period. At each day, we dichotomized the patient medication behaviour in “correct” when he-she took at least the number of prescribed doses, and “incorrect” when he-she took less than the number of prescribed doses. Implementation was represented as a function of time and modelled using a Generalized Estimating Equation (GEE) Model. The exchangeable GEE model was chosen, and the time was introduced using polynoms. Times spent in the first phase (15 mg BID) and second phase (20 mg QD) were separately introduced in a piecewise GEE model also including a jump between the two phases (153).

Persistence was estimated using the Kaplan Meier estimator. The latter is an estimator of the survival function of the discontinuation times taking into account censoring. Adherence was estimated at each day of the follow-up as the product between implementation and persistence (indirect estimation method) (152).

## 5.2.6 Results

### 5.2.6.1 Participants

Thirty-one patients were included. The planned duration of treatment was 3 months for 27 patients and 6 months for 4 patients. Twenty-one patients (67.7%) were male, and the mean age was 47 years old. Nine patients (29.0%) had a personal history of VTE, and nine patients (29.0%) a familial history of VTE. Sixteen patients (51.6%) were smokers (nine active and seven former smokers) (see Table 5.1).

**Table 5.1 : Demographic and clinical characteristics of the 31 patients at baseline**

<b>Characteristics</b>	
Age, mean (SD)	47.0 (13.5)
Male sex, n (%)	21 (67.7%)
Weight (Kg), mean (SD)	80.5 (16.0)
BMI $\geq$ 30, n (%)	8 (25.8%)
<b>Venous Thromboembolism Risk Factors</b>	
Active cancer, n (%)	1 (3.2%)
Central venous catheter, n (%)	1 (3.2%)
Hospitalization <1 month, n (%)	4 (12.9%)
Surgery <3 months, n (%)	4 (12.9%)
Trauma < 1 month, n (%)	5 (16.1%)
Immobilization <1 month, n (%)	3 (9.7%)
Bed rest $\geq$ 4 days (<1 month), n (%)	5 (16.1%)
Oral contraception, n (%)	4 (12.9%)
Long trip > 8hrs, before the DVT, n (%)	12 (38.7%)
Acute inflammatory disease, n (%)	1 (3.2%)
Varicose veins, n (%)	13 (41.9%)
Personal history of VTE, n (%)	9 (29.0%)
Familial history of VTE, n (%)	9 (29.0%)
Inherited thrombophilia, n (%)	0
<b>Cardiovascular Risk Factors</b>	
Arterial hypertension, n (%)	3 (9.7%)
Dyslipidemia, n (%)	2 (6.5%)

Diabetes, n (%)	2 (6.5%)
Smoking, n (%)	16 (51.6%)
• Active smoking, n (%)	9 (29.0%)
• Former smoking, n (%)	7 (22.6%)
Renal Failure, n (%)	0
<b>Others</b>	
Previous major bleeding*, n (%)	2 (6.5%)
Acute coronary syndrome, n (%)	0
Stroke, n (%)	0

\*International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) major bleeding definitions in non-surgical patients:

- Patients having symptomatic presentation and
- Fatal bleeding and/or
- Symptomatic bleeding in a critical area or organ, such as intracranial, intraspinal, intraocular, retroperitoneal, intraarticular or pericardial, or intramuscular with compartment syndrome and/or
- Bleeding causing a fall in hemoglobin level of 20 g L<sup>-1</sup> (1.24 mmol L<sup>-1</sup>) or more, or leading to transfusion of two or more units of whole blood or red cells

(Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost.* 2005; **3**: 692-4).

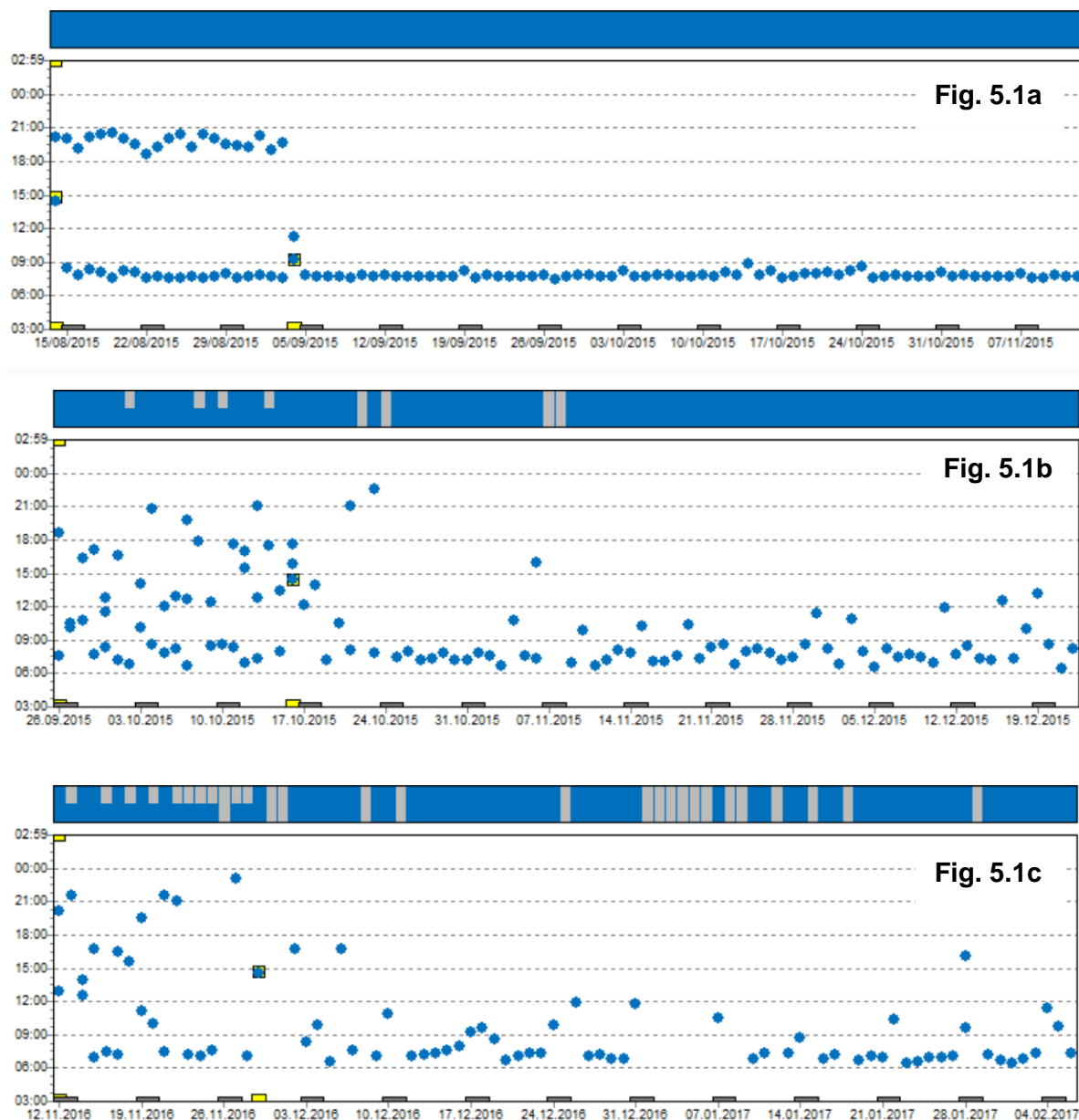
#### **5.2.6.2 Reconciliation of electronic monitor raw data with pill count**

The collected adherence data for the 31 included patients consisted of 57 inter-visit phases, 2899 EM openings and a median follow-up of 92 days (1<sup>st</sup>-3<sup>rd</sup> quartiles: 87-100).

During the reconciliation process, the difference ABS (%EDM-%PC) was > 25% in two patient-inter-visit phases. For one patient, the discrepancy was resolved by introducing a validated NMP. In a second patient-phase, pill count was unavailable, as the patient received the treatment in another pharmacy; the EM data were therefore reconciled with patient-reported EM use.

#### **5.2.6.3 Implementation, persistence and adherence**

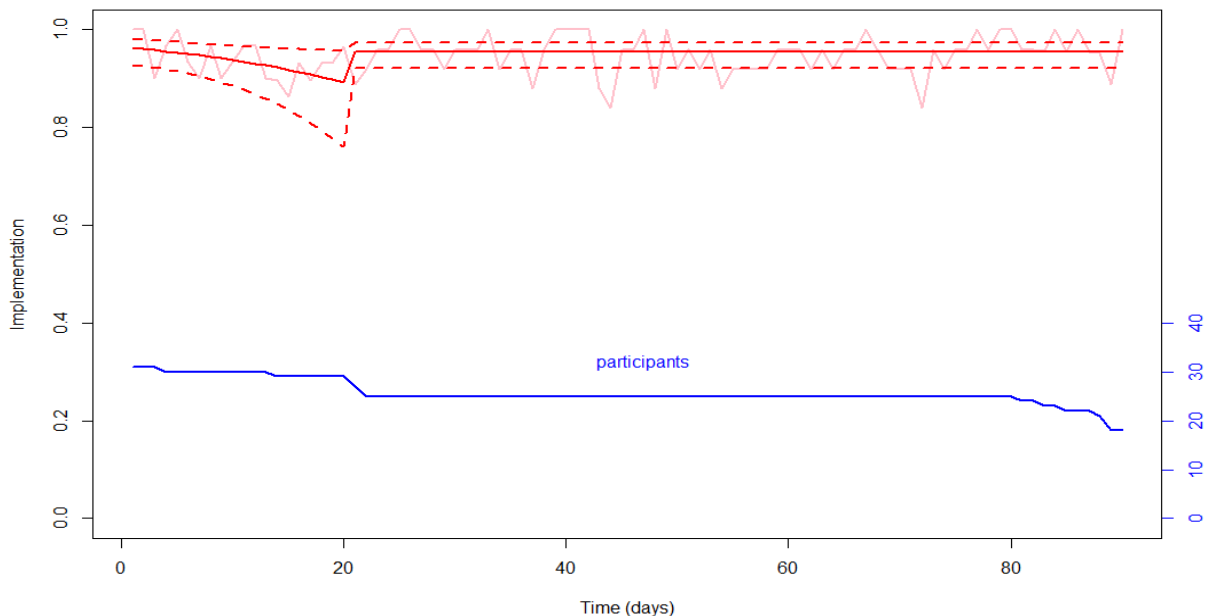
Three individual patient behaviours are illustrated in Figure 5.1: a patient with a perfect adherence and a regular timing (1a), a patient with a variable timing (1b) and a patient with a suboptimal adherence (1c).



**Figure 5.1 : Three individual medication implementation behaviors to rivaroxaban**

The blue dots represent the date/time of all consecutive EM openings. The squares represent the EM openings by the pharmacy team at refill. The vertical grey bars mark missed half-day or full-day EM openings. **Fig. 5.1a**: a patient with a perfect adherence and a regular timing. **Fig. 5.1b**: a patient with a variable timing resulting in missed doses, particularly during phase 1. **Fig. 5.1c**: a patient with a suboptimal adherence.

Figure 5.2 shows implementation predicted by the model for a switch at 21 days, which represented the median switch time (range: 20-24 days). A piecewise GEE model with the time variables (time in the first and the second phase) introduced using polynoms showed a significant implementation decrease during the first phase, from 96.3 (95%CI: 92.8; 98.1) to 89.3 (95%CI: 76.0; 95.6), followed by a significant jump at the beginning of the second phase, with a stabilization at 95.4 (95%CI: 92.2; 97.3) until the end of monitoring.

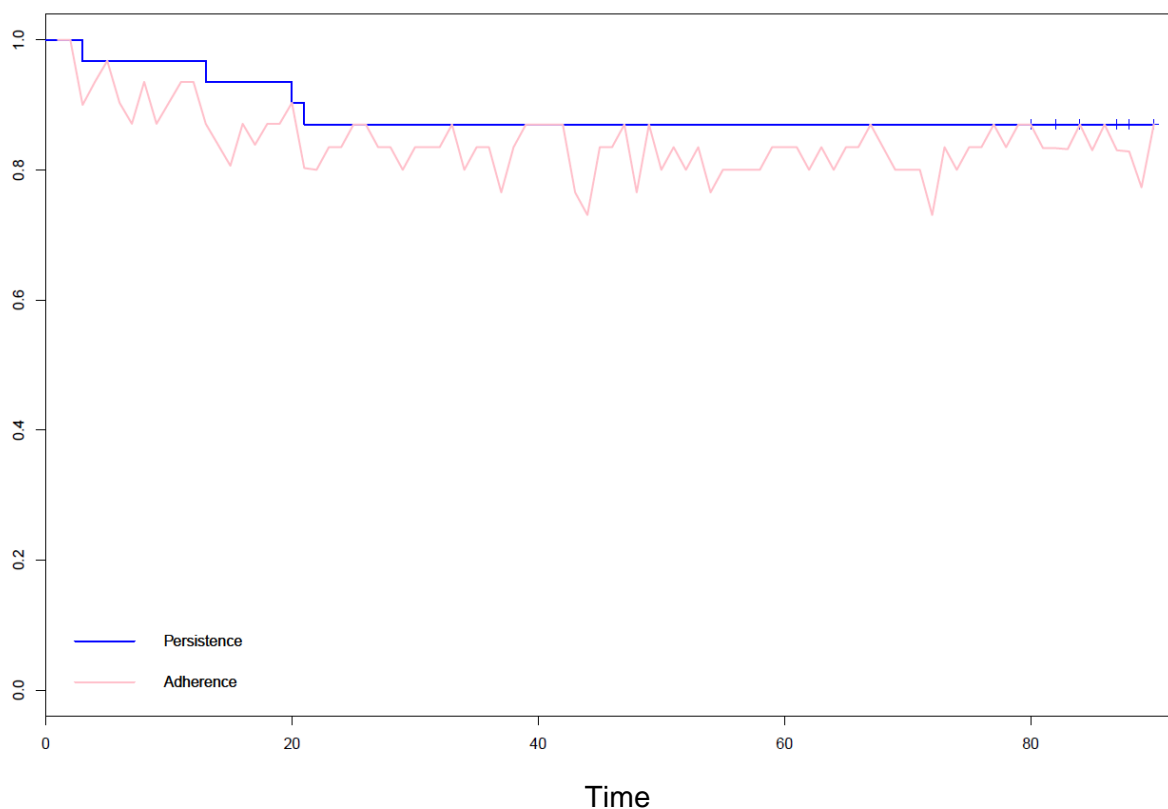


**Figure 5.2 : Implementation results with the GEE exchangeable model**

The pink curve represents the percentage of patients with correct number of daily opening(s) over time (implementation). Curves in red represent implementation prediction with 95% confidence interval for a subject changing regimen at 21 days, obtained via a piecewise GEE model including times spent in the first phase (15 mg BID) and in the second phase (20 mg QD) separately. Curve in blu represents the number of patients over time.

Among the 31 patients, four were discontinuing for medical reasons (alveolar haemorrhage, gastrointestinal pain and nausea, uterine bleeding, or headache), all during the first three-week phase of medication. No patient discontinued the treatment on one's own initiative. Two patients were censored at V1: one felt controlled and the other one preferred to use a weekly box instead of EM. Five patients had the medical visit some days before the end of follow-up (e.g. at 86 days instead of 90 days) and were censored at the day of the visit.

Figure 5.3 shows the persistence Kaplan Meier estimate according to the second definition of discontinuation as an interruption of treatment on the patient's own initiative or according to medical recommendations. A 87% (75.8% - 99.7%) persistence was estimated at the end of the three-month follow-up. Adherence estimated using the indirect method is also represented in the graph.



**Figure 5.3 : Persistence and medication adherence**

Curve in red represents adherence to rivaroxaban and curve in blue represents patient persistence to rivaroxaban.

### 5.2.7 Discussion

The RIVA quantitative substudy described the 3-month adherence to rivaroxaban in patients with DVT of the lower limbs. The strength of the RIVA study relies on the electronic, longitudinal measure of medication adherence in a real-life context.

Implementation measured in the RIVA study was in line with the results of other studies. In Lai et al.'s study (n=231 patients, n<sub>rivaroxaban</sub>=94 patients), adherence to rivaroxaban was higher than adherence to warfarin (0.904±0.094 vs 0.804±0.159), whatever the clinical indication. Adherence was calculated using the medication possession ratio (MPR), without specifying the adherence components the adherence components (implementation and persistence) (60).

Interestingly, in the RIVA study, implementation of rivaroxaban BID decreased gradually during the first three weeks. We assume that this decrease was related to the fading of symptoms after the acute event passed. It has been established in different diseases that the disappearance of symptoms has a negative impact on medication adherence (24). It is noteworthy that after the switch to the QD regimen, implementation of rivaroxaban improved again. This result corroborates other findings in the literature. A meta-analysis (29 studies using EM) confirmed that adherence to QD cardiovascular drugs is higher compared to BID

(percent of days with correct dosing: 84.9% vs. 73.8%,  $p < 0.01$ ) and three times daily regimens (65.4%,  $p < 0.0001$ ) (154).

As described by Vrijens et al., missing a single dose of a DOAC BID regimen is not critical but missing a single dose in a QD regimen is equivalent to missing three consecutive doses of a BID regimen, hence reaching the ineffective drug concentration (149). On the other hand, according to patients' perspectives, QD regimens are easier to handle in daily life. What matters the most between the pharmacological and the patient perspectives? To better resolve this important dilemma, further studies are needed to evaluate the effect of the QD vs. BID regimens on the factor Xa inhibition and on clinical outcomes. No study has yet investigated the association between adherence to rivaroxaban and its clinical outcomes in DVT. The RIVA study is paving the way by showing that the adherence behaviour varies largely from one patient to the next. Hence, healthcare professionals must consider the pharmacological aspects as well as the patients' adherence barriers and facilitators to convey the most appropriate and personalized health message, whether they are addressing adherence with an adherent or less adherent patient.

In the RIVA study, 4 patients (13%) had to interrupt the treatment (clinically appropriate discontinuation). In the XALIA study, 157 patients on rivaroxaban for DVT (out of 2619, 6%) experienced adverse events resulting in a drug discontinuation (61). In the randomized Einstein-DVT Dose-Ranging study ( $n=543$ ), 9 patients on rivaroxaban 20 mg (out of 135, 7%), 7 on rivaroxaban 30 mg (out of 134, 5%) and 5 on rivaroxaban 40 mg (out of 136, 4%) discontinued prematurely because of adverse events (62). In the ongoing, prospective, non-interventional Dresden NOAC Registry, 3.6% of patients (out of 411) on rivaroxaban for acute lower limb DVT and/or PE had an unplanned, complete discontinuation (6.1% at 12 months) (63). Informing patients of possible rivaroxaban adverse effects in the early stage of treatment is a priority for all health professionals.

The RIVA study has some limitations. First, the limited number of patients due to the pilot design. Despite the small number of patients, our preliminary results on implementation and persistence will help design larger studies. Second, patients who use an electronic pillbox tend to take their medication better during the first 4-5 weeks of follow-up, knowing they are being monitored (27). Despite this limitation, we were able to show a decline in implementation to rivaroxaban during the first 3 weeks of treatment. EM allows the longitudinal description of adherence and the modelling of implementation and persistence as two complementary constructs (25). Finally, it is assumed (but not ascertained) that patients swallow their treatment immediately after the EM opening. To control this limitation, patients were asked to open the pillbox only at the time of taking and to swallow the tablet immediately.

### **5.2.8 Conclusion**

To our knowledge, the RIVA study is the first study that measures medication adherence in patients with DVT treated by rivaroxaban using an electronic monitoring system and exploiting longitudinal data. Medication adherence electronic monitoring should be used more systematically in daily practice to document suboptimal adherence. The health professionals could then provide solutions accordingly to patient needs. Importantly, implementation should be reinforced during BID phase one.

Finally, large, multicentre studies are needed to confirm these findings and to assess the impact of adherence to rivaroxaban on clinical outcomes and resolve the dilemma between the BID pharmacologically higher positive impact versus QD patient preference.

#### **Data availability**

The datasets generated and analysed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

#### **Acknowledgements**

The authors would like to acknowledge Aline Bourdin and Noura Bawab for helping to include patients. The authors would also like to thank the pharmacy team (and, in particular, the medication adherence program team) and the angiology team for their involvement in the study.

#### **Funding**

None.

#### **Conflict of interests**

Adriano Alatri: Advisory Board for Amgen, Bayer, Pfizer.

Lucia Mazzolai: Advisory Board for Bayer, Pfizer, Sankyo.

Jennifer Celio, Isabella Locatelli, Monique Salvi, Olivier Bugnon, Marie Schneider declare that they have no conflict of interest.



### **5.3 Adhésion thérapeutique au rivaroxaban dans la thrombose veineuse profonde, une étude de cohorte (étude RIVA) – résultats qualitatifs.**

#### **« Je dois le prendre, je dois guérir, c'est tout »**

Ce sous-chapitre est traité sous la forme d'un article et un résumé en français est présenté en préambule. L'article est en préparation ; il est prévu de soumettre l'article au journal *Thrombosis Research* au printemps 2019.

#### **5.3.1 Résumé en français**

##### **5.3.1.1 Objectif(s)**

Le rivaroxaban, un anticoagulant oral direct (DOAC), ne nécessite pas de contrôle de laboratoire. Cela semblerait être un avantage pour les patient-e-s, mais il y a également des inconvénients. La compréhension des perceptions et des expériences des patient-e-s dans la gestion des DOAC en cas de thrombose veineuse profonde (TVP) est lacunaire. L'objectif de cette étude qualitative était d'explorer les perceptions et les expériences des patient-e-s sous rivaroxaban pour une TVP.

##### **5.3.1.2 Méthode**

Des entretiens individuels, face-à-face et semi-structurés ont été réalisés. Un guide d'entretien a été développé et a été utilisé pour réaliser les entretiens. L'analyse des entretiens a été réalisée en utilisant une méthode appelée analyse de contenu.

##### **5.3.1.3 Résultats**

Les 31 patient-e-s de l'étude RIVA quantitative ont accepté de participer à ce volet qualitatif. L'analyse a mise en évidence 9 thèmes principaux, dont trois ont été cités par la totalité des 31 patient-e-s : a) l'intégration du traitement dans la vie quotidienne (intégration aisée, prise du médicament associée à un repas, une certaine flexibilité quant aux horaires de prise, prise deux fois par jour vs. prise une fois par jour, non-adhésion intentionnelle chez deux patient-e-s), b) perception du traitement (pas d'autres choix que prendre le traitement, aspects positifs - efficacité, taille des comprimés -, durée acceptable du traitement, c) compréhension (les risques associés à la maladie et au traitement), le questionnement et le besoin d'informations complémentaires sur le traitement (sur les effets secondaires, les interactions, le risque et la gestion du risque).

##### **5.3.1.4 Conclusions**

L'intégration du rivaroxaban dans la vie des patient-e-s a été facile et l'impression générale quant au médicament était positive. Bien que les patient-e-s aient déclaré avoir reçu

suffisamment d'informations de la part des professionnels de la santé, certains patient·e·s ont mentionné des doutes et des questions non résolues au fur et à mesure de l'expérience du traitement.

## **Rivaroxaban and medication adherence – a cohort study (RIVA): qualitative results. “I have to take, I have to heal, that’s all”**

Jennifer Celio<sup>1,2</sup> (ID: 0000-0002-8500-817X) & Adriano Alatri<sup>3</sup>, Olivier Bugnon<sup>1,2</sup> (ID: 0000-0003-2249-1245), Monique Salvi<sup>3</sup>, Lucia Mazzolai<sup>3</sup>, Marie Paule Schneider<sup>1</sup> (ID: 0000-0002-7557-9278)

<sup>1</sup>Community pharmacy, School of pharmaceutical sciences, University of Geneva, University of Lausanne, Switzerland

<sup>2</sup>University Center for Primary Care and Public Health, Lausanne, Switzerland

<sup>3</sup>Division of Angiology, Heart and Vessel Department, Lausanne University Hospital, Switzerland

### **5.3.2 Introduction**

Rivaroxaban has several indications, including the treatment of deep vein thrombosis (DVT) and the prevention of new DVT (56). For proximal DVT, rivaroxaban is recommended for 3 months (15 mg twice a day - BID - during 3 weeks and then 20 mg once a day - QD - until the end of the treatment). Anticoagulation may be continued beyond 3 months in presence of persistent risk factors such as cancer, but only after assessing the bleeding risk and accessing the patient's preferences (58). Rivaroxaban is one of the direct oral anticoagulants (DOACs), an alternative to the vitamin K oral anticoagulant antagonists (VKAs) (52, 155). The use of DOACs, unlike VKAs, does not involve laboratory monitoring (international normalized ratio – INR) (155). This would seem to be an advantage for patients, but there are also disadvantages. For instance, it is more difficult to assess the level of adherence to the treatment (52).

Medication adherence is “the process by which patients take their medications as prescribed” (21). Initiation, implementation and persistence are the three constructs of medication adherence. Initiation corresponds to the first dose taken by the patient. Implementation is the correspondence between the doses taken by the patient and the prescribed doses. Persistence is the duration between initiation and discontinuation (when the next dose to be taken is omitted and no more doses are taken thereafter) (21).

The RIVA study is organized in two substudies. The first part of the RIVA study measured adherence to rivaroxaban (implementation and persistence) longitudinally through electronic monitoring in patients with DVT in a real-world clinical setting. Results are published elsewhere (156). Briefly, implementation to rivaroxaban was initially high but decreased during the first three weeks of treatment. After the switch from the BID to QD regimen, implementation increased again and remained stable until completion of treatment. Four patients (out of 31)

who experienced adverse events discontinued the treatment during the study (156). To better characterize the behavior of patients on rivaroxaban and improve their management, it was important to explore deeply patients' perceptions of their treatment. So far, few studies investigated patients' perceptions on DOACs. Two qualitative studies evaluated the experiences and perceptions regarding dabigatran in patients with non-valvular atrial fibrillation (AF) (157, 158). Patients were concerned about the lack of antidote, the use of dabigatran with other medications for other medical conditions, and there was some confusion about their instructions for use before and after medical procedures (157). Interestingly, in the second study, patients expressed their need for educational support and tools (158).

To our knowledge, literature on patients' perceptions and experiences in DOACs self-management for deep vein thrombosis is missing. The purpose of this qualitative sub-study was to explore patients' perceptions of and experiences with rivaroxaban prescribed for DVT in a real-world clinical setting.

### **5.3.3 Material and methods**

The article has been written based on the COREQ (159) and on the EMERGE guidelines (151). The RIVA study was authorized by the Ethics Commission (Canton Vaud, Switzerland, Study N. 247/14) in August 2014. All the 31 patients who participated to the RIVA quantitative sub-study were invited to participate in this qualitative sub-study, that occurred at the end of the quantitative sub-study.

#### **5.3.3.1 Research team and reflexivity**

In depth, individual, face-to-face, semi-structured interviews were performed. The interviews in French were conducted by JC, a graduated pharmacist, and 3<sup>rd</sup> year PhD student. An interview in English was conducted by another 3<sup>rd</sup> year PhD student, Susan Kamal (SK), whose mother tongue was English, in the presence of JC. JC and SK worked in the research group of the Community Pharmacy, Center for Primary Care and Public Health (Lausanne, Switzerland). Prior to the study, JC followed a training on qualitative research and SK was experienced in qualitative research. JC performed both the quantitative and qualitative sub-studies in a chronologic sequence. First, she met the patients for the quantitative sub-study at baseline, at 3 weeks, 3 and eventually 6 months for follow-up (156). Then, she performed the qualitative interview; the patients were informed about the purpose of the study, i.e. knowing their experience with the rivaroxaban.

#### **5.3.3.2 Theoretical framework**

The interview guide was developed on the basis of: (a) the World Health Organization (WHO) medication adherence model and its five dimensions affecting adherence: patient-related

factors, therapy-related factors, condition-related factors, socio-economic-related factors, healthcare team- and system-related factors (2); (b) the socio-cognitive theory, which highlights the dynamic interaction existing between the individual, his environment and his behavior. While the knowledge of health risks and benefits are prerequisites to change, the beliefs regarding personal efficacy play a central role in change (131); and (c) the Information-Motivation-Behavioral skills model (IMB Model) (132): the patients' behavior and their perceptions of the treatment have an influence on medication adherence. Information and motivation are the two main elements that influence the patient's behavior. Besides, patients must have skills in order to change and maintain the change (132).

#### **5.3.3.3 *Setting and participant selection***

All the interviews were conducted in a confidential room of the Community Pharmacy. If necessary, an interpreter could participate in the interview. The qualitative interview was proposed to all the patients having participated in the RIVA quantitative study, including the patients who had to stop the treatment (because of adverse effects) or who decided to stop the quantitative RIVA study before its end.

#### **5.3.3.4 *Data collection***

A semi-structured interview guide was developed (see 5.3.3.2) and was used to perform the interviews. The categories describing the relation of the patients with the rivaroxaban treatment were: (a) knowledge, (b) management, (c) perceptions, (d) facilitators and barriers, (e) need for information, (f) forgetting, (g) motivation, (h) social support, (i) perceptions about the treatment end. One interview per patient was performed and field notes were made after each interview. Interviews were audiotaped and transcribed verbatim. The transcripts were not returned to patients for validation.

#### **5.3.3.5 *Data analysis***

Data were analyzed using the qualitative content analysis technique. Codes and themes were generated inductively. Two coders (JC and MPS) worked independently on three transcripts and identified themes. After each coding, a consensus meeting took place to define themes. Then, JC coded the remaining interviews and JV, a nurse with experience in qualitative research, verified that each coded segment matched the right code. The analysis was performed using MAXQDA® (v.12.3.3, VERBI GmbH, Berlin).

### **5.3.4 Results**

The RIVA qualitative study took place between May 2015 and June 2017. All 31 patients who participated in the RIVA quantitative study agreed to participate in this qualitative study. Twenty-one patients were men and 10 women. Mean age was 47 years old. Thirty interviews

were conducted in French (one with an interpreter) by JC and one in English by SK (in the presence of JC). The median interview duration was 29 minutes.

#### **5.3.4.1 Themes**

The analysis highlighted 9 main themes (Appendix 5.1, at the end of this article) and we analyzed in depth the three themes cited by all the 31 patients: a) integration of the treatment into patients' life, b) patients' perception of treatment, c) patients' understanding, questioning and need for information) Patients' quotes, which illustrate each theme, are presented in Table 5.2, Table 5.3 and Table 5.4.

To better illustrate the results, the terms 'few patients' (less than 5 patients), 'some patients' (5 patients and more), 'half of the patients' and 'many patients' (more than half but not all patients) have been used.

##### *Integration of the treatment into patients' life*

##### *Considerations regarding the integration of the treatment into patients' life*

Many patients talked about the fact that rivaroxaban was easy to take but some patients talked about their difficulties. These difficulties consisted of endorsing a certain kind of regularity in relation to their intake schedule and to trying not to forget their tablet.

##### *Patient's self-management*

Some patients said that they managed their treatment alone without any help of their relatives. The strategies that patients had put in place to remember to take their medication were numerous: some patients stored the pillbox in a visible place and other patients had a reminder on their phone. One patient described his particular daily strategy: first, he ate half of the bread, then he took the treatment and finally he ate the second half of the bread. On the contrary, other patients did not have any strategy: treatment was anchored in memory. Regarding out-of-home intake, patients used to prepare pocket doses in advance (they took out the tablets from the pillbox), or they took the pillbox with them, or they waited to be back at home to take the treatment. A patient combined two strategies: he usually prepared pocket-doses but took the pillbox with him when he was at his girlfriend's home.

Many patients mentioned associating medication intake with a meal: "I needed the salt, the pepper and the pillbox". Patients said that taking the medication at mealtime allowed them to remember the intake. However, not all patients associated the medication with mealtime. A patient, for example, took the medication at home and the breakfast at work, not at the same time.

### *Schedule of rivaroxaban intake according to patients' preferences*

During the first phase of treatment (15mg BID), many patients said they took rivaroxaban in the morning and in the evening. Patients organized their intake base on the timing of mealtimes as they were told to do so by the physician and the pharmacist ('It as necessary to take it with some food'). One patient explained that he took the medication at lunchtime and at dinnertime because he did not eat in the morning. During the second phase of treatment (20mg QD), the intake schedule varied more between patients; patients who spoke about this topic, chose to take the medication in the morning (some patients), at noon (few patients), at 6pm (one patient) or in the evening (few patients). The intake schedule was highly dependent on patients' activities.

Throughout the duration of the treatment, some patients allowed themselves some flexibility with regard to rivaroxaban intake schedule. The variability in schedule could range from a few minutes (for some patients) to several hours (for other patients). Some patients reported that they adapted their intake schedule because of work, because they were on leave or because of their private life (e.g. outings).

### *Differences between twice and once daily intake*

About half of the patients talked about the difference between taking rivaroxaban once daily or twice daily. While some patients found no difference between the two regimens, other did. Some patients preferred to take once a day (e.g. some patients had a more stable routine in the morning) and few patients preferred to take twice a day (e.g. a patient said he was less likely to forget). For another patient taking twice a day reduced the chance of forgetting, but taking once a day was more convenient.

### *Forgetting and intentional non-adherence*

According to patients, forgetting happened rarely (i.e. 2-3 forgotten doses during the entire treatment duration). Half of the patients described the circumstances associated with forgetfulness such as outings/travels, work and evening fatigue (e.g. a patient was too tired after returning from work), other things to do/too many things to think about, stress, weekend, waking up late. While nonadherence was involuntary in almost all patients, two patients spoke about intentional non-adherence (e.g. a patient decided on a Sunday to leave the pillbox at home and not to take the medication). The totality of patients who spoke about forgetfulness was not worried about having forgotten. A patient, who forgot at the end of the treatment, said he gave less importance to the treatment because it was the end of it.

**Table 5.2 : Theme 1 – Integration of the treatment into the patients’ life (subthemes with illustrative quotes)**

Themes and Subthemes	Illustrative Quotes
<b>Theme 1: Integration of the treatment into patients’ life</b>	
Considerations regarding the integration of the treatment into patients’ life	<p><i>“To take a tablet is simple, it’s not complicated, it’s not painful” [RI01, 398-398]</i></p> <p><i>“It WAS NOT DIFFICULT because I’ve been taking medication for years at noon [...] so I just added rivaroxaban*” [RI12, 26-26]</i></p> <p><i>“Super easy I took it in the morning, with my other medications, super easy. [RI18, 89-89]</i></p> <p><i>“it’s an absolutely wonderful treatment and, and so easy to take” [RI25, 115-115]</i></p> <p><i>“It’s hard to be regular. The difference is especially between the week and the weekend. The week is more structured and there is the work” [RI02, 159-163]</i></p> <p><i>“It’s to have it in mind I have to take. [...] that’s something you have to take more or less at a regular timing. So I always thought that I should not forget, not forget, well there were days when I forgot and that’s what” [RI30, 175-175]</i></p> <p><i>“Well it’s the regularity. Because you and the doctor asked for regularity, if I understood correctly, on time. So one hour. Well my daily life it is what it is. If the phone rings and when the call lasts forever uh well” [RI29, 80-80]</i></p>
<p>Patient’s self-management</p> <p><i>Strategies put in place (or not) to avoid forgetting</i></p> <p><i>Association of taking with mealtime</i></p>	<p><i>“If I put it [the pillbox] in the pharmacy cabinet or in a cupboard, probably I would have forgotten because I never take a medication [...] it does not come to mind [...] [but] he [the pillbox] was there, in front of me, I could not forget [...] I could see it [the pillbox] immediately” [RI01, 31-35]</i></p> <p><i>“I put an alarm in place, on my phone, because otherwise I would have [...] especially the last month with the work at the store and all [...] I could have forgotten” [RI20, 107-107]</i></p> <p><i>“I made a procedure, almost like in the aviation, to take it, to be sure not to forget it. During the meal, at one point, I always ate a small bread [...] in the middle of the small bread, I stopped, I took my thing [the medication] and I continued to eat the small bread” [RI29, 24-34]</i></p> <p><i>“No, that’s because I have a good memory, I knew I had to take my medication [...] I had no alarm, I had nothing at all, no alarm to remind me” [RI14, 195-198]</i></p> <p><i>“Because we always say that drugs must be taken while eating; not before and not after because [otherwise] we forget. [...] It’s like an automatism [...] we know that in the evening there’s supper, we have to take this pill with the meal” [RI01, 19 &amp; 57]</i></p>

Themes and Subthemes	Illustrative Quotes
	<p><i>"So they told me to take it [rivaroxaban] during a meal. So every morning I eat a toast. So I eat half of my toast, I take my rivaroxaban* and then the other half. Always in the morning because it's the only meal I have at about the same time and at home" [RI26, 32-34]</i></p>
<p>Schedule of rivaroxaban intake according to patients' preferences</p>	<p><i>"I chose to take [rivaroxaban] in the evening because in the morning [...] if I work I am often in a hurry [...] For me it was more appropriate in the evening in relation to my daily activities and let's say my awakening in the morning" [RI02, 117-117, 121-121]</i></p> <p><i>"So they [the physicians] told me to take it during a meal so I eat a slice of bread every morning [...] Always in the morning because it's the only meal I eat more or less at the same time and at home" [RI26, 32-34]</i></p> <p><i>"I used to take it [rivaroxaban] all the time at around 7:30 pm but, there are days at the store when unfortunately we stayed longer, until 9pm-10pm, because there were problems and so if you don't have it [the medication] with you then you can't take it" [RI20, 121-121]</i></p> <p><i>"I think noon and evening because it was necessary to take it [the medication] with some food, yes well as I do not eat anything in the morning, I eat at noon and then in the evening" [RI12_suite 4-4]</i></p>
<p>Differences between twice and once daily intake</p>	<p><i>"Anyway, I had to take the medication, so whether it was two or one a day, it's fine" [RI28, 32-32]</i></p> <p><i>"It's almost better twice because you think more about it: once a day, sometimes you tend to forget to take" [RI03, 73-73]</i></p> <p><i>"I had a lot more trouble taking rivaroxaban* twice a day" [RI16, 115-115]</i></p>
<p>Forgetting and intentional non-adherence</p> <p><i>Forgetting circumstances</i></p> <p><i>Intentional non-adherence</i></p>	<p><i>"[...] it was not planned to go out. Well it was a Friday night and we went out [...], when we came back, I did not think [about taking the medication] because it was at the beginning" [RI01, 112-112]</i></p> <p><i>"I missed it three times because I had to go home but we got caught in traffic jams, things like that, [or] we ate outside. And when you get home, you completely forget" [RI20, 107-107]</i></p> <p><i>"I was tired. I was not used to work so much. I was more likely to forget, that's why" [RI02, 93-95]</i></p> <p><i>"Because I was moving more [again after DVT acute event], I was going out more and because I was doing other things I was forgetting more easily" [RI05, 121-125]</i></p> <p><i>"It was a weekend. We changed our habits a little. I often work on Saturdays but not Sundays. I think it was a Sunday when I must have forgotten. We got up later, the pillbox was not in the same place as usual so that was it" [RI15, 143-151]</i></p> <p><i>"[...] there were times when I forgot, there were times when I did not take" [RI31, 393-393]</i></p>

Themes and Subthemes	Illustrative Quotes
<i>Feelings about forgetting</i>	<p><i>"It happened during a weekend. It [the medication] was not taken on Sunday morning [...] I did not forget, I did not take it. I told myself I leave it [the medication/the pillbox] at home". [R126, 40-62].</i></p> <p><i>"I did not care" [R131, 577-577]</i></p> <p><i>"I thought, well one day it's not going to kill me" [R126, 63-63]</i></p> <p><i>"It happened two days before the end [of the treatment], I told myself I will not get up, eat again, and take the pill. It's the only time I've forgotten [...] But I told myself it's nothing as I had to stop [the treatment] on Sunday," [R125, 35-39]</i></p>

\* The patient mentioned the brand names of the medications. The brand names have been replaced by the International Nonproprietary Names (INN)

### *Patients' perception of treatment*

#### *No alternate choice than taking the treatment*

Patients explained that they had no choice about taking or not the treatment, despite their concerns about long-term side effects. They felt obliged to take the medication; some patients use the words "obey" or "I was ordered". Some patients talked about the dramatic consequences of not taking the medication on the evolution of the thrombosis and mentioned the risk of death: "In a month, I am not going to be here anymore".

#### *Positive aspects of the rivaroxaban and absence of doubts about its effect*

Some patients mentioned and appreciated the rivaroxaban small tablet size (easy to swallow) and other patients mentioned its neutral taste.

Almost all the patients experienced an improvement in their clinical situation. A quick pain reduction was a clear indicator of the treatment efficacy. If pain was not relieved, patients were concerned and questioned the efficacy of rivaroxaban. Only few patients had concerns on the efficacy and safety of the treatment. One patient wondered whether to continue taking the treatment or not, questioning its usefulness (this patient finally decided to stop the treatment prematurely).

#### *Considerations regarding the duration and the end of the treatment*

Patients agreed to take the treatment for 3-6 months and to assume the risk of bleeding associated with it, especially because the treatment length was quite short and clearly defined. It would be harder to cope to a lifelong rivaroxaban treatment; patients rejected such a

potentiality. At the end of the treatment, the majority of patients said they were "happy", "relieved". One patient said he was so happy that he went dancing. However, some patients were worried about the recurrence of other thrombosis episodes in the future.

**Table 5.3 : Theme 2 – Patients’ perceptions of treatment (subthemes with illustrative quotes)**

Themes and Subthemes	Illustrative Quotes
<b>Theme 2: Patients’ perception of treatment</b>	
No alternate choice than taking the treatment	<p><i>“So I had the order to take the medicine, I put it in my head, you have the order, you take it, that’s all I obeyed” [RI11, 250-250]</i></p> <p><i>“You really have to take it and obey orders” [RI01, 170-170]</i></p> <p><i>“I wonder what negative effects all these medications will have on the body in the long term and well, if you don’t have a choice to take them, well, you have to take them, and then we will see what happens” [RI04, 27-27]</i></p>
<i>Dramatic consequences of not taking the medication</i>	<p><i>“I say well if I take, if I don’t take the medication, then I wanna die (...) the embolism or the thrombosis will grow internally. The thrombosis will easily turn into another embolism. And then we will maybe not catch it on time. So I took another approach, you know, I don’t have the choice, you just have to take it” [RI06, 163-165]</i></p> <p><i>“If you don’t have a choice, you don’t have a choice, if I don’t take them, uh, in a month, uh, I’m not here anymore” [RI04, 53-53]</i></p>
<p>Positive aspects of the rivaroxaban and absence of doubts about its effect</p> <p><i>Galenic form</i></p> <p><i>Efficacy</i></p> <p><i>No doubts</i></p>	<p><i>“Natural, problem-free, easy to swallow, small pill” [RI18, 99-99]</i></p> <p><i>“Well the good thing is, the pill is very small, it’s very, very easy to swallow [...] so with a sip [...] the intake is very simple. [RI20, 141-141]</i></p> <p><i>“Sometimes there’s no need for water [...] we put it on the tongue (swallowing noise), it goes by itself” [RI31, 435-435]</i></p> <p><i>“Well, on the positive hand, it cures my thrombosis [...] Yes, I feel almost, almost no more pain” [RI14, 276-280]</i></p> <p><i>“Super effective [...] in the first week I had almost no more pain [...] For me, the sign was the pain. Of course, I had in addition painkillers/anti-inflammatory during the first week. Of course, it also helped but I stopped very very very very quickly, I think I only took the painkillers for 2 or 3 days and after that, I kept only rivaroxaban*. I had the impression that I finally had less and less pain in my leg and I felt a little more fluid” [RI18, 39-45]</i></p> <p><i>No [I didn’t doubt] because I saw an improvement” [RI30, 181-181].</i></p>

Themes and Subthemes	Illustrative Quotes
<p>Doubts</p>	<p>“Never [doubted]! Never because I started treatment on a Friday [...] and at that time, my calf hurted really bad. Of course, we can't say that it was an unbearable pain but it's a pain that caught my attention, my energy, that really made me limp. [A pain] that prevented me from sleeping at the end of the night from Thursday to Friday [...] And then I thought, now I'm curious to see how long it's going to take to disappear... and basically it wasn't, from an hour to another but it was progressive. Basically I think I felt the turn around, Monday... for me it was almost a miracle.... I was so happy and the pain never came back and so I never had any doubt” [RI25, 77-77]</p> <p>“No [I didn't doubt]. Because I actually had some pretty quick effects. So it was recovering quickly, I felt that I had less pain and that it was the right treatment [...] And I could handle it well, I had no side effects”. [RI28, 62-62]</p> <p>“There were a couple of times when I thought to myself, is that the right thing to do? Doesn't it [rivaroxaban] hurt me? Because when once I came to the emergency room because my leg hurted, the doctors [...] found out that my kidneys were damaged. So there was a doubt, I said to myself - Did the rivaroxaban* [damage my kidneys]? But then [...] I analyzed [the situation]. The kidney pain is there [the patient shows his back, at the kidney level]. Okay, then I had like a little light that told me: wait, you already had that pain before taking rivaroxaban*” [RI05, 254-254]</p> <p>“I was really hoping it would work. Because sometimes, since I still felt the pain, I was afraid that maybe taking it [rivaroxaban] only once [a day] wasn't enough or something like that. Well, fear is a big word, but I thought yes I hoped it really worked the way it should. [RI09, 237-237]</p> <p>“I had moments of doubt when I thought, should I keep taking it. That's right. But I never questioned the efficacy of a medication, ever” [RI31, 449-453]</p>
<p>Considerations regarding the duration and the end of the treatment</p> <p>Duration of the treatment</p>	<p>“If I had been told to take the medication for ten years and then we'll see in ten years, maybe I'd react differently. But then I thought it's three months, we'll see how it works” [RI01, 318-318]</p> <p>“No, this is too bad [to change the treatment]. ...] I was first prescribed three months of treatment I think; now I have at least six months with the acenocoumarol*” [RI03, 293-299]</p> <p>“No no no I didn't want to know [the side effects]. I said to myself there are only 3 months [...] and then it's certainly going to prevent me from having a thrombosis that would damage my lung for example or the heart or an artery or something else. I didn't ask myself any question. I took it and that's all. [...] I told myself 3 month of treatment can't completely damage an organ. I think if it [duration of treatment] would have been longer,</p>

Themes and Subthemes	Illustrative Quotes
End of the treatment	<p><i>maybe I would have searched for information [about side effects]" [RI05, 206-210]</i></p> <p><i>"I knew that rivaroxaban* was prescribed within a time limit. So I am willing to take the risk of internal bleeding and to have difficulty stopping a bleed for a period of time. I have a friend who had heart surgery and who has to take acenocoumarol* throughout his life, but I think he will never take rivaroxaban*. Because if he has to take it lifelong, it could be a problem, I think, if he has an accident. On the contrary [with acenocoumarol], if something happens to him, it is possible to stop a bleeding more quickly." [RI18, 237-237]</i></p> <p><i>"I discussed [with the doctor] the different options and then he told me "Yes you can take further but it's really..." How did he tell me? "Maybe you'll have one again [a thrombosis], maybe you won't have one again, we don't know" So you have to take it preventively in the long run [...] Or you don't take it". Then I said, "I'm not going to take drugs for years and years. (...) I can't be sure. If I have one [thrombosis] again, I'll come back." [RI26, 27-27]</i></p> <p><i>"He [the doctor] wanted to put me on anticoagulant for life, I would categorically refuse" RI31, 247-249]</i></p> <p><i>"Well, let's say there will be a certain relief to no longer have to take medication, to no longer have to think about it, to no longer have to ingest chemicals. Then, I said to myself, well, you have to be sure that the thrombosis doesn't come back; you have to be sure that it doesn't cause any more problems afterwards" [RI01, 482-482]</i></p> <p><i>"It's good not to be on anticoagulant drugs anymore, I was pleased not to take it anymore, I am relieved, (...). Well, yeah, like I said, relieved. Then I feel like I'm moving forward. I have the impression that this is the logical continuation of things but I'm glad it happens now and not in a month's time" [RI02, 281-327]</i></p> <p><i>"Now he's happy, he is fine, (...). We're Portuguese, I don't know if you know the rancho dance. Yesterday he went and he kind of freed himself" [interpreter of RI07, 145-158]</i></p>

\* The patient mentioned the brand names of the medications. The brand names have been replaced by the International Nonproprietary Names (INN)

### Understanding, questioning and need for information

#### *Understanding the clinical and therapeutic risks*

Some patients talked about the risks associated with the disease, especially those associated with clot migration (e.g. embolism). Only one patient minimized the disease severity, by saying that in any case he would not have died out of it (this is the patient who had doubts about the usefulness of the treatment and who decided to stop it).

About half of the patients were aware of the risks related to treatment (e.g. bleeding). A patient clearly explained having avoided risky situations (e.g. mountain activities). Some patients knew that rivaroxaban had no antidote (at that time in Switzerland, andexanet alpha and aripazin were pending authorization (160)).

### *Questioning and need for information*

While many patients said they had received enough information about the treatment by health professionals, some patients would have liked to get additional information. Many patients asked themselves questions about the following topics: side effects and interactions with rivaroxaban, its mechanism of action and its efficacy. Moreover, patients would have liked to have additional information about the risk and the risk management (e.g. sports activities to avoid or not), and information on how to behave in case of bleeding. Regarding medication adherence, patients had unanswered questions about the meaning and the significance of a regular intake schedule and the impact of forgetfulness (or intentional non-adherence) on healing.

**Table 5.4 : Theme 3 – Understanding, questioning and need for information (subthemes with illustrative quotes)**

Themes and Subthemes	Illustrative Quotes
<b>Theme 3: understanding, questioning and need of information</b>	
<p>Understanding</p> <p><i>Understanding the risks associated with the disease</i></p> <p><i>Different understanding of the disease's severity</i></p>	<p><i>"I do not know exactly what are the risks [...] whether the clot does not dissolve [...], whether it [the clot] is suddenly found elsewhere" [RI09, 154-154]</i></p> <p><i>"As I understood when I saw these clots, I said yes stroke or heart [attack]" [RI12, 98-98]</i></p> <p><i>"Because thrombosis it's not a little joke, even if it's very low in the leg you never know what can happen. I do not want to finish like a vegetable" [RI17, 260-260]</i></p> <p><i>"There was a risk that the clot could pass into the lungs. Embolism" [RI20, 21-21]</i></p> <p><i>"[...] If I had been told it's not too serious, there's no problem, I would have not followed up [the treatment] but I was clearly explained [...] what was happening, the GRAVITY [...] in case of non-healing" [RI01, 168-168]</i></p> <p><i>"If a doctor [...] tells me today you are at risk of dying if you do not take this medicine, maybe [...] I'll be careful. However, I know it is a thrombosis, I know it is something that is reversible. I did not find myself</i></p>

Themes and Subthemes	Illustrative Quotes
<p><i>Understanding the risks associated with the treatment</i></p>	<p><i>in a situation where I said to myself be careful, if you stop, you will die” [RI31, 281-283]</i></p> <p><i>“[...] I read the side effects of the drug and I told to myself “we are more likely to die from the medication than from the thrombosis itself” (laughs) [...] you have to be careful, you have to observe [...] if there is a hemorrhage you cannot know it automatically [...] if we cut ourselves, if it bleeds, and it is inside the body, we will not see it” [RI01, 306-310]</i></p> <p><i>“What annoyed me rather [...] it was the fact that it made me a little vulnerable anyway [...] if I cut, it took more time to coagulate. I had to pay quite more attention to things” [RI02, 170-183]</i></p> <p><i>“High risk in the sense [...] that there is no antidote, so if you in a car accident and you have internal bleeding or external bleeding, you have a higher risk of bleeding” [RI06, 85-85]</i></p> <p><i>“The only thing: I behaved less wildly than usually. When I was walking, there were ways that I did not take. Because there is no antidote! For example, mountain activity, where we do not necessarily detect an accident within 10 minutes but rather hours after” [RI29, 192-192]</i></p>
<p><i>Questioning and need of information</i></p> <p><i>Rivaroxaban side effects and interactions</i></p> <p><i>Rivaroxaban mechanism of action and efficacy</i></p> <p><i>Risk, risk management and how to behave in case of bleeding</i></p>	<p><i>“You have a stomach ache [...] you think, “the medication causes an internal hemorrhage [...] or I don’t know [...] we say to ourselves, what can we do? Wait and see? We have to call? We have to call the ambulance?”” [RI01, 410-412]</i></p> <p><i>“I had eczema, but that’s because I was scratching all the time [...] I don’t know if it’s because of rivaroxaban* or not” [RI13, 106-110]</i></p> <p><i>“Regarding the medication,[I was wondering] if you can take it with alcohol or not” [RI10, 726-726]</i></p> <p><i>“No. I called back the pharmacy a few days later because I wanted to know what I could take [...] if by chance, I got sick, like the flu [...] what I was allowed to take with [rivaroxaban] or not.” [RI17, 75-75]</i></p> <p><i>“I do not know how [the rivaroxaban] [...] stabilizes itself [...] how it controls your coagulation? if you take [the rivaroxaban] [...], you do not need to control it, we agree [...] how [the rivaroxaban] does to know, by itself, to be right?” [RI10, 673-677]</i></p> <p><i>“I asked myself if, by taking this medication, the thrombosis would disappear without problem” [RI15, 61-61]</i></p> <p><i>“[...] risky situations that I had to avoid [...] I think there might have been more information about them. And the way to handle them [...] do I have to take care of them [wound] in the same way as usual? [...] I think that should be said systematically” [RI02, 395-403]</i></p>

Themes and Subthemes	Illustrative Quotes
<p><i>Importance of having a regular intake schedule and the impact of forgetfulness (or voluntary non-take) on healing</i></p>	<p><i>“And in fact they [the doctors] had not really told me about skiing [...] so I rather looked on the internet how other people interpreted the risk [...] for example [...] when it [the whether] was good, I said yeah I will go skiing. But I did not go off-piste skiing, I did not go cross-country skiing, [...] I was a little left on my own to decide ok this is where the line [the limit] was” [RI16, 267-275]</i></p> <p><i>“The only negative thing is that I don’t know [...] how to stop an external hemorrhage” [RI22, 141-141]</i></p> <p><i>“[...] I thought it was important because they [health professionals] told me it was good to take it all the time at the same time [...] I do not know what risk I take if I forget or if I take it a lot later” [RI09, 135-135]</i></p> <p><i>“[...] I don’t know how bad it really is if you take it [the rivaroxaban] an hour and a half before or two hours before or two hours later, I have no idea [...] one maybe could explain to people why we need regularity” [RI29, 82-82]</i></p>

### 5.3.5 Discussion

This qualitative study allowed us to explore patients’ experiences with rivaroxaban. Patients perceived rivaroxaban as an important and crucial treatment for their DVT. Patients expressed that encountered health professionals transmitted the message ‘it’s important to heal, it’s important to take the treatment’ with particular emphasis and that they integrated the message. Similar results were found in a study, where patients were prescribed dabigatran for an AF. The patients did not perceive the decision to take dabigatran as a matter of choice but rather as a mean of survival (158). The only patient in the RIVA study who minimized the importance of the disease and who doubted about the treatment usefulness finally decided to stop the treatment prematurely. This example shows that it is essential to pay attention to patients’ perceptions of their treatment. Rivaroxaban was easy to integrate into patients’ daily routine, largely because of its short-term treatment duration, planned for three to six months. It would be interesting to compare these results to patients’ perceptions of rivaroxaban prescribed for long-term duration, for example in the case of atrial fibrillation.

Despite the importance of the treatment, patients were not worried about punctual episodes of drug omission. Although forgetfulness was rare, it deserves special attention from health professionals. Catch-up techniques, for example, need to be discussed with patients at treatment start. Interestingly, patients allowed themselves some flexibility in their intake schedules, which varied largely across patients from a few minutes to a few hours. Communication between patients and healthcare providers on this flexibility in timing is

nascent and needs to be further developed, as patients claimed for more information on this topic. Patients need to be reassured on the maximum flexibility in timing they should not overstep. Hence, the main difficulties identified by patients were related to having a certain regularity in relation to their intake schedule in order not to forget. These difficulties need to be discussed and prevented with health professionals (e.g. with the pharmacist at the time of the treatment's delivery) to try to find the best intake schedule and the best strategies to avoid drug omission. The prescribed change in regimen at 3 weeks is a key opportunity to address this topic with the patients. Indeed, patients already experimented the treatment for 3 weeks (morning and evening) and they can identify the best intake schedule for the next 9 weeks.

The perception of risk plays an important role in patients' decision making process (158). According to Clarkesmith et al. *"providing accurate risk information in an understandable format, prior to decision making could enable the patient to make an informed decision more easily or with greater confidence"* (158). Patients in the RIVA study did not claim for more information on the risks of DVT, but they expressed the need for more information on the risks associated with rivaroxaban, especially regarding side effects, interactions and bleeding. They also asked for more information on sport activities they were allowed to practice. These questions were not unique to rivaroxaban. For example, patients on dabigatran for atrial fibrillation had questions about actions to take in the event of missed doses or accidental multiple doses intake (157). To address such patients' specific needs in a timely manner, management plans following initiation of DOAC therapy are being developed and need to be implemented in routine care by interprofessional teams (161). For example, in their review, Barnes et al. reframed the anticoagulation clinic and highlighted the role of both the pharmacist and the nurse alongside with the physician (162). They suggested that the role of the pharmacists could be, among others, to support medication adherence (162).

The RIVA qualitative study has some limitations. Firstly, an interview was conducted with an interpreter; consequently, the answers may have been translated in a biased way. However, everything had been put in place to try to limit this risk, by formulating short sentences and repeating the questions whenever necessary. Secondly, only three transcripts were double coded, however all coded segments were verified by a second investigator. Thirdly, the investigator who did all the interviews (JC) was also the pharmacist who delivered the rivaroxaban to the patients of the study. This fact may have influenced patients' attitude and answers during the interview. However, the patients had seen the pharmacist no more than three times before the study interview. In addition, JC explained the objectives of the interview to each patient. She also explained that there were no right or wrong answers.

### **5.3.6 Conclusion**

To our knowledge, the RIVA study was the first study that qualitatively assessed patients' perceptions towards rivaroxaban in DVT. The overall patients' impression about rivaroxaban was positive. Patients valued the rivaroxaban pharmaceutical form and were able to perceive its efficacy through the rapid decrease of pain. Ultimately, its integration into patients' daily lives was easy. Main difficulties were related to the maintenance of a certain regularity in drug intake schedules in order not to forget doses. Although patients said they had received sufficient information by health professionals, some patients mentioned doubts and unresolved questions. Healthcare professionals such as physicians, pharmacists and nurses are well placed to support patients in their therapeutic journey and implement drug management plans.

### **Acknowledgements**

The authors would like to thank Dr. Susan Kamal (SK) for conducting an interview in English and Jérôme Viroux (JV) for checking the coding.

### **Conflict of interests**

Adriano Alatri: Advisory Board for Amgen, Bayer, Pfizer

Lucia Mazzolai: Advisory Board for Bayer, Pfizer, Sankyo

Jennifer Celio, Isabella Locatelli, Monique Salvi, Olivier Bugnon, Marie Schneider: "The authors report no relationships that could be construed as a conflict of interest"

**Appendix 5.1 : the main themes that emerged from the analysis. The squares show the patients (columns) who spoke about the themes (rows).**

	RI01	RI02	RI03	RI04	RI05	RI06	RI07	RI08	RI09	RI10	RI11	RI12	RI13	RI14	RI15	RI16	RI17	RI18	RI19	RI20	RI21	RI22	RI23	RI24	RI25	RI26	RI27	RI28	RI29	RI30	RI31	SUM
>  INTEGRATION OF THE TREATMENT INTO PATIENTS' LIFE	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	31
>  PERCEPTION OF TREATMENT	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	31
>  UNDERSTANDING, QUESTIONING AND NEED FOR INFORMATION	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	31
>  PERCEPTION OF DISEASE	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	27
>  MOTIVATION TO TAKE THE TREATMENT	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	25
>  ADVERSE EFFECTS AND TREATMENT'S PREMATURE DISCONTINUATION	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	24
>  COMPARISON BETWEEN RIVAROXABAN AND OTHER ANTICOAGULANTS	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	22
>  SOCIAL SUPPORT	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	17
>  CARE AND RELATIONSHIP WITH THE HEALTHCARE PROFESSIONALS	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	11
>  ***Patients' characteristics	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	31



## **5.4 Adhésion thérapeutique et croyances associées au traitement en dialyse chronique : influence du statut migratoire (étude DIANA). Résultats quantitatifs.**

Ce sous-chapitre est traité sous la forme d'un article et un résumé en français est présenté en préambule. L'article est en préparation ; il est prévu de soumettre l'article au journal *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* au printemps 2019.

### **5.4.1 Résumé en français**

#### **5.4.1.1 Objectif(s)**

Dans certains hôpitaux suisses, 20% des patient·e·s dialysé·e·s sont des patient·e·s migrant·e·s (73). A l'heure actuelle, l'impact du statut migratoire sur l'adhésion thérapeutique n'a pas été évalué. Les objectifs de cette étude étaient de décrire les croyances associées au traitement des patient·e·s du Service de Dialyse Chronique du Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV, Lausanne, Suisse) et d'évaluer leur adhésion thérapeutique (implémentation et persistance) en fonction de leur statut migratoire.

#### **5.4.1.2 Méthode**

Les patient·e·s dialysé·e·s chroniques ont été classé·e·s en trois groupes en fonction de leur statut migratoire : patient·e·s de nationalité suisse (groupe 1), patient·e·s avec autorisation de séjour ou d'établissement (groupe 2), patient·e·s étranger·ère·s admis·es à titre provisoire ou requérant·e·s d'asile (groupe 3). Les croyances ont été appréciées à travers le questionnaire français *Beliefs about Medicines Questionnaire* (BMQ) et l'implémentation a été évaluée en appliquant une formule proche de la mesure *Continuous multiple-interval measure of medication availability* CMA-7. Les patient·e·s ont été considéré·e·s comme persistant·e·s jusqu'à l'arrêt volontaire d'au moins un médicament (en considérant un *gap* de 90, 60 et 30 jours dans les dispensations des médicaments). Le CMA a été dichotomisé à 80% et analysé grâce à des régressions logistiques multiniveaux à effets mixtes (des analyses de sensibilité ont été réalisées avec une dichotomisation à 70%, 90% et 95%).

#### **5.4.1.3 Résultats**

Quarante-cinq patient·e·s (59% des patient·e·s dialysé·e·s chroniques éligibles) ont répondu au questionnaire BMQ. L'implémentation et la persistance ont été évaluées chez les 34 patient·e·s dont les données administratives de prescription et dispensation étaient disponibles. Les patient·e·s étranger·ère·s admis·es à titre provisoire ou requérant·e·s d'asile (groupe 3) étaient plus jeunes (moyenne  $\pm$  écart-type :  $45 \pm 11$  ans vs.  $60 \pm 6$  ans (groupe 2) et  $63 \pm 15$  ans (groupe 1),  $p < 0,001$ ) et avaient passé plus de temps en dialyse (médiane [1<sup>er</sup>-

3<sup>ème</sup> quartiles] : 62 [38.5-101] vs. 22 [16-51] (groupe 2) et 19.5 [8.5-46] mois (groupe 1),  $p = 0.026$ ). Aucune association entre le statut migratoire et les croyances associées aux médicaments n'a pas pu être mise en évidence. Le CMA était de (médiane [1<sup>er</sup>-3<sup>ème</sup> quartiles] : 78% [58%-96%] (groupe combiné 1 + 2) et 88% [79%-96%] (groupe 3). Le statut de migrant était associé à une probabilité plus élevée d'avoir une CMA  $\geq 80\%$  dans l'analyse non ajustée (OR = 2.85 ; 95% CI : 1.02-8.02), mais pas dans l'analyse ajustée (en considérant les facteurs confondants âge, mois passés en dialyse et soutien externe à la gestion du traitement). Le groupe 3 était plus persistant au traitement comparé au groupe 1 + 2 (logrank test  $p=0.033$  dans l'analyse avec un *gap* de 90 jours).

#### **5.4.1.4 Conclusions**

Chez nos patient·e·s, la non-persistance était élevée mais plus basse chez les patient·e·s étranger·ère·s admis·es à titre provisoire ou requérant·e·s d'asile. Leur implémentation était également meilleure. Ces patient·e·s bénéficiaient plus fréquemment d'un soutien externe à la gestion du traitement comparativement aux patient·e·s suisses/avec autorisation de séjour ou d'établissement. Par contre, aucune association n'a pu être établie entre les croyances des patient·e·s en terme de traitement et leur statut migratoire.

## **Medication adherence and beliefs in chronic dialysis: the influence of the patient's migration status (DIANA study). Quantitative results.**

Jennifer Celio<sup>1, 2</sup> (ID: 0000-0002-8500-817X), Pierluigi Ballabeni<sup>2</sup> (ID: 0000-0002-1572-7179), Sabrina Maeder<sup>1</sup>, Nouria Saidi<sup>2</sup>, Georges Halabi<sup>3</sup>, Olivier Bugnon<sup>1, 2</sup> (ID: 0000-0003-2249-1245), Michel Burnier<sup>3</sup>, Menno Pruijm<sup>3\*</sup> & Marie Paule Schneider<sup>1\*</sup> (ID: 0000-0002-7557-9278)

<sup>1</sup>Community pharmacy, School of pharmaceutical sciences, University of Geneva, University of Lausanne, Switzerland

<sup>2</sup>University Center for Primary Care and Public Health, Lausanne, Switzerland

<sup>3</sup>Department of Nephrology and Hypertension, Lausanne University Hospital, Lausanne, Switzerland

\* Equal senior authors

### **5.4.2 Introduction**

On 31 December 2015, 546,783 patients were receiving a renal replacement therapy (dialysis or transplantation) for an end-stage renal disease in Europe. This corresponds to an incidence of 801 per million population (70). In Switzerland, in 2012, approximately 4'000 patients were dialyzed (out of approximately 8 million inhabitants) (68). In Swiss University hospitals, 20% of dialyzed patients are migrants (73), which corresponds to the current Swiss demographic configuration. Switzerland has a high proportion of foreigners (24.9% at the end of 2015) (79). Nearly two-thirds of foreigners (62%) hold a settlement permit (C permit, received after a five-year residence in Switzerland), 33% hold a residence permit (B permit) and 5% are asylum seekers (F permit or N permit), holding a short-term residence permit (L permit), or diplomats and international civil servants (79).

The impact of the migrant status on the medication adherence is not clear. Cultural background influences patient's perceptions of treatment necessity and concerns as demonstrated in different diseases such as asthma, diabetes, depression, HIV/AIDS, and hypertension (103). Moreover, ethnicity was identified as a patient-related factor affecting medication adherence even if the results remain controversial: several studies have shown an impact of ethnicity on adherence whereas other studies did not find any association (24).

Medication adherence corresponds to the “extent to which a person’s behavior coincides with the clinical prescription” (2). Three constructs characterize medication adherence: initiation, implementation and persistence (21). Initiation corresponds to the first dose taken. Implementation indicates if a patient takes the treatment as prescribed (dose and frequency). Persistence corresponds to the elapsed time between initiation and discontinuation (last dose taken) (21). Nonadherence in dialysis is associated with a high risk of mortality and hospitalization (163). Importantly, the treatment of dialyzed patients is extremely complex, with a median number of 19 pills daily in the USA and 25% of the patients taking more than 25 medications daily (87). It is difficult to accurately estimate medication adherence in dialysis patients because of polypharmacy, frequent treatment adjustments and inappropriate adherence measurement methods (164). In the literature, non-adherence ranges from 3-12.5% to 80-98.6% in hemodialysis (165, 166), and from 4% to 43% in peritoneal dialysis (163). Moreover, the literature rarely defined which adherence construct (initiation, implementation or persistence) has been evaluated, so that it is impossible to detangle non-persistence from non-implementation.

The DIANA study consisted of two substudies, a quantitative and a qualitative ones. The aims of this quantitative study were to describe the beliefs about medications of the patients in the chronic dialysis unit of the Lausanne University Hospital, and to assess adherence (implementation and persistence) to their entire oral treatment, with a particular focus on the influence of the migrant status on patients’ beliefs and adherence. The qualitative study will be published separately (167).

### **5.4.3 Materials and methods**

The article has been written according to STROBE (150) and EMERGE (151) guidelines.

#### **5.4.3.1 Study design and setting**

The DIANA quantitative sub-study was a 3-part observational study: 1) retrospective collection of patients’ sociodemographic, clinical and medication data; 2) transversal assessment of patients’ beliefs about medications; 3) retrospective evaluation of medication adherence (implementation and persistence).

The study was conducted at the chronic dialysis unit of the Lausanne University Hospital (Switzerland) in collaboration with the Community Pharmacy of the University Center for Primary Care and Public Health (Unisanté, Lausanne, Switzerland) from March 2015 to September 2016. The study protocol was accepted by the ethic committee (Canton de Vaud, Switzerland) on March 10<sup>th</sup>, 2015 (study Nr. 35/15). The study was presented to all consecutive

patients during their dialysis session (hemodialysis patients) or after a medical visit (peritoneal dialysis patients).

All patients in Switzerland have access to care, which is covered by the health insurance, whatever the migrant status. Some programs supporting patient adherence (e.g. the interprofessional medication adherence program IMAP (31)) are covered by the health insurance.

#### **5.4.3.2 Study participants**

The inclusion criteria were as follows: adult patients ( $\geq 18$  years) with end-stage renal disease, dialyzed at the Lausanne University Hospital, on dialysis for at least 3 months. Patients who did not meet the inclusion criteria or were unable to understand the study protocol (due to neuro-cognitive disorders as defined by the physician) were excluded. For allophone patients, experimented professional interpreters accompanied the patient-researcher during each study step. Medication adherence was not an eligibility criterion.

#### **5.4.3.3 Variables and data sources/measurement**

##### *Sociodemographic, clinical and medication characteristics*

Sociodemographic, clinical and medication data were collected by consulting the hospital-computerized patients' records - Soarian® and Archimed®, the paper patients' folders - Kardex®, and by directly asking the patient. The variables collected were: gender, age, years spent in Switzerland, type of residence permit (migration status), employment, type of dialysis (hemodialysis or peritoneal dialysis), months spent in dialysis, and being on the transplant list or not. Patients were classified in three groups according to their migration status (Table 5.5): 1) Swiss nationality (Group-1), 2) resident foreign nationals (C permit) and settled foreign nationals (B permit) (Group-2), 3) provisionally admitted foreign nationals (F permit) and asylum seekers (N permit) (Group-3).

**Table 5.5 : Patient classification according to their migrant status**

Classification	Permit	Definition	DIANA study Groups for medication beliefs analysis	DIANA study Groups for medication adherence calculation
Swiss nationality	Swiss passport	Patients with the Swiss nationality	Group-1	Group 1+2
Resident foreign nationals	B permit	The residence permit is valid for five years and is renewable. It is issued if the foreign national is in possession of an employment contract for at least twelve months	Group-2	
Settled foreign nationals	C permit	A settlement permit is granted after a five or ten-year residence in Switzerland. The right to settle in Switzerland is not subject to any time restrictions		
Provisionally admitted foreigners	F permit	Persons who have been ordered to quit Switzerland and return to their native countries but in whose cases the enforcement of this order has proved inadmissible (violation of international laws), unreasonable (endangerment) or impossible (for technical reasons). This provisional admission constitutes a substitute measure for a duration of twelve months, extendable for another twelve months at a time	Group-3	Group 3
Asylum-seekers	N permit	Persons who have applied for asylum in Switzerland and whose application is being processed		

From: <https://www.sem.admin.ch/sem/en/home/themen/aufenthalt.html> (accessed on December 13<sup>th</sup>, 2018)

### Beliefs about medications

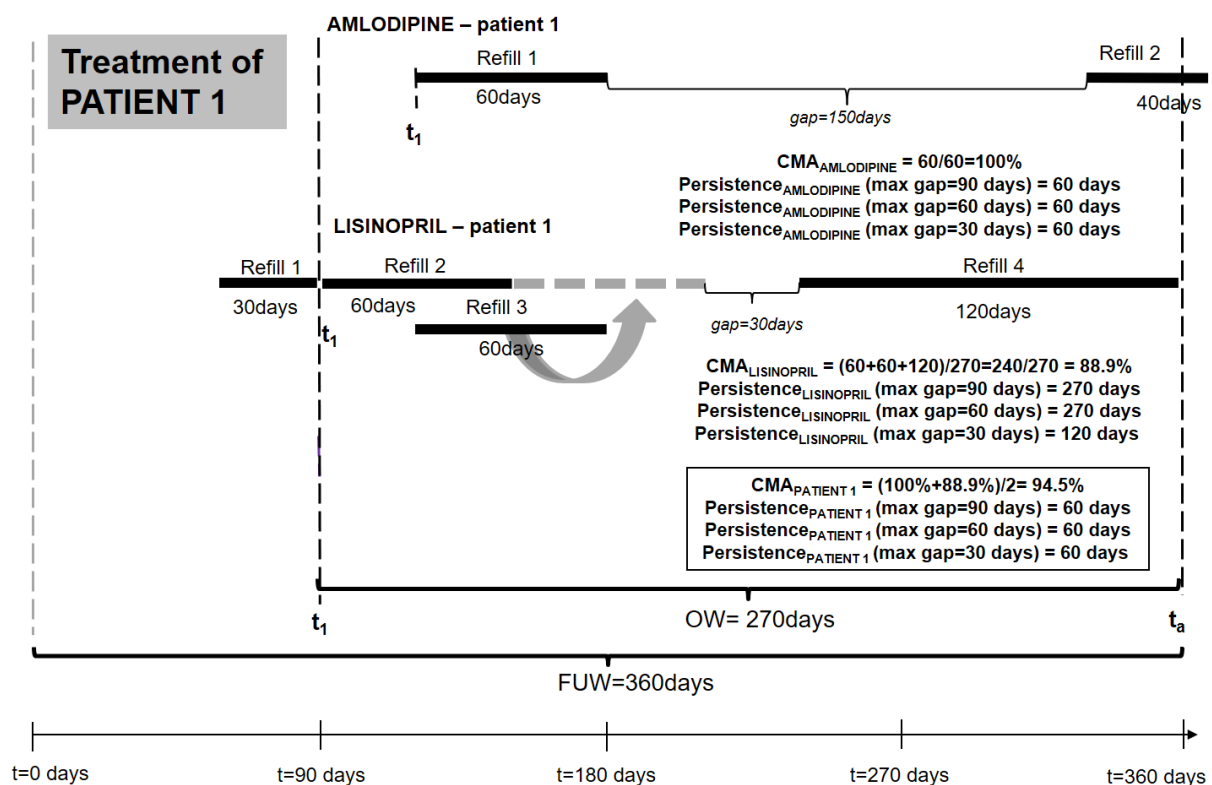
General and specific beliefs about medications were assessed by the validated French version of the Beliefs about Medicines Questionnaire (BMQ) (118). This questionnaire includes ten statements about specific beliefs (perceived necessity and concerns) and eight statements about general beliefs (perceived harm and overuse). Specific-necessity and specific-concerns score between 5 (weaker beliefs) and 25 (stronger beliefs), general-harm and general-overuse between 4 (weaker beliefs) and 20 (stronger beliefs) (118).

### Assessment of medication adherence from medication records

The data were derived from dispensing and prescribing databases. Dispensing data were collected from the dispensing databases of the community pharmacies in charge of patients. Prescribing data were collected via the medical prescriptions billed to and processed by the Swiss pharmacists' professional cooperative OFAC (168). The prescribed daily dose was collected from the medical prescriptions and the missing values were replaced by values from the closest previous documented prescription.

The therapeutic classes of interest in nephrology were defined by a nephrologist (MP) and two pharmacists (JC, PhD-student and MPS, senior researcher in the adherence field): lipid metabolism, antihypertensive agents, hyperphosphatemia treatment, antiplatelets, diuretics, sodium bicarbonate, calcitriol/cinacalcet, calcium supplements, hyperkalemia treatment (Appendix 5.2, at the end of this article).

The length of the follow-up window (FUW, retrospective period during which medication data were retrieved for each patient) was 12 months and the observation window (OW, retrospective period within the FUW during which implementation and persistence were computed) was 9 months (128). The FUW was determined back in time from the date when the BMQ questionnaire was filled in. To ensure robustness of the analysis, we considered months 4-12 as OW within the 12-month FUW in order to decrease the risk of incomplete information on drug prescribing/dispensing due to overlapping between previous periods and the first 3-month FUW. Indeed, we assume that a patient who has a supply of medication at home from a previous prescription will first finish this home supply and then only start the new supply (Figure 5.4).



**Figure 5.4 : Graphical representation of the CMA calculation through the example of Patient 1 taking amlodipine and lisinopril**  
 The lisinopril overlap (3<sup>rd</sup> refill) was moved after the second refill. The CMA is calculated only over the persistence period

Implementation is the ratio of medication supplied versus medication prescribed in a time interval, assuming supplied medication is used (128). The implementation was evaluated using the formula proposed by Arnet et al. (126): .

$$MPR = \frac{(\text{sum of days supply without the last dispensing}) + (\text{days' supply obtained at the last dispensing up to the end date of the period } t_a)}{t_a - t_1}$$

Where  $t_a$  is the OW end date and  $t_1$  is the OW start day. If patients were hospitalized during the study period, they received their medications from the hospital and did not swallow their own medications. Days of hospitalization were therefore removed from calculations. Generic substitutions were taken into account and not considered as duplicates. Stockpiling was integrated in the calculations (the carry-overs immediately anterior to and within the OW were accounted) (Figure 5.4). Treatment stops prescribed by physicians were not considered as discontinuation dates. Finally, implementation higher than 100% were truncated at 100% (Appendix 5.3, at the end of this article).

Having considered all these elements, the above MPR formula is similar to the continuous multiple-interval measure of medication availability CMA-7 calculation described by Vollmer et al. (127) and used by Dima & Dediu (128):

$$CMA - 7 = \frac{\# \text{ days of theoretical use}}{OW \text{ start to OW end}}$$

For our calculations, if the first prescription date (in the FUW) occurred after the  $t_1$ , it was considered as the start day  $t_1$ . Moreover, the implementation was evaluated only during the period of persistence (until the first non-permissible gap). It corresponds to the first CMA-7 episode.

The implementation was assessed for each medication and then averaged to obtain a composite CMA-score for the entire treatment per patient. Finally, a CMA-score was calculated for each therapeutic class across all patients.

Persistence was defined as the length of time between  $t_1$  and  $t_a$  or between  $t_1$  and the first non-permissible gap in treatment (date of discontinuation,  $t_d$ ), whichever occurred first. A permissible gap was defined as a gap of 90 days or more without any medication refill. We defined this interval based on the two following statements: 1) pharmacists in Switzerland usually deliver a 1- to 3-month treatment at a time, 2) no major difference was observed by increasing the gap interval over 90 days (126, 169). To ensure robustness of our analysis, we performed a sensitivity analysis with 60- and 30-day gaps. A patient was considered persistent until the day when he/she discontinued at least one of his/her medications.

#### **5.4.3.4 Statistical methods**

Sociodemographic, clinical and medication characteristics were compared between groups using the Fisher exact test (binary variables), one-way ANOVA (normally distributed variables) or Kruskal-Wallis test (not normally distributed variables).

The BMQ questionnaire outcomes were compared between groups by using a linear regression. The results were adjusted by age and months on dialysis as confounding factors.

For the adherence analysis, patients of Groups 1 and 2 were merged because of the small number of patients in Group-2 (named Group1+2). Patients of Group1+2 had more similar sociodemographic and life situation characteristics than Group-3.

To compare Group1+2 to Group-3, the CMA was dichotomized at  $\geq 80\%$ . This binary measure was chosen because the distribution could not be normalized. Sensitivity analyses with  $\geq 70\%$ ,  $\geq 90\%$  and  $\geq 95\%$  thresholds were carried out. We assessed the following independent variables as predictors of adherence: migrant status, age, months spent in dialysis and presence of an external treatment management support. Mixed effects logistic regressions were used to account for the lack of independence of data as each patient had multiple medications.

Persistence was analysed using a Kaplan-Meier survival curve. To compare the two groups of patients, a logrank test was used.

Statistics were performed using STATA<sup>®</sup> v. 15 (StataCorp LLC, College Station, Texas, USA).

### **5.4.4 Results**

#### **5.4.4.1 Participants**

At the start of the study, 93 patients were on chronic dialysis at the Lausanne University Hospital. Seventy-six patients were eligible and 45 accepted to participate – 59% (38 on hemodialysis and 7 on peritoneal dialysis). The retrospective assessment of the medication records was possible in 34 patients (out of 45). Figure 5.5 summarizes the inclusion process.

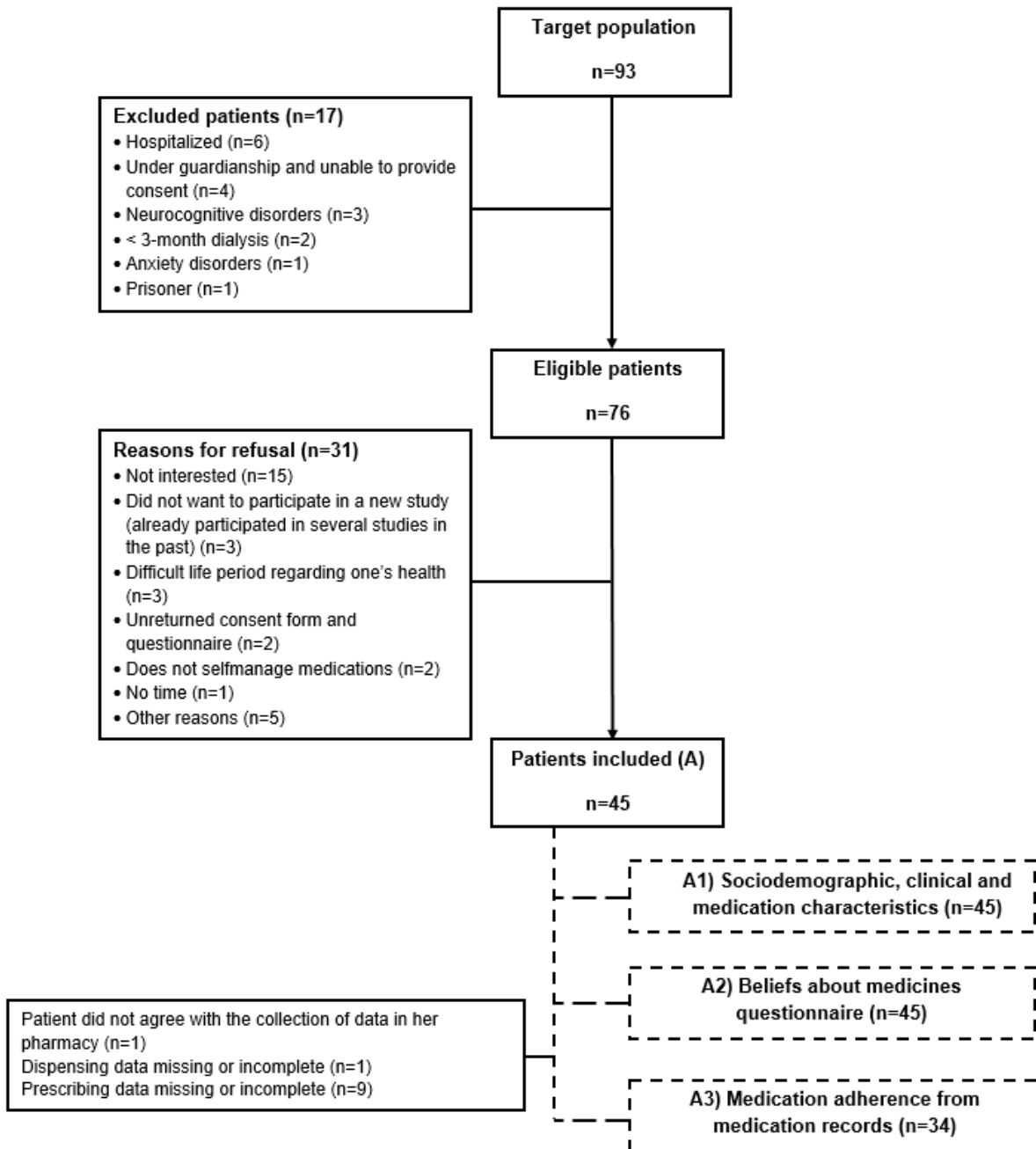


Figure 5.5 : Inclusion flow-chart

#### 5.4.4.2 Sociodemographic, clinical and medication characteristics

Sociodemographic, clinical and medication characteristics are shown in Table 5.6. Provisionally admitted foreigners and asylum-seekers (Group-3) were younger (mean, SD: 45±11 years vs. 60±6 (Group-2) and 63±15 (Group-1),  $p<0.001$ ) and had spent more time on dialysis compared to the other groups (median [1<sup>st</sup>-3<sup>rd</sup> quartiles]: 62 [38.5-101] months vs. 22 [16-51] (Group 2) and 19.5 [8.5-46] (Group 1),  $p=0.026$ ).

**Table 5.6 : Patients sociodemographic, clinical and medication characteristics**

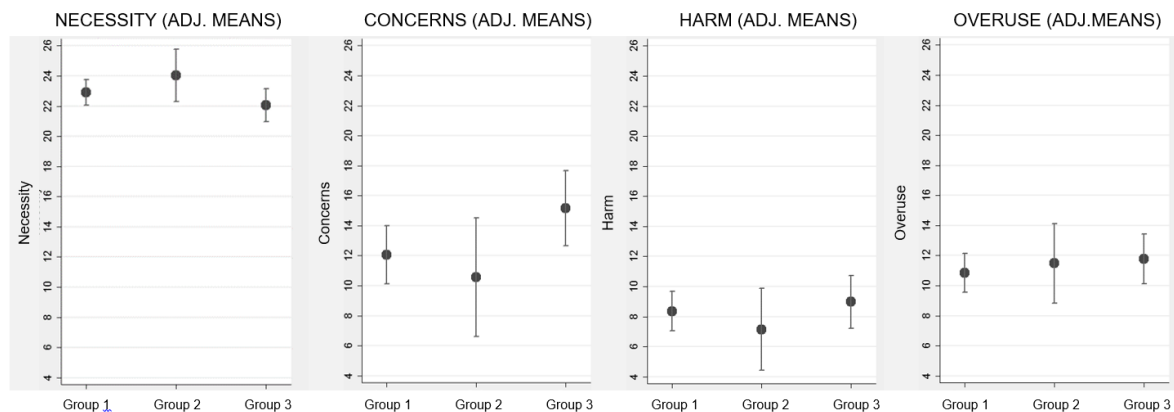
	Group 1 (Swiss nationality)	Group 2 (Resident foreign nationals and settled foreign nationals)	Group 3 (Provisionally admitted foreign nationals and asylum seekers)	p-value
<u>Socio-demographic characteristics</u>				
Patients	n <sub>1</sub> =24	n <sub>2</sub> =5	n <sub>3</sub> =16	
Sex				
Male sex, n (%)	16 (67%)	3 (60%)	9 (56%)	p= 0.827 <sup>1</sup>
Age, mean (SD)	63 (15)	60 (6)	45 (11)	p<0.001 <sup>2</sup>
Years in Switzerland, median [1 <sup>st</sup> -3 <sup>rd</sup> quartiles]	63.5 [51.5-72.5]	36 [16-38]	4.5 [3-6]	p<0.001 <sup>3</sup>
Employment				
Employed, n (%)	6 (n <sub>obs</sub> = 21) (26%)	2 (n <sub>obs</sub> =5) (40%)	0 (n <sub>obs</sub> =8) (0%)	p=0.179 <sup>1</sup>
<u>Clinical characteristics</u>				
Dialysis				
Hemodialysis, n (%)	19 (79%)	4 (80%)	15 (94%)	p=0.410 <sup>1</sup>
Peritoneal dialysis, n (%)	5 (21%)	1 (20%)	1 (6%)	
Time spent in dialysis (months), median [1 <sup>st</sup> -3 <sup>rd</sup> quartiles]	19.5 [8.5-46]	22 [16-51]	62 [38.5-101]	p=0.026 <sup>3</sup>
Transplant list				
Yes, n (%)	10 (42%)	3 (60%)	8 (50%)	p=0.757 <sup>1</sup>
<u>Medication characteristics</u>				
Nr of oral medications per patient, mean (SD)	9 (4)	8 (4)	9 (3)	p=0.740 <sup>2</sup>
External support in the treatment management				
Yes, n (%)	5 (n <sub>obs</sub> = 15), 33%	1 (n <sub>obs</sub> =3), 33%	12 (n <sub>obs</sub> =16), 75%	p=0.041 <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Fisher exact test<sup>2</sup>One-way ANOVA<sup>3</sup>Kruskal-Wallis testn<sub>obs</sub>= number of patients the variable is available for

#### 5.4.4.3 Beliefs about medication questionnaire

The results of the BMQ questionnaire, adjusted by the confounding factors, are presented in Figure 5.6. All groups of patients assert that their treatment is necessary (Group-1: adj. mean=22.9; 95% CI: 22.1-23.8; Group-2: adj. mean=24.0; 95% CI: 22.3-25.8; Group-3: adj. mean=22.1; 95% CI: 21.0-23.2). The concerns were moderate (Group-1: adj. mean=12.1; 95% CI: 10.1-14.0; Group-2: adj. mean=10.6; 95% CI: 6.6-14.5; Group-3: adj. mean=15.2; 95% CI: 12.7-17.7) and the perceived harm was low (Group-1: adj. mean=8.4; 95% CI: 7.0-9.7; Group-2: adj. mean=7.2; 95% CI: 4.4-9.9; Group-3: adj. mean=9.0; 95% CI: 7.2-10.7). The overuse

of medications was considered as moderate (Group-1: adj. mean=10.8; 95% CI: 9.6-12.1) Group-2: adj. mean=11.5; 95% CI: 8.8-14.1; Group-3: adj. mean=11.8; 95% CI: 10.1-13.4).



Group 1 = Swiss nationality, Group 2 = resident foreign nationals and settled foreign nationals, Group 3 = provisionally admitted foreign nationals and asylum seekers

**Figure 5.6 : Beliefs about medicines (BMQ questionnaire) by groups.**

Specific-necessity and specific-concerns scores range between 5 (weaker beliefs) and 25 (stronger beliefs), general-harm and general-overuse between 4 (weaker beliefs) and 20 (stronger beliefs). The results were adjusted by the confounding factors: age and months on dialysis (ADJ. MEANS).

No conclusive evidence for an association of the migration status with the beliefs about medications was found (Appendix 5.4, at the end of the article). Compared to Swiss patients, provisionally admitted foreigners and asylum-seekers (Group-3) have more concerns; however this difference was not conclusive ( $p=0.073$ ; 95% CI: -0.309; 6.528).

#### 5.4.4.4 Medication adherence

Patients had on average three refills per medication over 9 months (median  $n_{\text{refill}}$  [1<sup>st</sup>-3<sup>rd</sup> quartiles] = 3 [2-4]). The median composite CMA-score [1<sup>st</sup>-3<sup>rd</sup> quartiles] per patient was 79% [58%-93%]. The median composite CMA-score was 78% [58%-96%] in Group1+2 and 88% [79%-96%] in Group-3. Nonadjusted multilevel mixed effects logistic regression showed that the migrant status is associated with higher odds of having a CMA  $\geq 80\%$  (OR=2.85; 95%CI: 1.02-8.02). In the adjusted analysis, results were no longer statistically significant (OR=1.75; 95%CI: 0.43-7.05) (Table 5.7).

**Table 5.7 : Results of the multilevel mixed effects logistic regressions for continuous multiple-interval measure of medication availability (CMA), including sensitivity analyses**

Group variable and confounders	CMA≥70%		CMA≥80%		CMA≥90%		CMA≥95%	
	OR (95% CI)	Adjusted OR (95%CI)	OR (95% CI)	Adjusted OR (95%CI)	OR (95% CI)	Adjusted OR (95%CI)	OR (95% CI)	Adjusted OR (95%CI)
Group-3	3.77 (1.24-11.46)	2.75 (0.57-13.30)	2.85 (1.02-8.02)	1.75 (0.43-7.05)	2.02 (0.72- 5.71)	1.28 (0.23-7.20)	1.05 (0.38- 2.86)	0.59 (0.12- 2.81)
Age	.	1.02 (0.97-1.07)	.	1.02 (0.97-1.06)	.	1.01 (0.95-1.07)	.	1.02 (0.97-1.07)
Months in dialysis	.	1.00 (0.99-1.01)	.	1.00 (0.99-1.01)	.	1.00 (0.99-1.01)	.	1.00 (0.99-1.00)
External treatment management support	.	3.02 (0.73-12.54)	.	4.78 (1.25-18.20)	.	4.42 (0.87-22.36)	.	4.91 (1.17-20.60)

CI= confidence interval, OR=odds ratio, Group 1-2 = Swiss nationality + resident foreign nationals and settled foreign nationals, Group 3 = asylum seekers and provisionally admitted foreign nationals

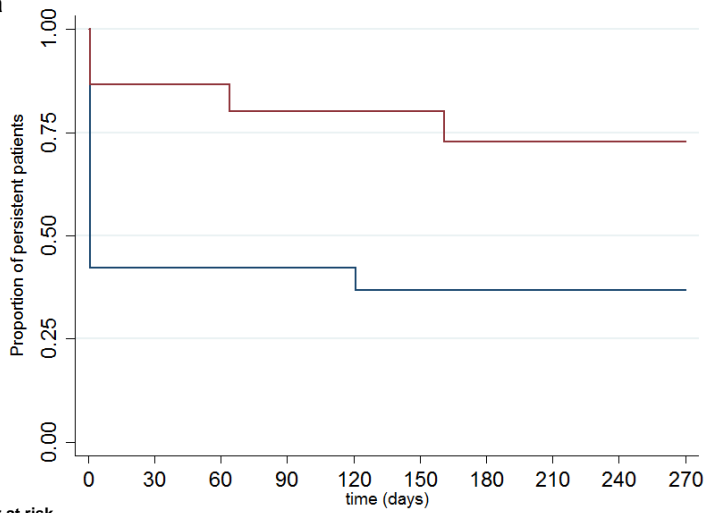
The median CMA [1<sup>st</sup>-3<sup>rd</sup> quartiles] by therapeutic classes was as follows: lipid metabolism 100% [93%-100%], diuretics 100% [67%-100%], antiplatelets 97% [92%-100%], sodium bicarbonate 96% [65%-100%], antihypertensive agents 95% [82%-100%], hyperphosphatemia treatment 95% [72%-100%], calcitriol/cinacalcet 93% [71%-100%], calcium supplements 91% [69%-100%], hyperkalemia treatment 39% [15%-91%].

Sixteen patients (47%, 12 patients of Group1+2 and 4 patients of Group-3) were non-persistent for at least one medication in the 90-day gap analysis; 21 patients (62%, 14 of Group1+2 and 7 of Group-3) in the 60-day gap analysis and 27 patients (79%, 17 of Group1+2 and 10 of Group-3) in the 30-day gap analysis.

Figure 5.7 shows the persistence for Group 1+2 vs. Group-3. Group-3 was more persistent than Group1+2 in the 90-day gap analysis (logrank test, p=0.033). However the difference was not statistically significant in the other analyses (p= 0.1015 (gap>60 days), p=0.1150 (gap>30 days)).

**Fig. 5.7a**

**GAP=90 days**



**Number at risk**

Group1+2	19	(11)	8	(0)	8	(0)	8	(0)	8	(1)	7	(0)	7	(0)	7	(0)	7
Group-3	15	(2)	13	(0)	13	(1)	11	(0)	11	(0)	11	(1)	10	(0)	10	(0)	10

**Figure 5.7 : Persistence (Kaplan-Meier estimates).**

Fig. 5.7a: analysis performed with a maximum gap of 90 days.

Fig. 5.7b: Sensitivity analysis with a 60-day gap.

Fig. 5.7c: Sensitivity analysis with a 30- day gap.

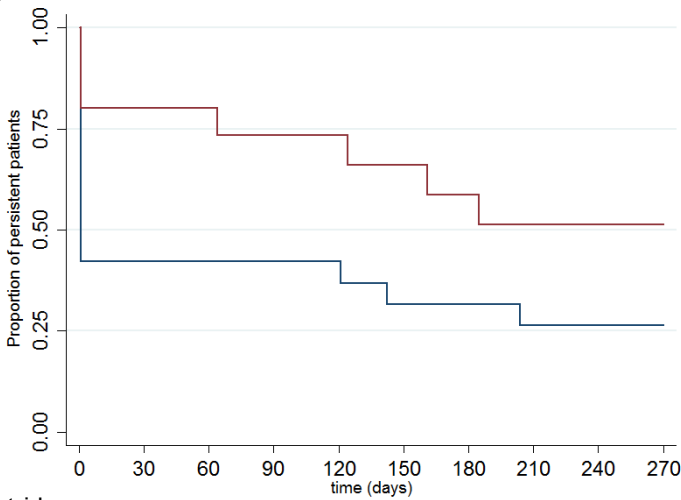
Persistence dropped immediately in the patients who had a gap at the beginning of the OW.

— Group-3 = provisionally admitted foreigners & asylum seekers

— Group1+2 = Swiss nationality & resident settled foreign nationals & settled foreign nationals

**Fig. 5.7b**

**GAP=60 days**

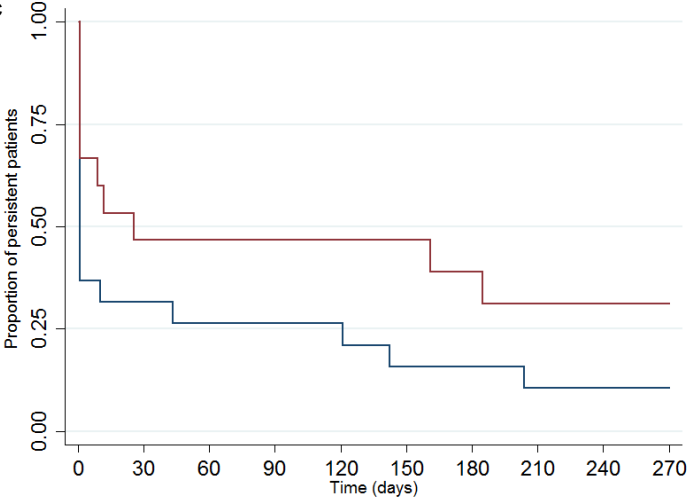


**Number at risk**

Group1+2	19	(11)	8	(0)	8	(0)	8	(0)	8	(2)	6	(0)	6	(1)	5	(0)	5	(0)	4
Group-3	15	(3)	12	(0)	12	(1)	10	(0)	10	(1)	9	(1)	8	(1)	7	(0)	7	(0)	7

**Fig. 5.7c**

**GAP=30 days**



**Number at risk**

Group1+2	19	(13)	6	(1)	5	(0)	5	(0)	5	(2)	3	(0)	3	(1)	2	(0)	2	(0)	1
Group-3	15	(8)	7	(0)	7	(0)	6	(0)	6	(0)	6	(1)	5	(1)	4	(0)	4	(0)	4

### 5.4.5 Discussion

The DIANA study characterized the beliefs about medications of a chronic dialysis population with different migrant status and assessed medication adherence to polypharmacy in terms of implementation and persistence, based on real-world medications records. More than 50% of the chronic dialysis population of the Lausanne University Hospital took part in the study. Asylum-seekers and provisionally admitted foreigners were more persistent to their treatment compared to Swiss and settled patients according to a 90-day permissible gap but no longer in the sensitivity analysis where the gap was reduced to 30 or 60 days. Patient's hospitalizations, treatments' discontinuation according to medical recommendations and switches between medications were considered in the calculations in order to increase the data accuracy. Our main challenges were the lack of standardized methodology in the field, for example in the determination of the observation window and start day ( $t_1$ ). This issue is currently being addressed by Dima & Dediu (128).

The beliefs about medicines (high necessity but moderate concerns, harm and overuse) are in line with our average CMA results at around 80% and our qualitative results (167). Nevertheless, despite this strong perceived necessity, the discontinuation rate in our population is high. About half of the patients discontinued at least a medication for more than 90 days. The high CMA, as measured during persistence, does not prevent the patients from having significant gaps in their medications consumption. This is very important to consider because, as Burnier et al. said "in many chronic diseases, the major issue is related to the absence of long-term persistence rather than occasional forgetfulness" (164). Our results also show that persistence and implementation (CMA in our case) are two different and complementary behaviors, characterizing medication adherence.

Importantly, both the main drop in persistence and the main difference in persistence between the 2 groups happened at the beginning of the OW, even if the start of the OW was defined 3 months after the start of the FUW. This may illustrate the fact that at the time of the first prescription within the OW, patients still have more than a 3-month treatment supply available at home due to former partial implementation and/or non-persistence. This risk is reduced in the provisionally admitted foreign nationals and asylum seekers' group, whose treatments are mainly delivered in pill-organizers or electronic monitors, filled in at planned intervals at the pharmacy. This observation needs to be further explored in research and needs to be better considered in practice.

Interestingly, in our study, the asylum seekers and provisionally admitted foreigners had, on the one hand, more concerns about medications but, on the other hand, more odds to have a CMA greater than 80%. In the qualitative study (167), they expressed gratitude towards care in Switzerland. It is possible that these patients, who had faced a difficult health pathway in

their country of origin, are more aware of the importance of their treatment and empowered to adhere despite their concerns. Moreover, asylum seekers and provisionally admitted foreigners benefit more frequently from an external treatment management support (weekly box prepared by the pharmacy/relative or use of an electronic pillbox combined with repeated motivational interviews) compared to Swiss patients and resident/settled foreign nationals. Such interventions, most of them provided by the community pharmacy of Unisanté, have the potential to improve medication adherence (45, 170-173).

CMAs by therapeutical classes are quite high, except for hyperkalemia treatment (CMA at 31%). Hyperkalemia treatment is taken 3-4 times a day and at least 6 hours apart from the other medications, and has a bad taste and side effects (mainly constipation) (174). The arrival on the market of new potassium binders (e.g. patiromer, sodium zirconium cyclosilicate), that are effective, well tolerated and with a simpler regimen, are interesting alternatives in case of suboptimal implementation (174, 175).

For the others therapeutical classes, our results are quite high compared to the literature. A review evaluated adherence to statins in dialyzed patients (176); PDC (proportion of days covered) ranged from 0.41 to 0.87 (15 studies) and MPR (medication possession ratio) from 0.28 to 1.0 (20 studies), in other studies the percentage of patients achieving a PDC  $\geq$  80% ranged from 18.0% to 82.7% (16 studies), and the percentage of patients achieving a MPR  $\geq$  80% ranged from 18.3% to 91.9% (21 studies) (176). In two studies evaluating the management of hypertension in chronic kidney diseases, ~30% of patients were considered as having a poor adherence leading to uncontrolled blood pressure (BP) (177). In another review on adherence to phosphate binding medication in patients with end-stage renal disease, the percentage of nonadherent participants ranged from 22% to 74% (91).

The DIANA study has some limitations. Firstly, the outreach of the data is limited by the fact that the study is a single center study showing that nonpersistence is prevalent; this prevalence should be further explored in the other dialysis centers in Switzerland in order to understand its clinical impact and to develop tailored, national interventions. Secondly, we described a composite CMA to the entire treatment of each patient. Apart from this crude analysis, there is a need to improve the analysis of adherence (implementation and persistence) to polypharmacy patients. Efforts have been made in this direction in 2018, with the validation of the daily polypharmacy possession ratio (DPPR) (178). The DPPR is "a score weighted by the number of medication(s) to be taken each day" (178). Thirdly, implementation data had to be dichotomized according to a predefined threshold to compare the two groups of patients. Indeed, the distribution could not be normalized and the variable could not be treated as a continuous variable. To deal with this limit, we performed sensitivity analyses with different thresholds. Fourthly, the interpreter's presence may have influenced the patients' responses to the BMQ questionnaire but not the calculation of medication adherence. Nevertheless,

having collaborated with interpreters allowed us to include allophone patients with a migration background, who are usually excluded from studies despite the fact that they represent an important proportion of dialyzed patients.

Medication adherence is a dynamic behavior, influenced by more than 700 determinants, amongst which are patient, disease, treatment, socioeconomic and healthcare system characteristics (24). Nonpersistence is highly prevalent in our studied population and this observation needs to be further investigated. Beliefs about medicines were not significantly different between Swiss/settled patients and provisionally admitted foreigners/asylum seekers but persistence and CMA were higher in the latter group, who benefit more frequently from an external treatment management support. Importantly, health professionals –physicians, pharmacists and nurses– should address patient’s beliefs associated with medications and consider persistence as well as implementation in their daily practice by sharing their prescribing and dispensing databases interprofessionally to increase the coordination and quality of outpatient care.

**Conflict of interests**

None.

## Appendix 5.2 : Medications and their anatomical therapeutic chemical classification system code (ATC code)

ATC Code	Active ingredient
A02AH	SODIUM BICARBONATE
A11CC04	CALCITRIOL
A12AA	CALCIUM
A12AA04	CALCIUM CARBONATE
A12AX	CALCIUM/COLECALCIFEROL
B01AC04	CLOPIDOGREL
B01AC06	ACETYLSALICYLIC ACID
B01AC24	TICAGRELOR
C02AC05	MOXONIDINE
C02CA04	DOXAZOSINE
C03BA08	METOLAZONE
C03CA01	FUROSEMIDE
C03CA04	TORASEMIDE
C03DA01	SPIRONOLACTONE
C07AB02	METOPROLOL
C07AB07	BISOPROLOL
C07AB12	NEBIVOLOL
C07AG02	CARVEDILOL
C08CA01	AMLODIPINE
C08CA05	NIFEDIPINE
C08CA13	LERCANIDIPINE
C09AA02	ENALAPRIL
C09AA03	LISINOPRIL
C09AA04	PERINDOPRIL
C09CA01	LOSARTAN
C09CA04	IRBESARTAN
C09CA06	CANDESARTAN
C09CA08	OLMESARTAN
C09DA06	CANDESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE
C09DB02	OLMESARTAN/AMLODIPINE
C10AA01	SIMVASTATIN
C10AA04	FLUVASTATIN
C10AA05	ATORVASTATIN
C10AX09	EZETIMIBE
C10BA02	SIMVASTATINE/EZETIMIBE
H05BX01	CINACALCET
V03AE01	POLYSTYRENE SULFONATE
V03AE02	SEVELAMER
V03AE03	LANTHANUM
V03AE07	CALCIUM ACETATE



### Appendix 5.4 : Beliefs about medicines results (BMQ questionnaire).

A linear regression analysis, adjusted by the confounding factors age and months spent in dialysis. Group-1 was the reference category: the coefficients for the Group-2 and for the Group-3 were the mean differences between these groups and Group-1.

1) NECESSITY						
	Coef.	Std. Err	t	P>t	(95% Conf. Interval)	
Group 2	1.13411	.9434331	1.20	0.236	-.7726391	3.04086
Group 3	-.8378988	.7437304	-1.13	0.267	-2.341034	.6652363
Age	-.0416878	.0228445	-1.82	0.075	-.0878583	.0044826
Months dialysis	.0035759	.0034129	1.05	0.301	-.0033217	.0104736
Cons	25.03319	1.513488	16.54	0.000	21.97432	28.09207
2) CONCERNS						
	Coef.	Std. Err	t	P>t	(95% Conf. Interval)	
Group 2	-1.502063	2.145742	-0.70	-0.70	-5.83877	2.834645
Group 3	3.109344	1.691539	1.84	0.073	-.3093841	6.528072
Age	.0234174	.0519575	0.45	0.655	-.0815925	.1284274
Months dialysis	-.0057591	.0077622	-0.74	0.462	-.021447	.0099289
Cons	11.09528	3.442274	3.22	0.003	4.138185	18.05238
3) HARM						
	Coef.	Std. Err	t	P>t	(95% Conf. Interval)	
Group 2	-1.207369	1.482881	-0.81	0.420	-4.206778	1.79204
Group 3	.6201178	1.172193	0.53	0.600	-1.750866	2.991102
Age	.0345279	.0363666	0.95	0.348	-.0390304	.1080862
Months dialysis	.0016048	.00536	0.30	0.766	-.0092449	.0124546
Cons	6.296867	6.296867	2.62	0.013	1.427678	11.16606
4) OVERUSE						
	Coef.	Std. Err	t	P>t	(95% Conf. Interval)	
Group 2	.6443631	1.434198	0.45	0.656	-2.254258	3.542985
Group 3	.9409948	1.130612	0.83	0.410	-1.344056	3.226046
Age	.0066229	.034728	0.19	0.850	-.063565	.0768107
Months dialysis	-.0033683	.0051882	-0.65	0.520	-.013854	.0071174
Cons	10.67139	2.300789	4.64	0.000	6.021326	15.32146

Group 1 = Swiss nationality, Group 2 = resident foreign nationals and settled foreign nationals, Group 3 = asylum seekers and provisionally admitted foreign nationals



## **5.5 Adhésion thérapeutique, croyances associées au traitement et statut migratoire – résultats des entretiens qualitatifs réalisés avec des patient·e·s dialysé·e·s en Suisse (étude DIANA).**

Ce sous-chapitre est traité sous la forme d'un article et un résumé en français est présenté en préambule. L'article est en préparation ; il est prévu de le soumettre l'article au journal *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* au printemps 2019.

### **5.5.1 Résumé en français**

#### **5.5.1.1 Objectif(s)**

Plusieurs études se sont intéressées à la santé des patient·e·s migrant·e·s en Suisse, mais aucune n'a évalué l'adhésion thérapeutique de ces patient·e·s. Les objectifs de cette étude qualitative étaient les suivants : 1) explorer la gestion des médicaments, les connaissances et les perceptions des patient·e·s du Service de Dialyse Chronique du Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV) ; 2) identifier les différences dans la gestion de l'ensemble des traitements prescrits, les connaissances et les perceptions mentionnées par les patient·e·s en fonction de leur statut migratoire (titre de séjour en Suisse).

#### **5.5.1.2 Méthode**

Cette étude qualitative a été intégrée dans un protocole de recherche plus vaste (étude quantitative et étude qualitative). Des entretiens individuels, face-à-face ont été réalisés avec les patient·e·s dialysé·e·s au CHUV. Pour les patient·e·s allophones, un·e interprète communautaire a participé à l'entretien. Chaque entretien a été enregistré et transcrit et une analyse de contenu a été réalisée.

#### **5.5.1.3 Résultats**

Quarante-cinq des 76 patient·e·s éligibles (59%) ont accepté de participer à l'étude DIANA ; 33 d'entre eux ont accepté de participer à la sous-étude qualitative. Dix-huit entretiens ont été réalisés avec un échantillon représentatif de cette population. Neuf patient·e·s étaient suisses (groupe 1), trois avaient une autorisation de séjour ou d'établissement (groupe 2) et six étaient des étranger·ère·s admis·es à titre provisoire ou des requérant·e·s d'asile (groupe 3). Six entretiens ont été réalisés avec un·e interprète communautaire (cinq pour le groupe 3 et un pour le groupe 2). Les thèmes les plus cités ont été : 1) la gestion du traitement (la prise de médicaments était devenue une habitude, les oublis étaient rares et se produisaient dans des situations particulières), 2) la connaissance du traitement était hétérogène dans la population mais la nécessité perçue du traitement était élevée (quelques patient·e·s classaient les médicaments selon ordre d'importance), 3) les aspects difficiles des médicaments (leur

nombre et leurs effets secondaires), 4) le rôle des patient·e·s dans l'environnement médical (confiance en les médecins, mais occasionnellement prise de décision unilatérale des patient·e·s concernant leur traitement) .

#### **5.5.1.4 Conclusions**

Les patient·e·s suisses semblaient participer plus souvent à un processus de prise de décision partagée (*shared decision making*). Elles·Ils semblaient avoir une meilleure connaissance du traitement et, d'autre part, elles·ils ont mentionné deux fois plus fréquemment les effets secondaires comparativement aux patient·e·s admis·es à titre provisoire ou requérant·e·s d'asile. Les patient·e·s admis·es à titre provisoire ou requérant·e·s d'asile ont parlé plus souvent de gratitude. Les concepts de *joint empowerment* et de compétences cliniques transculturelles mériteront d'être approfondis dans cette population.

## **Medication adherence, beliefs about medications and migration status – qualitative results of in-depth interviews with patients in a Swiss dialysis unit (DIANA study)**

Jennifer Celio<sup>1, 2</sup> (ID: 0000-0002-8500-817X), Mélanie Lelubre<sup>1, 2</sup>, Sabrina Maeder<sup>1</sup>, Georges Halabi<sup>3</sup>, Olivier Bugnon<sup>1, 2</sup> (ID: 0000-0003-2249-1245), Patrick Bodenmann<sup>2</sup>, Menno Pruijm<sup>3\*</sup> & Marie Paule Schneider<sup>1\*</sup> (ID: 0000-0002-7557-9278)

<sup>1</sup>Community pharmacy, School of pharmaceutical sciences, University of Geneva, University of Lausanne, Switzerland

<sup>2</sup>University Center for Primary Care and Public Health, Lausanne, Switzerland

<sup>3</sup>Department of Nephrology and Hypertension, Lausanne University Hospital, Lausanne, Switzerland

\* Equal senior authors

### **5.5.2 Introduction**

In Europe, at the end of 2015, 546,783 patients were on dialysis or had been transplanted for an end-stage renal disease (70). In Switzerland, renal insufficiency affects 10% of the population (67) and in 2012, approximately 4,000 patients were dialyzed in the country (68).

Four elements are fundamental for dialyzed patients to achieve good health outcomes: medication adherence, participation in scheduled dialysis sessions, fluid restriction and diet (179, 180). Medication adherence is the process by which patients take their medications as prescribed (21). It is characterized by three constructs: initiation, implementation and persistence (21). The first dose taken delineates the initiation. Implementation describes the patient's daily taking (e.g. dosage, regimen, timing and other particular specificities). Persistence corresponds to the period between initiation and discontinuation; discontinuation coincides with a definitive stop of the medication intake (21).

Medication nonadherence in hemodialysis (HD) patients ranges from 3-12.5% to 80-98.6% (165, 166), while it ranges from 3.9% to 43.0% in patients on peritoneal dialysis (PD) (163, 165). For patients on HD and PD, nonadherence is associated with a higher risk of mortality and hospitalization (163). Research evaluated the beliefs of patients on dialysis about their illness and/or their medications by means of questionnaires (84, 85, 98, 166, 180-182) but only a few studies investigated in depth patients' perceptions about their medications (90, 183-186). A study evaluated the psychosocial factors influencing Mexican-American women's adherence with hemodialysis treatment in Texas (187). Poverty, longer treatment history, immigrant

status, perceived identity loss, and family dysfunction emerged as factors associated with treatment nonadherence (187). In Switzerland, several studies investigated the migrants' health (76, 100-102), however, no study evaluated the medication adherence of migrants on dialysis.

The patients of the chronic dialysis unit of the Lausanne University Hospital (CHUV) have various origins and migration backgrounds. The aim of the DIANA study was to explore their medication adherence. The study consisted of a quantitative and a qualitative sub-studies. The quantitative study will be published separately; it aimed to evaluate the adherence (implementation and persistence) from databases of community pharmacies and to quantify the beliefs about medicines, considering the migration status (188). This article presents the qualitative study, which aims were: 1) to explore patients' medication management, knowledge and perceptions and 2) to identify possible speech differences regarding medication management, knowledge and perceptions between patients, according to their migration status (patients with Swiss nationality, resident & settled foreign nationals, provisionally admitted foreign nationals & asylum seekers).

### **5.5.3 Materials and methods**

The article has been written based on COREQ (159) and EMERGE (151) guidelines. Patients, who participated to the DIANA quantitative sub-study (188) were all invited to participate in this qualitative sub-study. Written informed consent was obtained prior to inclusion. The DIANA study was authorized by the Ethics Commission (Canton Vaud, Switzerland) in January 2015 (study No 35/15). Patients were identified as follows: a) Swiss nationality (Group-1), b) resident foreign nationals (C permit) and settled foreign nationals (B permit) (Group-2), c) provisionally admitted foreign nationals (F permit) and asylum seekers (N permit) (Group-3).

#### **5.5.3.1 Research team and reflexivity**

The interviews were all conducted by JC, a graduated pharmacist trained in qualitative research. Prior to the study, JC collaborated with the chronic dialysis unit as a pharmacist; some patients had clinical interactions with her in the past. Patients were informed that the researchers were interested in their medication management, knowledge and perceptions.

#### **5.5.3.2 Theoretical framework**

The interview guide categories were developed based on the World Health Organization (WHO) model that classified medication adherence determinants in five dimensions (patient-, therapy-, condition-, socio-economic-, healthcare team- & system-related factors) (2), the social-cognitive theory (131, 189) and particularly the Information-Motivation-Behavioral skills model (IMB Model) (132).

### **5.5.3.3 Setting and participant selection**

Patients were recruited at the chronic dialysis unit of the Lausanne University Hospital, during a dialysis session or after a medical visit (patients in peritoneal dialysis). Note that in Switzerland, health insurance is mandatory and medications are reimbursed according to a national list. Patients were interviewed during dialysis sessions or in a confidential room at the community pharmacy of the University Center for Primary Care and Public Health (Lausanne, Switzerland), according to their preference. When the interviews were carried out during dialysis sessions, other persons were present in the room: other dialyzed patients (four-person room), a nurse and sometimes interns. Curtains around each patient's bed guaranteed a certain level of confidentiality, and the investigator made sure that each interviewee felt comfortable.

In order to represent the variety of patients of the chronic dialysis unit, the following patient characteristics guided the sampling of the study: gender, nationality, mother tongue, age, time spent in dialysis, and being on the transplant list or not (see Appendix 5.5, at the end of this article). In case patients did not speak French, a community interpreter presented the study to them and performed the interview in presence of the investigator (JC).

### **5.5.3.4 Data collection**

A semi-structured interview guide was developed (see 5.5.3.2) and used to guide the individual, in depth, semi-structured interview (Appendix 5.6, at the end of this article). The categories were: (a) treatment knowledge, (b) treatment management, (c) facilitators and barriers to treatment, (d) need for information, (e) social support for treatment<sup>31</sup>, (f) forgetting doses<sup>31</sup>, (g) motivation to take treatment<sup>31</sup>, and (h) treatment perceptions. The individual interviews took place once and were not repeated.

Field notes were immediately transcribed after each interview to describe the setting, the number and the role of the people present in the room. Interviews were audiotaped and transcribed verbatim. The transcripts were not returned to patients for validation.

### **5.5.3.5 Data analysis**

A content analysis was performed with the aim to develop codes and themes inductively. Two coders (JC and ML, or JC and MS, or JC and SM) worked independently on each transcript and identified themes. In the beginning of the coding process, a consensus meeting was organized to build a preliminary codebook. This codebook was used to code transcripts of subsequent interviews and was updated when new codes emerged. The final codebook was

---

<sup>31</sup> Topic explored if mentioned by patients

then used to recode all transcripts before the process was considered as complete. The analysis was performed in Word® and Excel®. Particular attention was paid to divergent cases, in order to better understand the group's diverse perceptions.

For the 'knowledge' category, the patients' quotes were compared to the data collected in the medical chart (i.e. each prescribed medication and its therapeutic indication). This process allowed us to determine whether patients' knowledge was fully, partially or insufficiently aligned with medical recommendation. This is in agreement with the methodology described by Mays et al. as follows: "triangulation refers to an approach to data collection in which evidence is deliberately sought from a wide range of different, independent sources and often by different means" (190).

To better illustrate the results, the terms few patients (less than 5 patients), some patients (5 patients or more), half of the patients and many patients (more than half but not all patients) have been used.

#### 5.5.4 Results

Forty-five out of 76 eligible patients (59%) accepted to participate in the DIANA quantitative study; 33 of them accepted to participate in this qualitative sub-study. Eighteen interviews were performed with 16 patients undergoing hemodialysis and two patients undergoing peritoneal dialysis. These 18 patients represented well the dialysis population, according to the predefined categories (Appendix 5.5, at the end of this article). Interviews were performed between March and September 2015, either during a dialysis session (n=16) or at the community pharmacy (n=2). The median interview duration was 40 minutes. Six interviews happened with a community interpreter. All the patients' characteristics are presented in Table 5.8.

**Table 5.8 : Patients' socio-demographic, clinical and medication characteristics**

	All	Swiss nationality	Resident foreign nationals and settled foreign nationals (B/C permit)	Provisionally admitted foreign nationals and asylum seekers (F/N permit)
Socio-demographic characteristics				
Patients	n=18	n <sub>1</sub> =9	n <sub>2</sub> =3	n <sub>3</sub> =6
Sex				
Male sex, n (%)	12 (67%)	7 (78%)	2 (67%)	3 (50%)
Age (years), median [1 <sup>st</sup> -3 <sup>rd</sup> quartiles]	56.5 [48-65]	65 [53-72]	62 [53-64]	46 [42-28]
Years in Switzerland, median [1 <sup>st</sup> -3 <sup>rd</sup> quartiles]	38 [6-65]	65 [49-72]	38 [14-40]	5.5 [4-6]
Employment				
Employed, n (%)	4 (n <sub>obs</sub> = 15) (27%)	2 (n <sub>obs</sub> = 8) (25%)	2 (n <sub>obs</sub> = 3) (66%)	0 (n <sub>obs</sub> = 4) (0%)

	All	Swiss nationality	Resident foreign nationals and settled foreign nationals (B/C permit)	Provisionally admitted foreign nationals and asylum seekers (F/N permit)
Clinical characteristics				
Dialysis				
<i>Hemodialysis, n (%)</i>	16 (89%)	7 (78%)	3 (100%)	6 (100%)
<i>Peritoneal dialysis, n (%)</i>	2 (11%)	2 (22%)	0 (0%)	0 (0%)
Time spent on dialysis (months), median [1 <sup>st</sup> -3 <sup>rd</sup> quartiles]	38 [22-100]	34 [17-40]	22 [16-62]	71.5 [37-102]
Transplant list				
Yes, n (%)	11 (61%)	6 (67%)	1 (33%)	4 (67%)
Medication characteristics				
Nr of oral medications per patient (Nr of active substances), median [1 <sup>st</sup> -3 <sup>rd</sup> quartiles]	11 [8-13]	11 [7-13]	8 [7-12]	11 [10-12]
<i>Phosphate and potassium binders, n patients (%)</i>				
<i>n<sub>medications</sub> = 3</i>	5 (28%)	3 (33%)	1 (33%)	1 (17%)
<i>n<sub>medications</sub> = 2</i>	5 (28%)	2 (22%)	0 (0%)	3 (50%)
<i>n<sub>medications</sub> = 1</i>	3 (17%)	1 (11%)	1 (33%)	1 (17%)
<i>Analgesics</i>				
<i>n<sub>medications</sub> = 2</i>	3 (17%)	1 (11%)	0 (0%)	2 (33%)
<i>n<sub>medications</sub> = 1</i>	9 (50%)	2 (22%)	3 (100%)	4 (67%)
<i>Beta-blocker</i>				
<i>n<sub>medications</sub> = 1</i>	12 (67%)	5 (56%)	2 (67%)	5 (83%)
<i>Anticoagulants, antiaggregants, thrombolytics</i>				
<i>n<sub>medications</sub> = 1</i>	11 (61%)	7 (78%)	1 (33%)	3 (50%)
<i>Proton-pump inhibitors</i>				
<i>n<sub>medications</sub> = 1</i>	12 (67%)	4 (44%)	2 (67%)	6 (100%)
Interviews' characteristics				
Interview duration(minutes), median (1 <sup>st</sup> and 3 <sup>rd</sup> quartiles)	39.5 (32, 45)	38 (30, 43)	47 (32, 53)	38 (33; 44)
Language				
<i>French, n (%)</i>	12 (67%)	9 (100%)	2 (66%)	1 (16.7%)
<i>Albanian (with interpreter), n (%)</i>	1 (5.5%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (16.7%)
<i>Armenian (with interpreter), n (%)</i>	1 (5.5%)	0 (0%)	0 (0%)	1(16.7%)
<i>Mongolian (with interpreter), n (%)</i>	1 (5.5%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (16.7%)
<i>Portuguese (with interpreter), n (%)</i>	1 (5.5%)	0 (0%)	1 (33%)	0 (0%)
<i>Russian (with interpreter), n (%)</i>	1 (5.5%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (16.7%)
<i>Somali (with interpreter), n (%)</i>	1 (5.5%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (16.7%)

"B permit = resident foreign nationals, persons who live in Switzerland. The permit is valid for five years.  
C permit= settled foreign nationals, persons who have been granted a settlement permit after five to ten years of residence in Switzerland. The right to settle in Switzerland is not subject to any time restrictions or conditions.  
F permit= provisionally admitted foreign nationals who have been ordered to return from Switzerland to their native countries but in whose cases the enforcement of this order has proved inadmissible, unreasonable or impossible  
N permit = asylum-seekers, persons who have applied for asylum in Switzerland and whose application is being processed".

(From: <https://www.sem.admin.ch/sem/en/home/themen/aufenthalt.html>)

#### **5.5.4.1 Themes**

The most cited themes were: (1) treatment management, (2) treatment knowledge and perceived necessity, (3) medication drawbacks, (4) patient and medical environments. Some themes and subthemes (forgetting, patient and medical environments, migration background) were not present in the interview guide but the patients spontaneously mentioned them. The themes and the illustrative quotes are presented in Table 5.9. Some short quotes are introduced in the main text into brackets.

##### *Treatment management*

###### *Routine*

Half of the patients said that medication intake had become a habit and/or they detailed the usual sequencing of their daily medication management. The medication intake was associated with meals in half of the patients. Few patients used metaphors to better describe this daily medication management; taking the medications was like “eating”, “smoking a cigarette”, “washing your teeth”, “putting the belt on”.

###### *Storage and organization systems*

Interviewees stored their treatment in different places and described various organization systems. The medications were stored either in the living room, in the kitchen, in the bathroom, or in the bedroom. Their precise location was specified, for example on the table, on the night table, on the desk, on a piece of furniture, near the window or in small drawers dedicated to the medications. Many patients had chosen a weekly box to organize their medication. The majority of patients considered the weekly box positively. A patient talked about the positive aspects associated with the weekly box but also about the negative perceived meaning associated to its use, which he has to overcome (e.g. “I don’t feel free [...], I feel a little disabled”).

###### *Forgetting*

For half of the patients, forgetting was perceived as rare and occurred only in special circumstances (particularly in case of disorganization or when patients were out of home). Few patients said that they never forget their medication and one patient made the distinction between voluntary missed doses (because of pill fatigue, medication burden) and involuntary mistakes (forgotten doses).

### Knowledge and perceived medication necessity

#### *Patient knowledge about their medications*

Levels of patients' knowledge were quite heterogeneous. Some patients knew all the names and indications of their medications. Some patients had a partial knowledge as they mentioned only some medications. Some patients had difficulties evoking the names and indications of all their medications.

#### *Perceived medication necessity*

Many patients were aware of the importance of taking their treatment correctly. For few patients, this issue represented the tension between life and death, for example, they perceived the dramatic impact of medication nonadherence on the function of important organs such as the heart or lungs. Interestingly, during the interview, few patients spontaneously projected themselves into a virtual situation of nonadherence in order to explicit the perceived risks of such an hypothetical behavior. Few patients ranked the medications in order of importance (the immunosuppressive medications or the antihypertensive medications were classified as the most important) but other few patients emphasized that all medications were important.

### Medication drawbacks

The most quoted medication drawbacks were pill burden and side effects. Half of the patients spoke about pill burden. Another half of the patients described side effects associated with their medications. Patients talked about present or past unpleasant symptoms, which affected negatively their daily life (e.g. they contributed to increase patient's level of stress). They also feared potential future side effects (e.g. "a kind of poisoning").

### Patient and medical environments

Half of the patients trusted their physicians, because they prescribe medications to improve patients' health while ensuring their security; their medical knowledge and education background were praised (e.g. "I want to believe"). Physicians were clearly the chosen healthcare provider to discuss problems associated with medications.

Few patients took an active role in their health decisions. They described the process of shared decision making, with an active and essential contribution of both the patient and the physician. In other situations, the patients preferred not to talk to their physician; they took unilateral decisions about their treatment (e.g. decreasing or increasing the dosage) while informing their physician purposely in a second time. A patient preferred not to express some personal health

and medication beliefs because he was afraid of the physician's reactions and comments. Few patients also expressed dissatisfaction with healthcare professionals' lack of time.

Few patients who had experienced a migration (provisionally admitted foreign nationals or asylum seekers) spoke spontaneously about this theme. The patients described their difficult health situation in their country of origin, where medications were of low quality and the prescriptions were not appropriate. These patients migrated for health-related reasons despite the migration-related difficulties. Finally, they spoke about the quality of care in Switzerland and reported on their satisfaction.

#### 5.5.4.2 Speech differences according to the migration status

Provisionally admitted foreign nationals and asylum seekers more often spoke about a feeling of gratitude and even love towards physicians and health professionals. Swiss patients reported more that they discussed with physicians if they encountered problems with medications. Moreover, Swiss patients seem to have a better knowledge of their treatment; they were very familiar with the names and the indications of the medications. Finally, Swiss patients talked about side effects twice as much as resident/foreign nationals and provisionally admitted foreign nationals/asylum seekers. They were also more likely to express their fears of side effects.

**Table 5.9 : Themes and subthemes with illustrative quotes**

Themes and Subthemes	Illustrative Quotes
Theme 1: Treatment management	
Routine	<p><i>D18: " [Taking medications] when I wake up in the morning has become an habit. I wake up in the morning, I eat breakfast and I immediately take my medications. [...] Like when I was a smoker, I finished eating and I smoked a cigarette". (Man, North Africa, Swiss nationality, 20 years in dialysis)</i></p> <p><i>D15: "At first I have to measure the blood sugar [...] And then I do the injection for the sugar and after that I have to eat and after I take the medication". (Woman, Southeast Europe, F/N permit, ~10 years in dialysis)</i></p>
Storage and organization systems	<p><i>D44: "The box is on a piece of furniture so I see them [the medications] all the time in front of me. I don't forget them. Before they were in the pharmacy box in the bathroom [...] but now I put them on a piece of furniture in the living room [...] so I see them all the time [...] they are all open access, easy access". (Man, Southern Europe, B/C permit, ~5 years in dialysis)</i></p> <p><i>D86: "Because I am hyper-organized with my weekly box [...] Every Sunday, I fill in all my little boxes [...] and then every morning I take the box of the corresponding day, which I put [...] where I eat [...] Every Sunday morning, it is my little mission". (Woman, Swiss, ~3 years in dialysis)</i></p> <p><i>D73: "I like the weekly box, it suits me [...] at least I see when I don't take the medication, I see immediately [...] this are the positive aspects, there</i></p>

Themes and Subthemes	Illustrative Quotes
	<p><i>are also negative ones [...] no choice, I don't feel free [...] I feel a little disabled". (Man, Southern Europe, B/C permit, ~1 year in dialysis)</i></p>
<p>Forgetting  (mentioned spontaneously by patients)</p>	<p><i>D32: "I usually make mistakes when my days are completely disorganized. [...] When they ask me to come to the hospital at 9 a.m. this implies that I have to get up at 7 a.m. which I'm not used to. [...] [Forgetting] is never voluntary". (Man, Swiss, 1 year in dialysis)</i></p> <p><i>D73: "I sometimes do forget [involuntary], other times I don't wish [to take my medication] [...] sometimes I get tired of taking all these medications [...]". (Man, Southern Europe, B/C permit, ~1 year in dialysis)</i></p>
<p>Theme 2: Knowledge and perceived medication necessity</p>	
<p>Knowledge of the medications' names and their indications</p>	<p><i>D18 (excellent knowledge): "I take carvedilol* it is for my blood pressure. I take acetylsalicylic acid*. I take sevelamer*. I also take a medication for [...] cholesterol [...] Statins. I think. Atorvastatin* or something like that". (Man, North Africa, Swiss nationality, 20 years in dialysis)</i></p> <p><i>D85 (He mentioned only some medications): "I have medications to control the phosphate [...] and potassium [...] I have sodium bicarbonate". (Man, Swiss, ~2 years in dialysis)</i></p> <p><i>D73 (lack of knowledge): "I don't remember the name now but I know [...] and I take a yellow stuff that I don't know for what it is [...] There are surely others but I don't remember [...] I am not very sure what it is used for [...] they have already explained me but there are so many tablets and I forgot". (Man, Southern Europe, B/C permit, ~1 year in dialysis)</i></p>
<p>Perceived medication necessity</p>	<p><i>D20: "I should not forget them, because otherwise it damages the graft so I prefer to take them [medications] correctly [...] it makes life possible". (Man, Swiss, 1 year in dialysis)</i></p> <p><i>D59: "Where would we be without these medications [...] I mean, every day there is an hour when I have to take my medications and this is the sine qua non condition to get better it's very clear". (Man, Western Asia, F/N permit, ~3.5 years in dialysis)</i></p>
<p>Theme 3: Medication drawbacks</p>	
<p>Pill burden</p>	<p><i>D30: "The first time there was a lot of medications, it was too much, I thought – my God what they found for me – [...] I was scared, it was very difficult [...] but now that the treatment is getting better, I feel good [...] I am in a good mood, my health condition is good [...] If I don't take them [the medications] regularly and correctly, I maybe could not have all these opportunities". (Woman, East Africa, F/N permit, ~3 years in dialysis)</i></p>
<p>Side effects</p>	<p><i>D18: "I see that with time the stomach for example starts to become a little sensitive with that [the medication]. And I'm more stressed because of the medication" (Man, North Africa, Swiss nationality, 20 years in dialysis)</i></p> <p><i>D39: "The potassium causes constipation, after that it poses other problems, so it is better to be slightly above the norm [clinical value] when it is not very, very, very serious, if not, I have problems [side effects] every time" (Man, Swiss, ~38 years in dialysis)</i></p>

Themes and Subthemes	Illustrative Quotes
Concerns but trust in the physicians	<p><i>D51: "I don't know, I sometimes think [...] there is a contraindication [...] I don't know, I don't know but I think the doctor he does, he knows better [...] if there is a problem he can tell me" (Man, Southeast Europe, F/N permit, 2.5 years in dialysis)</i></p> <p><i>D86: "All these drugs that I take, it's possible that one day they will generate something else [...] a kind of poisoning [...] but I want to believe that physicians know exactly what I'm taking, and they know if it's exaggerated or not, or if it's better to stop [...] I trust them [...] because if we don't trust them, well it is useless to visit a physician". (Woman, Swiss, ~3 years in dialysis)</i></p>
Theme 4: Patient and medical environments  (mentioned spontaneously by patients)	
Trust in the physicians	<p><i>D51: "According to what the doctor prescribed to me I thought [I trusted] all the time [...] I trust the doctors, I know that all this is for me to be in good health" (Man, Southeast Europe, F/N permit, 2.5 years in dialysis)</i></p> <p><i>D35: "I'm not particularly curious, if you give me that [the medication] it's for my well-being [...], if the doctor told me to do so, I do that [...] I always said that the doctors studied for it" (Man, Swiss, ~3 years in dialysis)</i></p>
Shared decision making	<p><i>D75: "For amlodipine, I negotiated this regimen because before they [the physicians] told me to take every day and I thought it was a bit ridiculous to take in the morning when I was already hypotensive so I discussed with the physician and we found this solution". (Woman, Western Europe, B/C permit, ~2 years in dialysis)</i></p>
Migration background	<p><i>D51: "The physicians also told me – go elsewhere for your health because you are at risk – that's why I came here [to Switzerland] [...] I was alone here and I didn't know a word in French, it was a very difficult situation [...] [Now] I'm very happy about my health, about what the physicians did, the nurses, all". (Man, Southeast Europe, F/N permit, 2.5 years in dialysis)</i></p> <p><i>D59: "I didn't know where exactly I was going, what was the way the patient were managed [in Switzerland], but when I was in Armenia, I almost lost my life twice [...] for me it was that [to migrate] or nothing, it was a risk that I was willing to take, I did it". (Man, Western Asia, F/N permit, ~3.5 years in dialysis)</i></p>

\* The patient mentioned the brand names of the medications. The brand names have been replaced by the International Nonproprietary Names (INN)

### 5.5.5 Discussion

The present study provided the opportunity to explore deeply the medication management, the knowledge and the perceptions of polypharmacy patients in the chronic dialysis unit of the Lausanne University Hospital in Switzerland. For these patients, medication intake had become an habit, treatment forgetfulness was rare and occurred in particular situations. Perceived necessity of treatment was high although treatment knowledge was heterogeneous. Patients spoke about medication drawbacks such as pill burden and side effects. Although

they trusted their physicians, they sometimes took unilateral decisions regarding their treatment. Swiss patients seem to be more involved in shared decision-making. They seem to have a better knowledge and they talked about side effects twice as much as provisionally admitted foreign nationals/asylum seekers. Provisionally admitted foreign nationals/asylum seekers spoke more often about gratitude.

Our results regarding treatment management are similar to those found in the literature; most patients associate medication taking with rituals, such as mealtimes, bedtime, or prayer (191). Patients may forget to take their medications, particularly when they are busy, away from home or have disrupted routines (92). Healthcare professionals have an important role in educating patients about these particular disruptive situations in order to anticipate, prevent and solve problems.

Main difficulties quoted by patients about their medications were pill burden and side effects. Pill burden in chronic dialysis patients is considered to be the highest of all chronic diseases (e.g. 11 oral medications per patient on average in our study) (84, 85, 92). Interestingly, Swiss patients spoke twice as much about side effects compared to resident/settled foreign nationals and provisionally admitted foreign nationals/asylum seekers. Our results may suggest that there are various perceptions of side effects with Swiss patients being more sensitive to this topic and vulnerable to its perceived risk than other patients. More research on this topic is needed as literature is scarce but such results are important to guide healthcare professionals.

Despite the fact that patients in our study perceived their treatment as necessary, some of them ranked medications in order of importance. This result was coherent with other findings; patients often ranked medications and their adherence was lower for medications that did not produce visible effects or for medications prescribed for less serious diseases (184, 185). Hence, it is recommended to discuss with polypharmacy patients the importance they attribute to each single treatment they have to take (92). Projecting oneself into a virtual situation of nonadherence, as some patients did spontaneously during our interviews (“what would happen if I do not take the medications?”), could be used as a communication and motivational technique to evaluate how patients perceive treatment necessity (192). Hence, it is determinant to provide tailored education according to patients’ evolving needs. Patients’ health literacy has to be evaluated to find the best way to convey health messages (193, 194). Moreover, healthcare professionals have to acquire transcultural clinical skills to improve migrant patients’ quality of care (195).

Despite a relationship of trust, some patients made decisions about their treatment on their own and they spoke to their physicians about them only in a second time. Such patients seem to need a defined level of autonomy for experimenting and reporting personal experiences. In

that respect, motivational interviewing, designed to empower patients to self-manage their care, could help strengthen the dialogue and the mutual trust between patients and healthcare professionals (192). According to a systematic review, patients need a high level of self-efficacy and internal health control beliefs to build up an optimal medication adherence but, in the same time, patients must also share the control with the physicians (External Doctor Health Locus of Control) (196). This approach is called “joint empowerment”. More studies are needed to understand how this control is shared between patients and health professionals (physicians, pharmacists, nurses) (196).

This study has some limitations. Firstly, we cannot exclude that the patients with the most difficulties in medication self-management refused to participate in this study. To control this limitation as much as possible, a special attention was devoted to create a climate of security during the inclusion process. Secondly, some patients already knew the interviewer (JC) as a pharmacist and this could have potentially influenced the content of their interview, however JC clarified her role as a researcher before the inclusion process. Moreover, no difference in the themes was identified between patients knowing and not knowing the interviewer. Thirdly, the presence of the interpreters could be considered as a limitation but at the same time as a strength of the study as they made it possible to interview allophone patients and collect their perspectives. Allophone patients are numerous in the European healthcare systems but they are often excluded from studies because of the language barrier. Fourthly, the medication adherence components (initiation, implementation and persistence) have not been distinguished during the interviews. Lastly, a single 1-hour interview might not be sufficient to allow participants to unfold their deepest beliefs without restraint. In the future, it would be interesting to repeat the interview on defined intervals to enrich the content analysis.

To our knowledge, the DIANA study is the first study that addressed medication adherence of dialyzed patients in Switzerland, taking into account patients' migration status. Healthcare professionals are in a core position firstly to assess the patients' treatment knowledge and treatment perceived necessity. Secondly, they can provide education and help patients to find strategies to decrease the incidence of drug omissions or forgetfulness, to alleviate concerns, side effects and pill burden. In the future, it would be of interest to further investigate the concepts of joint empowerment and transcultural clinical skills in the field of medication adherence.

### **Conflict of interests**

None.

### Appendix 5.5 : Population qualitative sampling guided by patient characteristics.

The dark gray boxes correspond to the patients who participated in the qualitative study. Swiss = Swiss nationality; Other = B/C permit or F/N permit

Hemodialysis		Time spent in dialysis [years]														
		0-2			2-5			5-10			>10					
Age	18-30	Man	Transplant list YES	Swiss	Man	Transplant list YES	Swiss	Man	Transplant list YES	Swiss	Man	Transplant list YES	Swiss			
			Other	Other		Other	Other									
		Transplant list NO	Swiss	Man	Transplant list NO	Swiss	Man	Transplant list NO	Swiss	Man	Transplant list NO	Swiss	Man	Transplant list NO	Swiss	
			Other		Other	Other		Other								
		Woman	Transplant list YES	Swiss	Man	Transplant list YES	Swiss	Man	Transplant list YES	Swiss	Man	Transplant list YES	Swiss	Man	Transplant list YES	Swiss
			Other	Other		Other	Other									
	Transplant list NO	Swiss	Man	Transplant list NO	Swiss	Man	Transplant list NO	Swiss	Man	Transplant list NO	Swiss	Man	Transplant list NO	Swiss		
		Other		Other	Other		Other									
	30-50	Man	Transplant list YES	Swiss	Man	Transplant list YES	F/N permit (2 pts)	Man	Transplant list YES	F/N permit	Man	Transplant list YES	Swiss			
			Other	Other		Other	Other									
		Transplant list NO	Swiss	Man	Transplant list NO	Swiss	Man	Transplant list NO	Swiss	Man	Transplant list NO	Swiss	Man	Transplant list NO	Swiss	
			Other		Other	Other		Other								
		Woman	Transplant list YES	Swiss	Woman	Transplant list YES	Swiss	Woman	Transplant list YES	Swiss	Woman	Transplant list YES	Swiss	Woman	Transplant list YES	Swiss
			Other	Other		Other	Other									
	Transplant list NO	Swiss	Woman	Transplant list NO	Swiss	Woman	Transplant list NO	F/N permit	Woman	Transplant list NO	F/N permit	Woman	Transplant list NO	Swiss		
		Other		Other	Other		Other									
	50-70	Man	Transplant list YES	Swiss	Man	Transplant list YES	Swiss	Man	Transplant list YES	Swiss	Man	Transplant list YES	Swiss			
			Other	Other		Other	Other									
		Transplant list NO	Swiss	Man	Transplant list NO	Swiss	Man	Transplant list NO	Swiss	Man	Transplant list NO	Swiss	Man	Transplant list NO	Swiss	
			B/C permit		Other	Other		B/C permit	Other							
		Woman	Transplant list YES	Swiss	Woman	Transplant list YES	Swiss	Woman	Transplant list YES	Swiss	Woman	Transplant list YES	Swiss	Woman	Transplant list YES	Swiss
			Other	B/C permit		Other	Other									
	Transplant list NO	Swiss	Woman	Transplant list NO	Swiss	Woman	Transplant list NO	Swiss	Woman	Transplant list NO	Swiss	Woman	Transplant list NO	Swiss		
		Other		Other	Other		F/N permit	Other								
>70	Man	Transplant list YES	Swiss	Man	Transplant list YES	Swiss	Man	Transplant list YES	Swiss	Man	Transplant list YES	Swiss				
		Other	Other		Other	Other										
	Transplant list NO	Swiss	Man	Transplant list NO	Swiss	Man	Transplant list NO	Swiss	Man	Transplant list NO	Swiss	Man	Transplant list NO	Swiss		
		Other		Other	Other		Other									
	Woman	Transplant list YES	Swiss	Woman	Transplant list YES	Swiss	Woman	Transplant list YES	Swiss	Woman	Transplant list YES	Swiss	Woman	Transplant list YES	Swiss	
		Other	Other		Other	Other										
Transplant list NO	Swiss	Woman	Transplant list NO	Swiss	Woman	Transplant list NO	Swiss	Woman	Transplant list NO	Swiss	Woman	Transplant list NO	Swiss			
	Other		Other	Other		Other										

Peritoneal dialysis		Time spent in dialysis													
		0-2				2-5				5-10				>10	
Age	18-30	Man	Transplant list YES	Swiss	Man	Transplant list YES	Swiss	Man	Transplant list YES	Swiss	Man	Transplant list YES	Swiss		
			Other	Other		Other	Other								
		Man	Transplant list NO	Swiss	Man	Transplant list NO	Swiss	Man	Transplant list NO	Swiss	Man	Transplant list NO	Swiss		
			Other	Other		Other	Other								
		Woman	Transplant list YES	Swiss	Man	Transplant list YES	Swiss	Man	Transplant list YES	Swiss	Man	Transplant list YES	Swiss		
			Other	Other		Other	Other								
	Woman	Transplant list NO	Swiss	Man	Transplant list NO	Swiss	Man	Transplant list NO	Swiss	Man	Transplant list NO	Swiss			
		Other	Other		Other	Other									
	30-50	Man	Transplant list YES	Swiss	Man	Transplant list YES	Swiss	Man	Transplant list YES	Swiss	Man	Transplant list YES	Swiss		
			Other	Other		Other	Other								
		Man	Transplant list NO	Swiss	Man	Transplant list NO	Swiss	Man	Transplant list NO	Swiss	Man	Transplant list NO	Swiss		
			Other	Other		Other	Other								
		Woman	Transplant list YES	Swiss	Woman	Transplant list YES	Swiss	Woman	Transplant list YES	Swiss	Woman	Transplant list YES	Swiss		
			Other	Other		Other	Other								
	Woman	Transplant list NO	Swiss	Woman	Transplant list NO	Swiss	Woman	Transplant list NO	Swiss	Woman	Transplant list NO	Swiss			
		Other	Other		Other	Other									
	50-70	Man	Transplant list YES	Swiss	Man	Transplant list YES	Swiss	Man	Transplant list YES	Swiss	Man	Transplant list YES	Swiss		
			Other	Other		Other	Other								
		Man	Transplant list NO	Swiss	Man	Transplant list NO	Swiss	Man	Transplant list NO	Swiss	Man	Transplant list NO	Swiss		
			Other	Other		Other	Other								
		Woman	Transplant list YES	Swiss	Woman	Transplant list YES	Swiss	Woman	Transplant list YES	Swiss	Woman	Transplant list YES	Swiss		
			Other	Other		Other	Other								
	Woman	Transplant list NO	Swiss	Woman	Transplant list NO	Swiss	Woman	Transplant list NO	Swiss	Woman	Transplant list NO	Swiss			
		Other	Other		Other	Other									
>70	Man	Transplant list YES	Swiss	Man	Transplant list YES	Swiss	Man	Transplant list YES	Swiss	Man	Transplant list YES	Swiss			
		Other	Other		Other	Other									
	Man	Transplant list NO	Swiss	Man	Transplant list NO	Swiss	Man	Transplant list NO	Swiss	Man	Transplant list NO	Swiss			
		Other	Other		Other	Other									
	Woman	Transplant list YES	Swiss	Woman	Transplant list YES	Swiss	Woman	Transplant list YES	Swiss	Woman	Transplant list YES	Swiss			
		Other	Other		Other	Other									
Woman	Transplant list NO	Swiss	Woman	Transplant list NO	Swiss	Woman	Transplant list NO	Swiss	Woman	Transplant list NO	Swiss				
	Other	Other		Other	Other										

“Permit B = resident foreign nationals, persons who live in Switzerland. The permit is valid for five years. Permit C= settled foreign nationals, persons who have been granted a settlement permit after five to ten years of residence in Switzerland. The right to settle in Switzerland is not subject to any time restrictions or conditions. Permit F= provisionally admitted foreign nationals who have been ordered to return from Switzerland to their native countries but in whose cases the enforcement of this order has proved inadmissible, unreasonable or impossible Permit N = asylum-seekers, persons who have applied for asylum in Switzerland and whose application is being processed”.

(From: <https://www.sem.admin.ch/sem/en/home/themen/aufenthalt.html>)

### Appendix 5.6 : DIANA semi-structured interview guide

The categories were developed based on the World Health Organization (WHO) model, the social-cognitive theory and particularly the Information-Motivation-Behavioral skills model (IMB Model). The original version was in French.

Aim	Questions	Memos
Welcome	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Good morning/afternoon Mr./Ms.; as notified in the information sheet, we will complete the study today with a qualitative interview of about <b>30 minutes</b>. The data will be <b>anonymized</b> and the audiotaped interviews will be destroyed after transcription.</li> </ul>	
Explore the <b>knowledge</b> of the medications and the disease	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Which medication(s) do you currently take?</b></li> <li>• <b>Since when do you take them?</b></li> <li>• <b>What do you know about your medications?</b></li> <li>• <i>How do you judge your knowledge of your treatment and your health?</i></li> </ul>	
Explore the <b>daily management</b> of the treatment	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>How do you organize the daily medication taking?</b></li> <li>• If the patient talk about a weekly box, ask how he came to this solution.</li> <li>• Which differences do you see, since you started to use the weekly box?</li> <li>• If he/she talk about forgetting, ask how he/she handles these forgettings</li> </ul>	
Explore the <b>facilitators</b> and <b>barriers</b> of medications taking	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>What do you expect from your medications?</b></li> <li>• What are the <b>positive aspects</b> of taking medications?</li> <li>• What makes you take your treatment daily?</li> <li>• What are the <b>negative aspects</b> of taking medications?</li> </ul>	

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Have you encountered moments of doubt about your treatment?</li> <li>• Do you see other things? Do you see other elements that would be positive or negative?</li> </ul>	
Explore the <b>need for information</b> about the treatment	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>What would you need? (different needs)</b></li> <li>• <b>What information would you have liked to receive in addition?</b></li> <li>• <b>What would you have changed in your care?</b></li> </ul>	
Explore the <b>support</b> for treatment	<p><b><u>If the patient speaks of support</u></b></p> <p>You mentioned this person who had a significant role in the treatment management. Would you agree to tell me a little more about it?</p>	
Explore the <b>medication adherence</b>	<p><b><u>If the patient mentions forgettings</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• You mentioned forgetting..I suggest we talk about it for a while.</li> <li>• If I understand correctly, you sometimes forget or cannot take your medication..Is this correct?</li> <li>• In which circumstances does it happen to you?</li> </ul>	
Explore the <b>motivation</b> associated with medications taking	<p><b><u>If the patient talks about motivation</u></b></p> <p>Can you describe you perceptions about the medications and the medications intake? <i>(And what about your mood...? (eventually use a motivation scale 1-10))</i></p>	
Explore the <b>perceptions</b> about the medications	<ul style="list-style-type: none"> <li>• How would you define the relations you have with your medications?</li> <li>• (How do you represent your medications?)</li> <li>• (How would you define your treatment?)</li> </ul>	



## 5.6 Étude PANDIA IRIS – patients diabétiques et insuffisants rénaux : un programme interdisciplinaire de soutien à l'adhésion thérapeutique<sup>32</sup>

Ce sous-chapitre est inspiré du rapport intermédiaire, écrit en octobre 2018, pour le fonds de qualité et de recherche RBP IV/1 (rémunération basée sur les prestations, convention entre curafutura<sup>33</sup>, pharmaSuisse<sup>34</sup> et santésuisse<sup>35</sup>). Ce fonds, qui finance l'étude PANDIA IRIS, est utilisé pour « financer des projets visant à améliorer la prise en charge des patient·e·s, ainsi que la qualité, la sécurité et l'économicité des traitements médicamenteux. Il est également destiné à financer des études et des projets de recherche qui poursuivent les mêmes objectifs » (197).

Ce sous-chapitre présente spécifiquement les résultats relatifs au recrutement. Il détaille et il discute les méthodes de recrutement, et les mesures mises en place pour le renforcer. Il se termine avec la présentation des stratégies et des initiatives en lien avec le recrutement repérées dans la littérature.

### 5.6.1 Résultats relatifs au recrutement de l'étude PANDIA IRIS

Le recrutement des patient·e·s pour l'étude PANDIA IRIS a débuté en avril 2016. Entre avril 2016 et août 2018, l'étude a été présentée à 80 patient·e·s. Vingt-sept patient·e·s ont accepté de participer à l'étude (34%), 48 patient·e·s ont refusé, 2 patient·e·s devaient nous informer de leur décision et 3 patient·e·s ont refusé pour le moment, mais n'excluent pas une participation ultérieure (cf. Figure 5.8).

Les raisons de refus étaient les suivantes (plusieurs raisons de refus possibles par patient·e) :

- Ne voulait pas utiliser le(s) pilulier(s) (n=11)
- Déjà plusieurs rendez-vous médicaux, pas envie d'en avoir d'autres (n=9)
- Trop de déplacements / déplacements difficiles (n=8)
- Bonne organisation, pas besoin du soutien (n=6)
- Ne voulait pas participer à une étude (n=6)
- Pas intéressé·e (n=5)

---

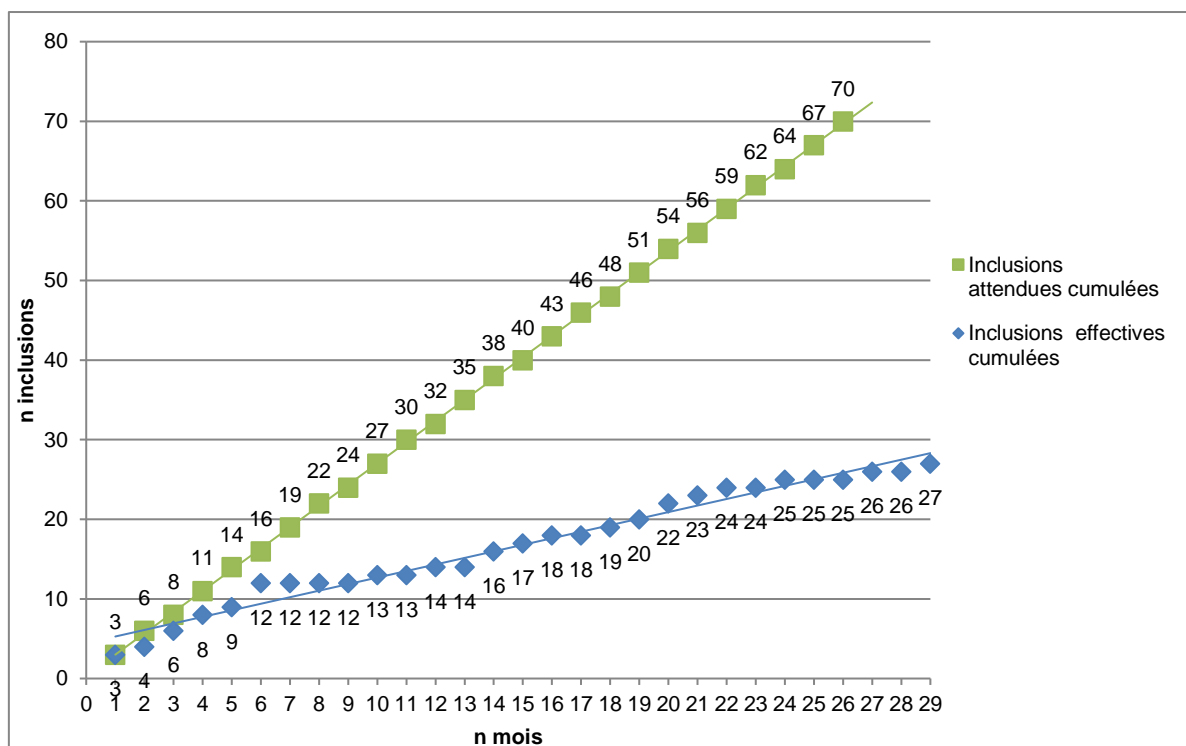
<sup>32</sup> Le titre original de l'étude n'a pas été modifié (absence de langage épïcène)

<sup>33</sup> Association fondée par les assureurs CSS, Helsana, Sanitas et CPT

<sup>34</sup> Société suisse des pharmaciens·ne·s

<sup>35</sup> Principale organisation de la branche de l'assurance-maladie sociale

- Pas le temps/pas envie de se rendre aux visites prévues pour l'étude (n=3)
- Pas le temps (n=3)
- Étude trop compliquée (n=2)
- Refuse sans donner des raisons (n=2)
- Patient·e à l'assurance invalidité, suivi·e par une assistante sociale. Trop compliqué de changer de pharmacie pour la durée de l'étude (n=1)
- Pas intéressé·e, aimerait être dédommagé·e (n=1)
- Pas convaincu·e par le système (n=1)
- Ne voyait pas l'utilité du programme (n=1)
- Ne voulait pas changer ses habitudes (n=1)
- Déprimé·e et pas motivé·e à participer à une étude (n=1)
- Situation médicale très complexe (beaucoup d'hospitalisations) (n=1)
- Autre (n=4)



**Figure 5.8 : Avancement des inclusions**  
 (Mois 1 = avril 2016 ; mois 29 = août 2018)

Parmi les 27 patient·e-s inclus·es, 16 patient·e-s ont été inclus·es en collaboration avec le Service d'Endocrinologie, Diabétologie et Métabolisme (CHUV), 10 en collaboration avec le Service de Néphrologie et Consultation d'Hypertension (CHUV) et 1 en collaboration avec le Centre de Médecine Générale (Unisanté).

### 5.6.1.1 Randomisation des patient·e·s inclus·es et leurs caractéristiques

Les 27 patient·e·s ayant accepté de participer à l'étude PANDIA IRIS ont été randomisé·e·s dans l'un des deux bras d'étude : 15 patient·e·s ont été inclus·es dans le groupe A (12 mois d'entretiens avec les pharmacienn·e·s) et 12 patient·e·s ont été inclus·es dans le groupe B (6 mois d'entretiens). En août 2018, douze patient·e·s étaient encore dans l'étude (3 patient·e·s dans la phase intervention et 9 patient·e·s dans la phase post-intervention) et quatre patient·e·s avaient terminé les 24 mois de suivi (durée totale de l'étude) (cf. Figure 5.9).

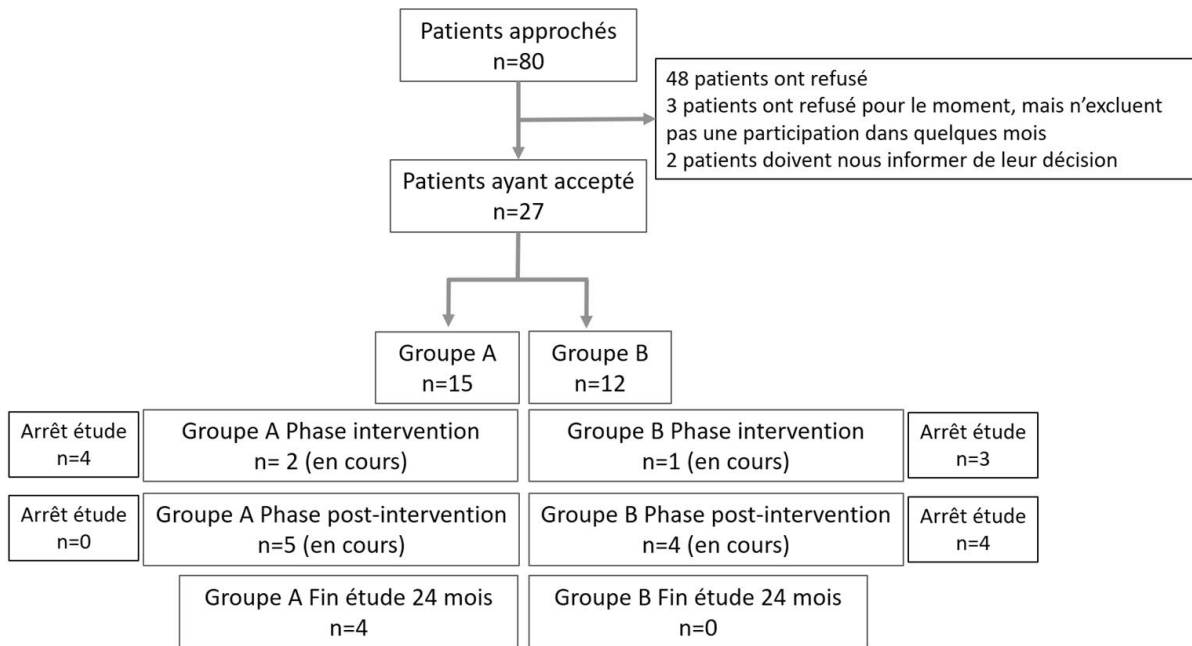


Figure 5.9 : Flow-chart des inclusions

Le Tableau 5.10 résume les caractéristiques sociodémographiques, cliniques et d'étude des 27 patient·e·s inclus·es au 31.08.2018. Deux patient·e·s étaient allophones et étaient accompagné·e·s par un·e interprète lors des entretiens.

**Tableau 5.10 : Caractéristiques sociodémographiques, cliniques et d'étude des 27 patient·e·s inclus·es dans l'étude PANDIA IRIS au 31.08.2018**

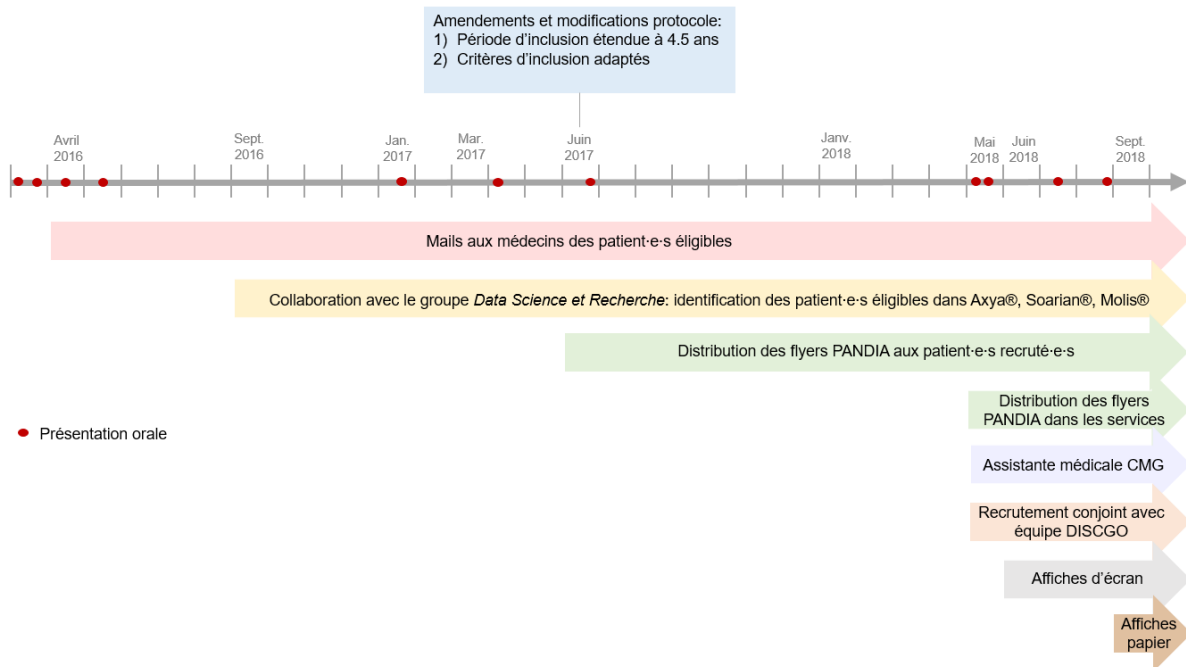
Caractéristiques sociodémographiques	
Hommes, n (%)	23 (85%)
Age, moyenne (SD)	65 ans (12)
Caractéristiques cliniques	
Années écoulées depuis le diagnostic au moment de l'inclusion, médiane (1 <sup>er</sup> -3 <sup>ème</sup> quartile)	11 (9-18)
Nombre des médicaments chroniques à l'inclusion, moyenne (SD)	7 (2)
Nombre des médicaments monitorés à l'inclusion, moyenne (SD)	4 (1)
Classes des médicaments monitorés à l'inclusion	
<i>Antihypertenseurs, n (%)</i>	47 (47%)
<i>Antidiabétiques, n (%)</i>	26 (26%)
<i>Statines et autres hypolipémiants, n (%)</i>	22 (22%)
<i>Acide acétylsalicylique, n (%)</i>	4 (4%)
<i>Autres médicaments, n (%)</i>	1 (1%)
Caractéristiques d'étude	
Jours passés dans l'étude, médiane (1 <sup>er</sup> -3 <sup>ème</sup> quartiles)	369 (93-710)

Onze patient·e·s ont arrêté prématurément l'étude. Ces dernier·ère·s ont été suivi·e·s durant une médiane [1<sup>er</sup>-3<sup>ème</sup> quartiles] de : 163 jours [43-277]. Les raisons de l'arrêt étaient les suivantes :

- Greffe d'un rein. Trop compliqué pour lui. Il préférerait aller dans sa pharmacie habituelle, qui était plus proche de chez lui.
- Pas pratique d'utiliser les piluliers électroniques : « je risque de faire tomber les comprimés ». Préférerait utiliser les boîtes classiques des médicaments (il n'appréciait pas ne pas voir les boîtes en carton).
- Départ définitif hors de Suisse. Patient·e hospitalisé·e avec de nombreux changements de traitement. L'utilisation des piluliers était trop compliquée.
- Utiliser les piluliers et son semainier était trop compliqué pour le-la patient·e.
- Gérer semainier et piluliers était trop compliqué pour lui. Plusieurs déplacements, interprète pas toujours présente.
- Les rendez-vous et les piluliers ne convenaient pas. Trop compliqué.
- Difficulté de gestion des piluliers en parallèle du semainier du Centre Médico-Social (CMS). Difficultés à se déplacer.
- Reconnait les dialyses, trop de rendez-vous.
- Contrainte des rendez-vous (beaucoup dans l'ensemble). N'aimait pas recevoir les factures de l'OFAC (Service de facturation de la coopérative professionnelle des pharmaciens·ne·s suisses).
- Problèmes de factures et franchise/quote-part chez l'assurance.

## 5.6.2 Méthodes de recrutement et mesures mises en place pour renforcer le recrutement

Le rythme d'inclusion dans l'étude PANDIA IRIS est plus lent que prévu. Des mesures ont été donc mises en place pour renforcer le recrutement (Figure 5.10)



**Figure 5.10 : Mesures mises en place pour renforcer le recrutement dans le cadre de l'étude PANDIA IRIS**  
CMG = centre de médecine générale (Unisanté), DISCGO = Diabetes and Smoking Cessation : a Gender Oriented Study

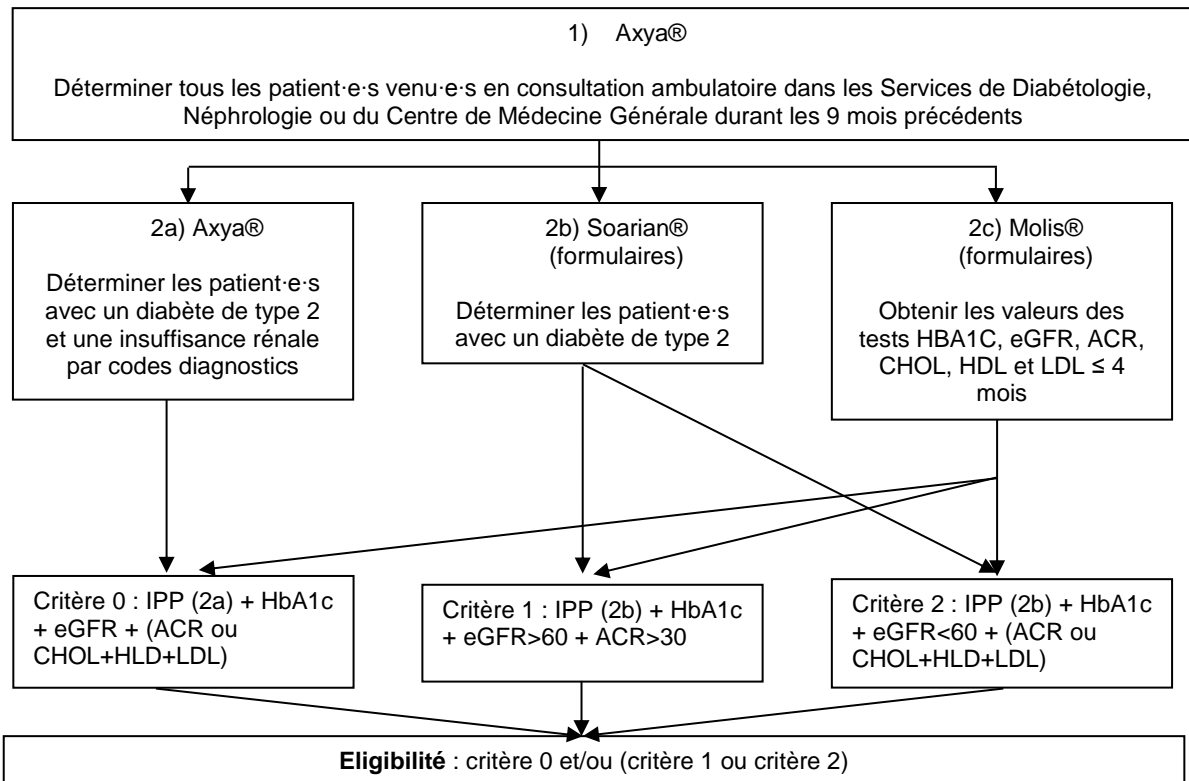
### **Envoi des mails aux médecins des patient-e-s éligibles**

Au début du recrutement (avril 2016), le recrutement pour l'étude PANDIA IRIS était uniquement un recrutement actif : la pharmacienne doctorante contactait les médecins des patient-e-s éligibles (identifié-e-s en collaboration avec le Service de Diabétologie et de Néphrologie) et leur demandait de pouvoir présenter l'étude aux patient-e-s lors de la consultation médicale suivante. A l'heure actuelle les médecins sont encore contacté-e-s par mails mais d'autres stratégies de recrutement ont été mises en place. Elles sont décrites ci-dessous.

### **Collaboration avec le groupe Data Science et Recherche**

L'équipe de l'étude collabore avec le groupe *Data Science et Recherche* du CHUV, en particulier avec Pierre Chodanowski, responsable *Quality Data Management*. Le groupe *Data Science et Recherche* réalise des extractions tous les 3 mois de la base de données clinique du CHUV (Soarian®), de sa base administrative (Axya®) et du système de gestion

informatique de laboratoire (Molis®) pour identifier les patient·e-s potentiellement éligibles pour l'étude PANDIA IRIS. La pharmacienne doctorante contacte ensuite les médecins de ces patient·e-s pour pouvoir leur présenter l'étude. La stratégie d'identification des patient·e-s est schématisée dans la Figure 5.11.



**Figure 5.11 : Stratégie d'identification des patient·e-s dans Axya®, Soarian® et Molis® pour l'étude PANDIA IRIS**

IPP = identifiant permanent patient·e, ACR = rapport albumine/créatinine, eGFR = filtration glomérulaire, CHOL = cholestérol, LDL = lipoprotéines de basse densité, HDL= lipoprotéines de haute densité

### **Amendements et modifications au protocole**

Le 19 juin 2017, des amendements et modifications au protocole ont été soumis à la commission cantonale (Vaud) d'éthique de la recherche sur l'être humain. Ces amendements et modifications concernaient : 1) la période d'inclusion qui a été étendue à 4.5 ans ; 2) les critères d'inclusion ont été adaptés afin d'augmenter la population des patient·e-s éligibles. Les patient·e-s doivent avoir eu un bilan complet de laboratoire (filtration glomérulaire & hémoglobine glyquée & albumine+créatinine OU cholestérol total+HDL+LDL) réalisé dans les 6 mois précédents l'inclusion et non dans les 3 mois selon le protocole initial. En effet, en menant l'étude, l'équipe constata que ce bilan complet de laboratoire était rarement effectué dans les 3 mois précédents.

### ***Flyers d'étude***

Lors du recrutement, une vidéo résumant l'étude est présentée aux patient·e·s. En juin 2017, un flyer de présentation format livret A5 (cf. Annexe 11) de l'étude PANDIA IRIS a été développé par l'équipe de recherche à partir de cette vidéo. Ce flyer était destiné aux patient·e·s lors du recrutement. A partir de mai 2018, le flyer a été distribué plus largement à titre de promotion de l'étude dans les Services concernés d'Unisanté et du CHUV (Pharmacie d'Unisanté, accueil Policlinique Médicale Universitaire (PMU), accueil urgences PMU-FLON, accueil du Service Dentaire du CHUV).

### ***Assistante médicale centre de médecine générale (Unisanté)***

Depuis mai 2018, la promotion du recrutement PANDIA IRIS est également soutenue par une assistante médicale dans le cadre du projet pilote « Intégration d'une assistante médicale au Centre de Médecine Générale » d'Unisanté. Cette assistante identifie les dossiers des patient·e·s éligibles pour renforcer un screening systématique. L'assistante médicale travaille dans un groupe de médecins parmi les quatre groupes que compte le Centre de Médecine Générale. Ce groupe est composé de 7 médecins assistant·e·s et 4 chef·fe·s de clinique. Le rôle de l'assistante médicale est une activité pilote dont l'efficacité sera monitorée.

### ***Affiches d'écran et affiches papier***

En mai-juin 2018, des affiches d'écran (cf. Annexe 12) ont été réalisées en collaboration avec le Service de Communication d'Unisanté. Depuis lors, l'information est visible sur les écrans de salles d'attente de la Policlinique Médicale Universitaire (PMU) et de l'hôtel des patient·e·s<sup>36</sup>.

Toujours en collaboration avec le Service de Communication d'Unisanté, des affiches papier ont été réalisées en septembre 2018 (cf. Annexe 13). Ces affiches sont présentes à chaque étage de la PMU et au CHUV.

### ***Recrutement conjoint avec l'équipe DISCGO (Diabetes and Smoking Cessation : a Gender Oriented Study) et présentations orales***

Depuis 2016, l'étude PANDIA IRIS a été présentée à plusieurs équipes médicales et équipes de soins. A partir du 2018, l'équipe de l'étude PANDIA IRIS et l'équipe de l'étude DISCGO (Diabetes and Smoking Cessation : a Gender Oriented Study) joignent leurs efforts pour recruter des patient·e·s diabétiques de type 2.

---

<sup>36</sup> 114 chambres positionnées sur le site hospitalier du CHUV. Les patient·e·s, les familles de patient·e·s et d'autres personnes externes (p. ex. touristes) peuvent dormir dans cet hôtel.

Les présentations avec un \* dans la liste suivante ont été faites avec l'équipe de recherche DISCGO. Plusieurs cycles de présentation ont eu lieu en raison des rotations des équipes médicales.

18.02.2016 : présentation à l'équipe de la Pharmacie d'Unisanté

03.03.2016 : présentation au Service de Néphrologie (CHUV)

24.03.2016 : présentation au Service d'Endocrinologie, Diabétologie et Métabolisme (CHUV)

18.04.2016 : présentation au Centre de Médecine Générale (Unisanté)

17.05.2016 : présentation au Service d'Hypertension (CHUV)

23.01.2017 : présentation au Centre de Médecine Générale (Unisanté)

06.04.2017 : présentation à l'équipe de la Pharmacie d'Unisanté

27.06.2017 : présentation au Service d'Hypertension (CHUV)

02.05.2018 : présentation aux médecins assistant-e-s du Centre de Médecine Générale (Unisanté)\*

17.05.2018 : présentation au Service d'Endocrinologie, Diabétologie et Métabolisme (CHUV)

17.07.2018 : présentation à l'Unité d'Antibiothérapie Parentérale Ambulatoire – APA (CHUV)\*

30.08.2018 : présentation à l'Unité de Soins Ambulatoires (Unisanté)\*

### **5.6.3 Discussion**

Malgré l'organisation mise en place, l'inclusion des patient-e-s dans l'étude PANDIA IRIS demeure lente, ce qui est souvent rencontré en recherche clinique prospective. La raison la plus fréquente qui amène à l'arrêt d'un essai randomisé contrôlé est le recrutement insuffisant des patient-e-s (198). Moins de la moitié des études atteignent leur objectif de recrutement (199).

En 2016, Briel *et coll.* (200) ont réalisé une revue systématique de la littérature afin d'identifier les raisons associées à un échec de recrutement dans les études randomisées contrôlées arrêtées prématurément. Sur les 127 études randomisées contrôlées incluses, 28 raisons d'échec de recrutement ont été identifiées. Les plus fréquentes étaient : surestimer la prévalence des patient-e-s éligibles (n=71, dans la plupart des cas les critères d'éligibilité étaient trop restrictifs), les opinions biaisées des recruteur-euse-s sur l'efficacité des interventions (p. ex. craintes des recruteur-euse-s quant aux inconvénients pour les patient-e-s, n=34), les opinions biaisées des patient-e-s sur l'efficacité des interventions (p. ex. craintes quant à la randomisation dans une intervention non désirée, n=33), nouvelles évidences générées par d'autres études (n=28), un lourd fardeau pour les patient-e-s (p. ex. visites

nombreuses, procédure invasive, questionnaires, coûts, n=20) et un lourd fardeau pour les recruteur·euse·s (charge administrative, contraintes de temps, n=14) (200).

La loi de Lasagna (Lasagna's law) ou « effet entonnoir » lié au recrutement (Funnel effect) fait référence à la tendance des chercheur·euse·s à surestimer le bassin des patient·e·s répondant aux critères d'inclusion (201). Louis Lasagna a publié, en 1979, un article intitulé « Problems in publication of clinical trial methodology ». Dans l'article, il expliquait qu'en partant de 8'027 patient·e·s présent·e·s dans le service au moment de l'étude, il avait pu inclure et avoir des résultats pour 100 patient·e·s (202). L'image de l'entonnoir représente bien le rétrécissement progressif de la population des patient·e·s éligibles avant le début d'un essai clinique.

Une revue Cochrane publiée en 2018 a quantifié les effets des stratégies mises en place pour augmenter le taux de recrutement dans des études randomisées contrôlées (199). Planifier une étude ouverte (et pas en aveugle ou avec un placebo) augmente le taux du recrutement (10% ; 95%CI : 7%-13%). Utiliser des rappels téléphoniques pour les patient·e·s qui ne répondent pas à l'invitation augmente également le taux de recrutement (6% ; 95% CI : 3%-9%). Utiliser une approche individualisée et réaliser plusieurs tests pour élaborer des brochures d'information a un effet modéré sur le recrutement (1% ; 95% CI : 1%-3%) (199). L'étude PANDIA IRIS est une étude ouverte et la pharmacienne doctorante de l'étude (moi-même) appelle les patient·e·s quelques jours après leur avoir présenté l'étude.

#### **5.6.3.1 Recrutement actif et passif**

L'étude PANDIA IRIS présente actuellement un recrutement actif (la pharmacienne doctorante contacte les médecins pour pouvoir présenter l'étude aux patient·e·s) et un recrutement passif par voie d'affiches et flyers. La stratégie de recrutement dans PANDIA IRIS répond ainsi aux recommandations émises par Page *et coll.* (203). Selon eux, le fait de combiner des stratégies de recrutement actif et des stratégies de recrutement passif serait optimal pour renforcer le recrutement (203). De plus, le recours à des technologies (une vidéo est présentée aux patient·e·s lors du recrutement) semblerait être une solution intéressante, étant donnée l'insatisfaction des patient·e·s quant à la longueur des feuilles d'information « classiques » (204).

#### **5.6.3.2 Critères d'inclusion et bassin de recrutement**

Les critères d'inclusion ont été adaptés, force est de constater que l'analyse de laboratoire complète (filtration glomérulaire & hémoglobine glyquée & albumine+créatinine OU cholestérol total+HDL+LDL) n'a souvent pas été réalisée dans les 6 mois précédents. Une solution pourrait être celle de réaliser cette analyse à l'inclusion aux frais de l'étude pour tous les patient·e·s ayant préalablement accepté de participer.

Une autre raison associée au recrutement lent de l'étude PANDIA IRIS pourrait être la taille du bassin de recrutement. La présence en Suisse d'hôpitaux de petite taille avec un nombre restreint des patient·e·s est une raison majeure associée à un recrutement insuffisant dans les études cliniques (205). En ce qui concerne PANDIA IRIS, l'ouverture d'un nouveau centre de recrutement auprès des Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG), Suisse, est en phase de réflexion.

### **5.6.3.3 Déplacements des patient·e·s**

Les déplacements sont un critère de non acceptation ou d'arrêt de l'étude PANDIA IRIS. Les visites prévues pour l'étude PANDIA IRIS sont, dans la mesure du possible, combinées à d'autres visites prévues sur le site hospitalier (p. ex. visite médicale ou chez un·e diététicien·ne). Il est proposé aux patient·e·s de venir à la pharmacie 30 minutes avant ou après une autre visite pour éviter un déplacement supplémentaire. Proposer une assistance pour les déplacements, proposer des rendez-vous dans des endroits tels que le domicile du ou de la patient·e et/ou offrir une certaine flexibilité dans les horaires (rendez-vous agendés plus tôt le matin, plus tard le soir ou durant les weekends) pourrait faciliter le processus du recrutement (201).

### **5.6.3.4 Défraiements**

Les patient·e·s qui participent à l'étude PANDIA IRIS reçoivent 20 Francs de défraiement uniquement s'elles-ils participent à l'entretien qualitatif de satisfaction. Aucun défraiement n'est prévu pour le reste de l'étude. Selon une revue Cochrane publiée en 2007, les défraiements ne sembleraient pas avoir un impact sur le recrutement même si cela a été évalué uniquement dans des études observationnelles (206). Certaines études défraient les professionnels de santé, notamment lorsque l'industrie pharmaceutique est promotrice. Cependant, défrayer/payer les professionnels qui recrutent des patient·e·s est controversé, voire interdit, en raison des possibles liens d'intérêt, avec en corolaire des patient·e·s confronté·e·s à des pressions ou des patient·e·s qui perdent confiance en les professionnels de santé (207). Bower *et coll.* (204) suggèrent de proposer des récompenses indirectes comme par exemple l'authorship dans les articles de l'étude (204). Une autre piste à explorer serait celle de proposer des défraiements bien réfléchis avec une évaluation rigoureuse et un suivi systématique des conséquences prévues et imprévues (207).

### **5.6.3.5 Equipe et collaborations**

Former l'équipe qui réalise le recrutement fait partie des stratégies pour renforcer le recrutement. Actuellement le screening et le recrutement des patient·e·s sont réalisés par la pharmacienne doctorante de l'étude (moi-même). Le premier contact avec les patient·e·s éligibles est très important. La personne qui établit le premier contact doit être correctement

informée du but et du processus de l'étude et doit avoir une attitude empathique envers les valeurs culturelles de la population étudiée (201).

Les informations fournies doivent être adaptées aux besoins et répondre aux questions des patient·e·s. Grâce à des techniques de communication spécifiques (questions ouvertes, laisser des pauses, donner la possibilité aux patient·e·s d'interrompre) les patient·e·s peuvent discuter de ce qui est important pour elles-eux (208). Dans la cadre de PANDIA IRIS, des audits de recrutement pourraient être réalisés afin d'identifier s'il existe des pistes d'amélioration de la présentation de l'étude aux patient·e·s.

La collaboration avec l'assistante médicale du Centre de médecine générale et l'équipe de l'étude DISCGO (*Diabetes and Smoking Cessation : a Gender Oriented Study*) devrait également avoir un effet positif sur le recrutement. En effet, selon Briel *et coll.*, les initiatives visant à améliorer l'efficacité des études (y compris le recrutement) devraient idéalement être coordonnées et les efforts entrepris de manière collaborative (200).

#### **5.6.4 Stratégies et initiatives de recrutement publiées dans la littérature**

Plusieurs stratégies auraient pu être mises en place pour anticiper les problèmes liés au recrutement dans l'étude PANDIA IRIS. Réaliser une étude pilote avant de commencer l'étude aurait permis de prendre des mesures visant à renforcer le recrutement. En effet, des études pilotes évaluant les procédures de screening des patient·e·s et de consentement devraient permettre de détecter très tôt les problèmes cachés et permettre de corriger le protocole (200). Dans leur groupe, Page *et coll.* (203) rédigent une stratégie de recrutement plusieurs mois avant le début de l'essai avec un calendrier détaillant les activités de recrutement, les ressources nécessaires et une personne responsable pour chaque activité. En étant précis et en anticipant certaines problématiques, les chercheur·euse·s peuvent être prêt·e·s à recruter en utilisant efficacement leurs ressources (203).

#### **SWAT et Trialforge du programme MRC START**

Le programme *Medical Research Council Systematic Techniques for Assisting Recruitment to Trials* (MRC START) présente deux initiatives intéressantes : les *Studies Within a Trial* (SWAT) et la plateforme Trialforge (209, 210). Les chercheur·euse·s devraient inclure l'évaluation des stratégies de recrutement dans leurs études, de préférence en réalisant une étude SWAT (*Studies Within A Trial*). L'étude SWAT est une étude autonome intégrée dans un essai « hôte » ; l'étude SWAT a l'objectif d'évaluer ou d'explorer d'autres moyens de réaliser/organiser un processus particulier de l'essai (p. ex. augmenter le recrutement en améliorant le flyer de l'étude) (209). L'initiative *Trialforge* ([www.trialforge.org](http://www.trialforge.org)) vise à améliorer l'efficacité et la qualité des essais randomisés contrôlés. Plusieurs éléments

constituent cette initiative : identifier les essais et leurs processus, réunir ce qu'on sait de ces processus, créer des méthodes de recherche, collaborer, diffuser. L'initiative s'adresse aux professionnels qui conçoivent et mènent des essais. Elle favorise une meilleure coordination et une diffusion des efforts d'évaluation (210).

### ***Intervention QRI***

L'intervention QRI (*Qualitative Research Integrated in Trials (QuinteT) Recruitment Intervention*) vise à optimiser le recrutement et le consentement dans les études randomisées contrôlées. L'intervention QRI est constituée de deux parties. La première partie est dédiée à comprendre le recrutement : réalisation d'entretiens semi-structurés avec tous les membres de l'équipe et avec les patient·e·s ayant refusé l'étude (si les patient·e·s sont d'accord), rédaction des flow-charts des patient·e·s éligibles et recruté·e·s, enregistrements audio des recrutements, analyse des documents d'étude (feuille d'information, consentement, protocole) et éventuellement observation/enregistrement des réunions entre les investigateurs. La deuxième partie élabore un plan d'action pour remédier aux difficultés identifiées et pour optimiser le processus de recrutement et consentement (211).

### ***Approche AASAP***

Fisher *et coll.* (212) proposent un approche appelé AASAP (*Anticipate, Acknowledge, Standardize, Accept, Plan*) (212). Les patient·e·s sont « ambivalent·e·s » quant à leur participation à une étude. AASAP est une stratégie de communication qui identifie les émotions et les attentes qui amènent à l'ambivalence. *Anticipate* rappelle aux patient·e·s qu'elles·ils peuvent ressentir un sentiment particulier et que les sentiments peuvent changer en fonction du stade d'avancement d'une étude. *Anticipate* aide également les patient·e·s à s'adapter aux modifications du protocole (p. ex. périodes avec moins de contacts avec l'équipe de l'étude et sentiment de déception, impression d'avoir été abandonné·e). *Acknowledge* étiquette ouvertement les sentiments et les attentes. Le fait de mettre un nom aux sentiments et aux attentes réduit les distorsions. *Standardize* permet de considérer le sentiment ressenti comme étant courant et normal « nombreuses personnes avec lesquelles nous travaillons se sentent de cette façon ». *Accept* et *Plan* sont fréquemment utilisés lors des discussions après le recrutement. *Accept* aide les patient·e·s à réaliser que l'ambivalence ressentie peut être liée à leur comportement « Quelles émotions/situations avez-vous vécues, qui vous ont amené à manquer vos rendez-vous récemment ? ». *Plan* aide les patient·e·s à prendre une décision pondérée. « Je me demande si nous pouvons gérer vos émotions d'une autre manière? Quelles autres options pourriez-vous avoir? ». L'utilisation de l'approche AASAP a été testée dans une étude qui visait à réduire la souffrance liée à la maladie chez des patient·e·s avec un diabète de type 2. Une amélioration significative a été observée en ce qui concerne le

recrutement : acceptation du screening (OR=2.52,  $p<.001$ ), présence à l'évaluation initiale (OR=1.91,  $p<.001$ ), présence à l'intervention initiale (OR=1.46,  $p<.03$ ) (212).

L'étude PANDIA IRIS est une étude importante pour le suivi des patient·e·s diabétiques et avec atteinte rénale et pour le développement de la consultation d'adhésion de la Pharmacie d'Unisanté (*Interprofessional Medication Adherence Program* – IMAP). Cette étude permettra de déterminer dans quelle mesure la durée du programme d'adhésion a un impact sur l'adhésion à long terme et sur les scores cliniques, et si ce programme répond aux besoins de ces patient·e·s. Depuis le démarrage de l'étude, l'inclusion des patient·e·s demeure lente. Plusieurs mesures ont été mises en place pour augmenter le recrutement et d'autres initiatives/stratégies intéressantes (SWAT, TrialForge, QRI, AASAP) sont à considérer pour augmenter encore plus le recrutement.

# 6 Discussion générale, perspectives et conclusion

---

## 6.1 Synthèse des résultats principaux

### 6.1.1 Revue de la littérature – collaboration interprofessionnelle pharmacien·ne·s et infirmier·ère·s dans les interventions de soutien de l'adhésion thérapeutique

La revue de littérature visait à identifier les rôles que les pharmacien·ne·s et les infirmier·ère·s peuvent jouer dans des programmes interprofessionnels de soutien de l'adhésion thérapeutique. Parmi les 21 références retenues, uniquement quatre études ont montré une amélioration de l'adhésion et une amélioration des outcomes cliniques et/ou des bénéfices économiques. Les pharmacien·ne·s et les infirmier·ère·s partageaient des tâches dans le screening, la mesure et le soutien de l'adhésion. Quant à leurs propres expertises, les pharmacien·ne·s assuraient l'efficacité ainsi que la sécurité des traitements et délivraient des informations sur le médicament ainsi que des conseils sur l'hygiène de vie. Les infirmier·ère·s cogéraient cliniquement les patient·e·s avec les médecins ; les infirmier·ère·s délivraient également des informations sur la maladie. Aucun modèle universel de collaboration interprofessionnelle capable d'améliorer l'adhésion thérapeutique et les outcomes cliniques n'a pu être identifié. En revanche, parmi les quatre études avec des résultats positifs, trois études partageaient des caractéristiques communes : une communication forte entre les professionnels de santé et une définition claire des rôles de chacune et chacun. Ces deux éléments sembleraient donc être à la base d'un modèle interprofessionnel efficace dans le domaine de l'adhésion. Les rôles ne doivent pas seulement être définis mais également être décrits précisément dans les publications. Finalement, une attention particulière doit être portée à l'éducation interprofessionnelle.

### 6.1.2 Études

L'étude RIVA (rivaroxaban et adhésion thérapeutique) et l'étude DIANA (dialyse chronique et adhésion thérapeutique) réalisées dans le cadre de cette thèse ont permis de mettre en évidence des caractéristiques intéressantes liées à l'adhésion thérapeutique des populations étudiées. Ces informations pourront guider les pharmacien·ne·s de la consultation d'adhésion de la Pharmacie d'Unisanté (*interprofessional adherence program for chronic patients – IMAP*) (31) mais également tous les professionnels de santé impliqués dans la prise en charge de ces patient·e·s.

L'implémentation des patient·e·s sous rivaroxaban (étude RIVA) était élevée en début de traitement, puis diminuait durant les trois premières semaines de prise (15mg deux fois par jour) et finalement s'améliorait ensuite pour rester stable jusqu'à la fin du traitement. Les discontinuations de traitement ont toutes eu lieu pendant les trois premières semaines. Durant la deuxième phase du traitement (20mg une fois par jour), les patient·e·s ont décidé de prendre le médicament le matin ou le soir, en fonction de leur routine journalière. Globalement l'intégration du traitement dans la vie de tous les jours a été jugée comme facile et la nécessité perçue du traitement était élevée. De façon intéressante, le seul patient qui a mentionné des doutes concernant le traitement (efficacité) et qui a minimisé la sévérité de la maladie a finalement décidé d'arrêter le traitement prématurément. Malgré l'apparente facilité du traitement (posologie fixe, courte durée), les patient·e·s se sont posé·e·s énormément des questions (p. ex sur les effets indésirables, le risque associé au traitement et la gestion du risque, l'importance d'avoir un horaire de prise régulier et l'effet des oublis sur la guérison). De plus, quatre patient·e·s ont vécu des effets indésirables importants et ont dû arrêter le traitement. Une attention particulière doit être apportée à cet aspect ; les patient·e·s doivent pouvoir reconnaître les effets indésirables et savoir à quel moment/comment contacter les professionnels de santé. Les résultats de l'étude RIVA montrent que les professionnels de santé doivent soutenir l'adhésion des patient·e·s sous rivaroxaban durant la prise du traitement et en particulier durant les trois premières semaines. De plus, les professionnels de santé doivent informer les patient·e·s quant aux effets indésirables du médicament et répondre à leurs nombreuses questions.

Parmi les patient·e·s dialysé·e·s au Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV) et ayant participé à l'étude DIANA, les étranger·ère·s admis·es à titre provisoire et les requérant·e·s d'asile avaient une probabilité plus élevée d'avoir une implémentation supérieure à 80% comparativement aux patient·e·s suisses/avec autorisation de séjour/avec autorisation d'établissement. Cependant, la majorité des patient·e·s requérant·e·s d'asile et des étranger·ère·s admis·es à titre provisoire avaient un soutien externe à la gestion de leur traitement (p. ex. semainier/pilulier préparé par la pharmacie ou les proches). En considérant les facteurs confondants (âge, mois passés en dialyse et soutien externe à la gestion du traitement), la différence entre les deux groupes n'était pas significative. Le taux de discontinuation pour au moins un médicament était très élevé dans l'ensemble de la population étudiée. Les patient·e·s suisses/avec autorisation de séjour/d'établissement avaient un taux de discontinuation plus élevé comparativement aux étranger·ère·s admis·es à titre provisoire et aux requérant·e·s d'asile. Les scores associés aux croyances en lien avec le traitement (*Beliefs about Medicines Questionnaire*) étaient similaires pour tou·te·s les patient·e·s et aucune association avec le type de permis n'a pu être mise en évidence. De façon

intéressante, lors des entretiens qualitatifs, quelques patient·e·s étranger·ère·s admis·es à titre provisoire ou requérant·e·s d'asile ont parlé spontanément de leur parcours migratoire ; elles-ils ont expliqué avoir migré pour des raisons de santé et être satisfait·e·s et reconnaissant·e·s de la prise en charge en Suisse. Cette satisfaction, cette reconnaissance, ainsi que le soutien externe à la gestion de leur traitement pourraient expliquer une implémentation plus élevée et un taux de discontinuation plus bas pour ces patient·e·s.

Parmi l'ensemble des patient·e·s, il est intéressant de remarquer que certains patient·e·s ont dit classer leurs médicaments selon un ordre personnel d'importance. Cela pourrait expliquer pourquoi les patient·e·s ont parlé de rares oublis, si on émet l'hypothèse que leur discours se cristallise principalement sur les médicaments perçus comme importants. Cette observation sur la rareté des oublis est en discordance avec le taux de discontinuation qui était si élevé. Les aspects perçus comme les plus difficiles du traitement étaient le nombre de comprimés à prendre tous les jours et les effets indésirables. Les patient·e·s avaient confiance en leurs médecins mais en même temps ils manifestaient le besoin d'un espace d'autonomie dans la gestion de leur traitement. Cet aspect est très intéressant et mérite d'être exploré davantage avec nos patient·e·s. De plus, un soutien externe à la gestion du traitement devrait être systématiquement proposé et discuté avec les patient·e·s dialysé·e·s.

L'étude PANDIA IRIS (patients diabétiques et insuffisants rénaux : un programme interdisciplinaire de soutien à l'adhésion thérapeutique), en phase de réalisation, permettra de déterminer dans quelle mesure la durée du programme d'adhésion a un impact sur l'adhésion à long terme et si ce programme répond aux besoins des patient·e·s avec diabète de type 2 et insuffisance rénale. Depuis le démarrage de l'étude, le recrutement et l'inclusion des patient·e·s dans l'étude PANDIA IRIS demeurent lents : entre avril 2016 et août 2018, l'étude a pu être présentée à 80 patient·e·s et 27 ont accepté d'y participer (34%). Les facteurs qui peuvent influencer ce processus sont : la surestimation de la prévalence des patient·e·s éligibles, le refus des patient·e·s d'utiliser des piluliers électroniques, des visites et des déplacements trop nombreux.

## **6.2 Discussion de la méthodologie**

### **6.2.1 Revue de la littérature**

La revue de littérature visait à identifier (et décrire) les rôles que les pharmaciens·ne·s et les infirmiers·ère·s prennent dans des programmes interprofessionnels d'adhésion ; l'objectif n'était pas d'identifier les programmes capables d'améliorer l'adhésion et les outcomes cliniques. Le risque de biais des 21 références retenues (études randomisées, études observationnelles, programmes de routine) n'a pas été évalué. Une telle évaluation aurait contribué à la

robustesse de la revue et elle aurait pu renforcer les conclusions générales (213). Différents outils existent pour évaluer le risque de biais. L'outil de la Cochrane Collaboration « *Cochrane Collaboration's tool* » évalue le risque de biais dans les études randomisées : par exemple les biais de sélection (génération de la séquence de randomisation et l'allocation dans les groupes), les biais de performance (connaissance ou non de l'allocation dans les groupes par les professionnels de santé impliqués et les participants), les biais de détection (connaissance ou non de l'allocation dans les groupes par le-la chercheur-euse), les biais de migration (*attrition bias*) (données incomplètes), les biais de notification (non report de tous les critères de jugement), autres biais (214). Le risque de biais peut être évalué comme faible, élevé ou indéterminé (214). Pour les études non-randomisées, d'autres outils existent comme l'outil ROBINS-I « *Risk Of Bias In Non-randomized Studies - of Interventions* » qui prévoit l'évaluation des biais dans la phase pré-intervention (biais de confusion, biais de sélection), dans la phase d'intervention (biais de classification des interventions) et dans la phase post-intervention (biais liés aux déviations des interventions, aux données manquantes, ou dans la mesure des outcomes, biais de notification) (215). Pour cette revue de littérature, le screening des références a été réalisé par une seule investigatrice (JC) puis discuté avec un deuxième investigatrice (MS). D'autre part, un screening réalisé par deux personnes en parallèle aurait réduit le risque d'exclure erronément des études/programmes intéressants (216). Cependant, à l'heure actuelle, il n'y a pas de consensus quant à la manière de réaliser un tel screening (217).

## **6.2.2 Données longitudinales d'adhésion et traitement des données (étude RIVA)**

### **6.2.2.1 Validation des données électroniques d'adhésion**

Le traitement des données de l'étude RIVA s'est basé principalement sur le travail de Rotzinger *et coll.* (119). L'algorithme développé lors de ce travail permet de valider les données électroniques d'adhésion. L'algorithme a été conçu pour analyser des données de routine tandis que les données RIVA ont été collectées dans un contexte d'étude (les données manquantes étaient donc moins fréquentes). L'algorithme guide le-la chercheur-euse dans le traitement des données à travers dix étapes (119) :

- (A) Comparer le pourcentage d'adhésion électronique et le pourcentage du comptage des comprimés pour chaque période inter-visite et vérifier que cette différence soit inférieure à un seuil défini.
- (B) Si la différence est supérieure au seuil, vérifier que le pourcentage d'adhésion électronique ne soit pas manquant.
- (C) Vérifier la posologie et la période d'observation (date de début/date de fin).
- (D) Ajouter les doses préparées à l'avance si elles ont été validées.

- (E) Si le pourcentage du comptage des comprimés est manquant : fusionner les pourcentages d'adhésion électronique et du comptage des comprimés avec la période inter-visite suivante.
- (F) Vérifier que les dires des patient·e·s correspondent au pourcentage d'adhésion électronique.
- (G) Comparer avec les autres pourcentages d'adhésion électroniques des autres médicaments du·de la même patient·e.
- (H) Vérifier que le pourcentage d'adhésion électronique est compris dans un intervalle de  $\pm 10\%$  avec les pourcentages d'adhésion électroniques des périodes précédentes.
- (I) Si aucune réconciliation n'est possible et que le pourcentage du comptage de comprimés est absent, la période est considérée comme période non monitorée (PNM).
- (J) Si le pourcentage du comptage des comprimés est inférieur à 80% et que le pourcentage d'adhésion électronique est supérieur à 80% ou inversement, la période est considérée comme période non monitorée (PNM).

Dans le cadre de l'étude RIVA, les étapes G et H n'étaient pas applicables. En effet, le rivaroxaban était le seul médicament monitoré et il n'était pas possible de comparer avec les pourcentages d'adhésion d'autres médicaments (G). De plus, seulement deux périodes étaient identifiables durant lesquelles les posologies étaient différentes (15mg deux fois par jour pour la première période et 20mg une fois par jour pour la deuxième période). Il n'était donc pas pertinent de comparer le pourcentage d'adhésion électronique d'une période avec le pourcentage de l'autre période (H), car le comportement des patient·e·s pouvait être très différent en fonction de la posologie. L'étape (J) n'a pas été appliquée car on a considéré un comptage à 79% et une adhésion électronique à 81% comme identiques.

#### **6.2.2.2 Définitions de l'implémentation et de la persistance**

Dans l'étude RIVA, l'implémentation et la persistance ont été clairement définies. De plus, deux scénarios de discontinuation ont été considérés, décrits et analysés : 1) la discontinuation unilatérale (le·la patient·e décide d'arrêter le traitement de son propre chef, il s'agit d'une initiative unilatérale) et 2) la discontinuation cliniquement justifiée (le·la patient·e arrête le traitement en accord avec les recommandations médicales comme par exemple dans le cas d'effets indésirables). Il a été possible de distinguer les deux scénarios de discontinuation car nous avons à disposition les données cliniques des patient·e·s. Cette distinction est très importante car elle permet de classer les patient·e·s ayant discontinué le traitement de manière correcte et elle devrait être utilisée davantage dans les études d'adhésion. En effet, on suspecte que même les chiffres présentés par l'Organisation Mondiale

de la Santé (OMS) – 50% des patient·e·s non-adhérent·e·s – mélangent les patient·e·s avec une implémentation suboptimale, les patient·e·s ayant discontinué le traitement de leurs propres chefs et les patient·e·s ayant discontinué en accord avec les recommandations médicales.

### **6.2.2.3 Analyses statistiques**

Dans l'analyse de l'implémentation, la variable temps a été introduite dans les deux phases (première phase avec 15mg deux fois par jour et deuxième phase avec 20mg une fois par jour) en utilisant un modèle *GEE exchangeable piecewise*. Le modèle GEE et le modèle GLMM (*generalized linear mixed model*, modèle linéaire généralisé mixte) ont été comparés. Le modèle GLMM surévaluait l'intercepte et donnait une courbe estimée beaucoup trop haute par rapport à la courbe empirique.

En ce qui concerne les hypothèses de corrélation des modèles GEE (indépendante, échangeable, autorégressive 1, non structurée, cf. Chapitre 4.4.1.2), le choix s'est porté sur une corrélation échangeable pour l'analyse de l'implémentation. Avec peu de clusters (patient·e·s) et beaucoup de mesures par cluster (prises du médicament), certaines hypothèses de corrélation ne fonctionnent pas (p. ex. la structure autorégressive). Les deux seules options possibles étaient la corrélation indépendante (identique à un modèle logistique) ou la corrélation échangeable.

Finalement, l'adhésion a été estimée chaque jour comme étant le produit entre l'implémentation et la persistance (méthode d'estimation indirecte).

### **6.2.3 Evaluation de l'adhésion à partir des bases des données (étude DIANA)**

Dans l'étude DIANA, l'implémentation et la persistance ont été évaluées à partir des bases de données de prescription et dispensation. Vu l'absence de mesure universelle de l'adhésion pour la population dialysée (218), le choix de la méthode a été problématique. La difficulté résidait en particulier dans le fait que la majorité des patient·e·s avaient plusieurs médicaments à prendre et chaque patient·e avait un traitement différent. L'implémentation a été évaluée en utilisant la formule proposée par Arnet *et coll.* (126), qui correspond au « *Continuous multiple-interval measure of medication availability* » CMA-7 décrit par Vollmer *et coll.* (127) et Dima & Dediu (128). La formule d'Arnet *et coll.* a été développée pour le calcul de l'implémentation (*medication possession ratio*, MPR) d'un seul médicament tandis que dans le cadre de l'étude DIANA, l'implémentation a été évaluée pour chaque médicament et ensuite une implémentation moyenne par patient a été calculée (126). En 2018, la validation d'une nouvelle méthode de calcul pour les patient·e·s polymédiqué·e·s a été publiée, le « *daily polypharmacy possession ratio* » (DPPR) (178). Cette méthode calcule la proportion de tous les médicaments qu'un·e patient·e a en sa possession chaque jour. Le DPPR est un score

pondéré par le nombre de médicaments à prendre chaque jour, avec une valeur maximale de 100%. La méthodologie du DPPR a été validée avec 348 patient·e·s présentant un infarctus du myocarde (178). La méthode a été comparée au *medication possession ratio* (MPR) ainsi qu'à une version modifiée du MPR qui ne tenait pas compte de la dernière dispensation (MPRm). Les résultats étaient les suivants : MPR médian de 89.2% [73.3% ; 104.6%], MPRm médian de 82.8% [68.5%, 95.9%] et le DPPR médian de 83.8% [70.9% ; 96.4%]. Pour 37.9% des patient·e·s des valeurs similaires de MPR et DPPR ont été observées (différence entre -2.5% et +2.5%) tandis que pour 50.9% la différence MPR - DPPR était entre 2.5% et 27.5% et pour 9.1% la différence était supérieure à 27.5% (pour les autres patient·e·s la différence était négative, le DPPR était plus élevé que le MPR). Avec un seuil de discrimination fixé à 80%, 11.6% patient·e·s ont été classifié·e·s différemment par le MPR et le DPPR : elles·ils avaient une bonne adhésion par le calcul du MPR mais pas par le DPPR (178).

Dans le cadre de l'étude DIANA, seulement un type de CMA a été utilisé (CMA-7 pour le premier épisode) alors que neuf CMA différents ont été décrits par Dima & Dediu (128). Les CMA peuvent être calculés de manière simple (sur une période donnée), par épisode (CMA par épisode) ou en utilisant une fenêtre flexible (*sliding window* CMA) (128). Quand le CMA par épisode est calculé, comme dans le cas de l'étude DIANA, on considère qu'un·e patient·e prend le médicament tous les jours, sans oublis, pendant la période qui suit la dispensation du traitement. Si l'intervalle entre la fin d'une dispensation et la dispensation suivante est plus grand qu'un « gap » acceptable, un·e patient·e est classifié·e comme étant non-persistant·e. Or, dans la réalité, les patient·e·s peuvent avoir quelques oublis ponctuels et avoir encore quelques comprimés à la fin de la période théorique, soit à la fin de l'épisode. Le gap entre les deux dispensations sera donc en réalité plus petit. Evaluer le CMA avec fenêtres flexibles permet de tenir compte de cette possibilité. Le CMA avec fenêtres flexibles divise la période d'observation en intervalles plus courts. Le module *AdhereR* pour le logiciel statistique *R* (219) a été créé par l'équipe de Dima & Dediu pour pouvoir calculer tous les CMAs (128). L'article décrivant ce module a été publié en 2017 quand les analyses DIANA avaient déjà été réalisées. Ce serait intéressant de calculer l'implémentation des patient·e·s de l'étude DIANA en utilisant le module *AdhereR* et de comparer les résultats. Cependant, à l'heure actuelle, la problématique de la polymédication n'est pas encore abordée dans *AdhereR*. Une étude présentée au congrès ESPACOMP (*European Society for Patient Adherence, COMPLIANCE and Persistence*) de 2018 a calculé le CMA-7 pour chaque médicament (en utilisant *AdhereR*) et a fait une moyenne pour déterminer le CMA du traitement (220).

## 6.2.4 Utilisation des guidelines EMERGE

Les quatre articles reportant les résultats des études (Chapitres 5.2, 5.3, 5.4, 5.5) ont été rédigés en se basant sur les guidelines EMERGE « *ESPACOMP Medication Adherence Reporting Guideline* » (151), utilisées en parallèle des guidelines STROBE « *The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* » (150) pour les études observationnelles et COREQ « *Consolidated criteria for reporting qualitative research* » pour les études qualitatives (159). Les guidelines EMERGE ont été publiées en 2018 et se basent sur la taxonomie de Vrijens qui décrit les trois concepts de l'adhésion : l'initiation, l'implémentation et la persistance (Chapitre 1.1.2) (21). Grâce à la taxonomie de Vrijens (21) et aux guidelines EMERGE (151), l'ESPACOMP promeut une utilisation systématique des définitions et des guidelines afin de garantir une méthodologie de recherche plus uniforme et cohérente. Ainsi, les résultats des études pourront être comparés entre eux et des interventions adaptées à la phase d'adhésion pourront être mises en place (221).

Les guidelines EMERGE sont constituées de deux parties : les critères essentiels « *minimum reporting criteria* » (1a-1d) et les critères complémentaires « *additional EMERGE items* » (2a-10c). Les critères essentiels sont : indiquer quel concept de l'adhésion (initiation, implémentation ou persistance) a été étudié (1a) et le définir (1b), décrire la méthode de mesure utilisée (1c) et donner les résultats pour chaque concept de l'adhésion (1d). Les critères complémentaires sont des critères fournissant des informations plus détaillées dans l'abstract (résumé des critères essentiels, 2a), l'introduction (3a, 3b), l'objectif de l'étude (4a), la méthode (5a-8b), les résultats (9a-9b) et la discussion (10a-10c). Pour les articles quantitatifs de cette thèse (Chapitres 5.2, 5.4), tous les critères pertinents ont été détaillés. Pour les articles qualitatifs (Chapitres 5.3, 5.5), le concept de l'adhésion étudié n'a pas pu être identifié. En effet, pendant les entretiens, le terme générique « adhésion » a été employé et les trois concepts de l'adhésion n'ont pas été explicités. Des études qualitatives s'intéressant spécifiquement à l'initiation, l'implémentation ou la persistance sont à prévoir.

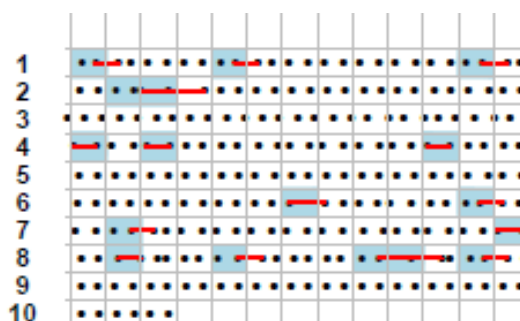
## 6.3 Perspectives

### 6.3.1 Perspectives de recherche

#### 6.3.1.1 *Evaluer l'implémentation en fonction de l'horaire pour les médicaments à courte demi-vie*

L'analyse de l'implémentation dans le cadre de l'étude RIVA (rivaroxaban et adhésion thérapeutique) n'a pas tenu compte des horaires de prise du médicament et des intervalles d'heures entre les prises. Pendant la première phase du traitement (15mg deux fois par jour), le rivaroxaban était à prendre avec un intervalle de 12 heures entre les prises. Pendant la deuxième phase (20mg une fois par jour), un intervalle de 24 heures devait être idéalement

respecté. Une analyse de l'implémentation en fonction des horaires de prise est en cours de réalisation pour l'étude RIVA. Pour la première phase, un intervalle entre deux prises supérieur à 15 heures (12 heures + 25% = 12 heures + 3 heures = 15 heures) a été considéré comme incorrect et pour la deuxième phase l'intervalle devait être supérieur à 30 heures pour être jugé comme incorrect. Pour la première phase du traitement, l'intervalle entre deux prises a lieu durant la journée (intervalle entre la prise du matin et la prise du soir) ou la nuit (intervalle entre la prise du soir et la prise du matin du jour suivant). L'implémentation était considérée comme égale à « 0 » pour les jours qui correspondaient au début de l'intervalle de non-prise et pour les jours sans prise. Si par exemple le-la patient-e avait un intervalle supérieur à 15 heures entre le jour x et le jour x+1, l'implémentation était considérée comme égale à « 0 » pour le jour x (Figure 6.1).

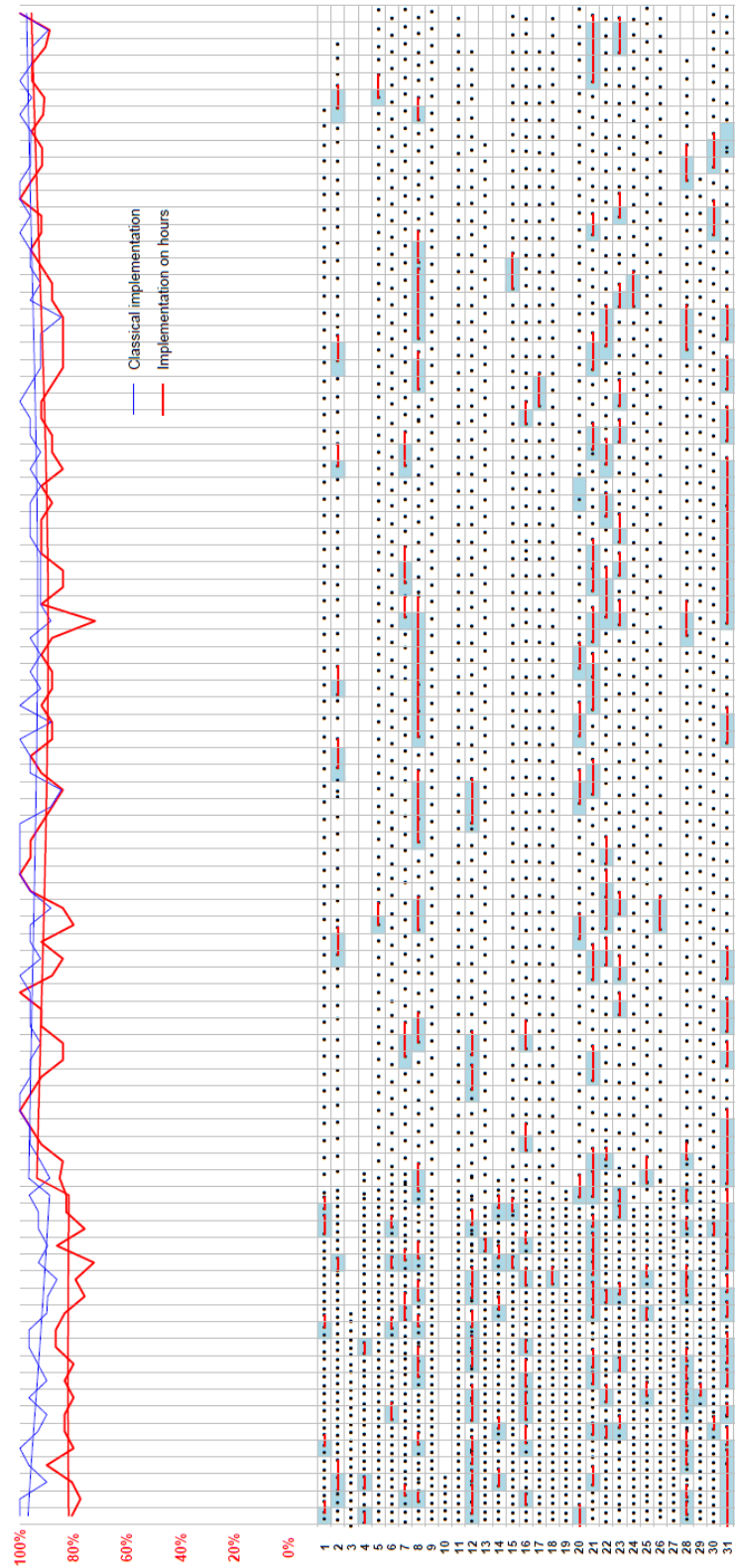


**Figure 6.1 : Extrait des résultats d'implémentation avec un modèle GEE échangeable**

Uniquement 10 patient-e-s et 13 jours sont représentés dans cette figure. Chaque ligne représente un-e patient-e et chaque prise est représentée par un point noir. Les intervalles entre deux prises jugés comme incorrects ont été mis en évidence en rouge et les jours où l'implémentation a été considérée comme égale à « 0 » ont été mis en évidence en bleu clair.

La Figure 6.2 montre la courbe d'implémentation classique et la courbe d'implémentation en fonction des horaires de prise et illustre pour chaque patient-e les intervalles jugés comme incorrects. Ce type d'analyse pourrait se révéler utile pour les médicaments pour lesquels l'horaire de prise est important (p. ex médicaments avec courte demi-vie).

En ce qui concerne la recherche en adhésion dans la thrombose veineuse profonde, des études avec un nombre plus important de patient-e-s sont nécessaires afin d'arriver à évaluer l'impact de l'adhésion (en distinguant implémentation et persistance) sur les outcomes cliniques. Ces études permettront de valider les résultats de l'étude RIVA (baisse de l'implémentation pendant la première phase du traitement).



**Figure 6.2 : Résultats d'implémentation avec un modèle GEE échangeable**

La courbe bleu représente l'implémentation classique (pourcentage des patient-e-s avec un nombre correct d'ouvertures du pilulier). La courbe rouge représente l'implémentation selon les horaires (pourcentage des patient-e-s avec des intervalles corrects entre deux prises). Chaque ligne numérotée de 1 à 31 représente un-e patient-e et chaque prise est représentée par un point noir (dans la partie inférieure de la figure). Les intervalles entre deux prises jugés comme incorrects ont été mis en évidence en rouge et les jours où l'implémentation a été considérée comme égale à « 0 » ont été mis en évidence en bleu clair.

### 6.3.1.2 Evaluer l'impact des compétences cliniques transculturelles sur l'adhésion thérapeutique

Dans le cadre de l'étude DIANA, les patient·e·s ont été classifié·e·s selon le type de permis de séjour. Les patient·e·s présentaient des caractéristiques socio-économiques, culturelles et linguistiques différentes. Dans ce contexte de grande diversité, les professionnels de santé sont amenés à développer des compétences spécifiques pour répondre aux besoins de tous les patient·e·s. C'est dans ce scénario que s'intègre la notion de « compétences transculturelles ». Selon la définition donnée par Bodenmann *et coll.*, les compétences transculturelles sont « un ensemble d'attitudes, de connaissances et d'un savoir-faire qui permettent aux médecins, mais aussi à tout professionnel en contact avec des patient·e·s, de prodiguer des soins et une attention de qualité à des patient·e·s d'origines diverses » (75). Pour arriver à engager une négociation avec les patient·e·s, il faut considérer quatre dimensions complémentaires : 1) s'intéresser aux niveaux d'alphabétisme, de lettrisme, aux compétences en santé et aux compétences communicationnelles ; 2) définir les déterminants sociaux de la santé ; 3) évaluer les spécificités transculturelles ; 4) explorer les croyances sur les maladies et les traitements (Trèfle transculturel, Figure 6.3) (75).

Evaluer l'impact de l'enseignement des compétences transculturelles sur l'adhésion thérapeutique pourrait être un autre axe de recherche intéressant (75, 222).



Figure 6.3 : Quatre dimensions complémentaires pour engager une négociation avec les patient·e·s - trèfle transculturel (75, 223)

## 6.3.2 Perspectives interprofessionnelles

### 6.3.2.1 Education interprofessionnelle pré- et post-graduée

Notre revue de littérature a mis en évidence les rôles complémentaires des pharmaciens et des infirmiers dans des programmes interprofessionnels de soutien de l'adhésion thérapeutique. La collaboration interprofessionnelle et l'éducation interprofessionnelle recouvriront un rôle majeur dans un système de santé où les coûts de santé augmentent, la population vieillit, les patients ont des besoins particuliers, et où la pénurie de personnel de santé grandit. En ce qui concerne l'éducation interprofessionnelle pré-graduée, deux initiatives suisses intéressantes méritent d'être évoquées : une «station de formation clinique interprofessionnelle», inspirée d'un modèle scandinave, qui sera mise sur place à Zurich et un programme interprofessionnel de 3 modules (300 heures d'enseignement) pour 1400-1500 étudiants à l'Université de Genève (224-226).

Comme soulignée dans l'article de Ratka *et coll.* (227), l'importance d'éduquer de manière adéquate les formateurs en interprofessionnalité a été reconnue par différentes professions de la santé (228-231). Les formateurs doivent avoir des connaissances et des compétences pour pouvoir entraîner les étudiants à la pratique collaborative interprofessionnelle. La formation en interprofessionnalité doit être complémentaire à la préparation des formateurs dans d'autres contextes d'enseignement et d'apprentissage (228). Cinq caractéristiques ont été identifiées pour la réussite d'un programme d'éducation interprofessionnelle (227):

- Soutien de l'institution
- Objectifs et résultats basés sur les compétences interprofessionnelles
- Se focaliser sur la recherche d'un consensus et les compétences en animation de groupes
- Le programme doit être flexible et s'adapter aux caractéristiques spécifiques de l'institution et des participants
- Incorporation d'une stratégie d'évaluation

En 2012 aux Etats-Unis, sous la direction de l'Université du Missouri-Columbia et de l'Université de Washington, huit centres universitaires de santé ont lancé un programme pilote d'une année ayant comme objectif de former des cadres en éducation interprofessionnelle (232). Voici quelques enseignements tirés de cette expérience (232):

- L'éducation interprofessionnelle doit être une priorité dans l'institution et il faut avoir le soutien des principaux leaders

- Les efforts des leaders devraient être collaboratifs reflétant une prise de décision partagée et le respect de la contribution unique de chaque profession
- Les objectifs du développement du programme doivent être clairs
- Les responsables du programme doivent examiner les comptes rendus publiés des programmes de développement du corps professoral et des initiatives interprofessionnelles réussies dans le passé et incorporer les leçons apprises à la conception du programme
- Les professeur·e·s doivent apprendre à développer des initiatives interprofessionnelles axées sur les compétences
- Lorsque la simulation de soins de santé ou l'amélioration de la sécurité des patient·e·s sont proposées comme sujet, le travail d'équipe collaboratif devient un moyen pour atteindre le but recherché
- La diffusion peut être améliorée en exportant des éléments du programme d'une institution à une autre
- Utiliser des centres de ressources d'information peut soutenir le travail interprofessionnel et accélérer le rythme du changement (p. ex en donnant accès à tous les participants aux ressources et aux outils d'évaluation standardisés)
- Des liens plus solides doivent être créés entre l'éducation et la pratique
- Des nouvelles stratégies de développement doivent être identifiées pour élargir la formation à d'autres facultés (renforcer les programmes existants, recruter des allié·e·s parmi les organisations professionnelles partageant ces objectifs, demander un financement auprès des agences gouvernementales et des fondations partageant ces objectifs, trouver des moyens plus économiques de promouvoir la diffusion)

A l'heure actuelle, il est nécessaire d'élaborer et de valider des mesures quantitatives et qualitatives pour évaluer l'impact à court et à long termes de ces programmes d'enseignement interprofessionnel sur les participants et les institutions (227).

### **6.3.2.2 Cliniques interprofessionnelles**

Les professionnels de santé, grâce à l'éducation interprofessionnelle pré- et post-graduée, seront formés à travailler ensemble. Il sera alors plus facile de concevoir des collaborations interprofessionnelles sur le terrain. Dans l'idée d'une clinique interprofessionnelle, plusieurs professionnels de santé travailleront ensemble sous un même toit : médecins, pharmacien·ne·s, infirmier·ère·s, diététicien·ne·s, podologues. Unisanté et CHUV ont déjà une vision interprofessionnelle mais l'emploi du temps actuel des professionnels impliqués dans la prise en charge des patient·e·s laisse peu de temps pour partager les informations et réaliser des soins de manière interprofessionnelle. La Figure 6.4 illustre un exemple de prise en charge

interprofessionnelle pour des patient·e·s diabétiques avec atteinte rénale. Les rôles et les responsabilités des professionnels impliqués devront être clairement définis et le partage des informations devra être structuré. La rémunération du temps consacré au travail interprofessionnel reste à clarifier, en tenant compte des systèmes de rémunération déjà existants pour les pharmacien·ne·s (RBP - rémunération basée sur les prestations, convention entre curafutura<sup>37</sup>, pharmaSuisse<sup>38</sup> et santésuisse<sup>39</sup>), les médecins (Tarmed - catalogue des tarifs médicaux ) et les autres professionnels de santé.

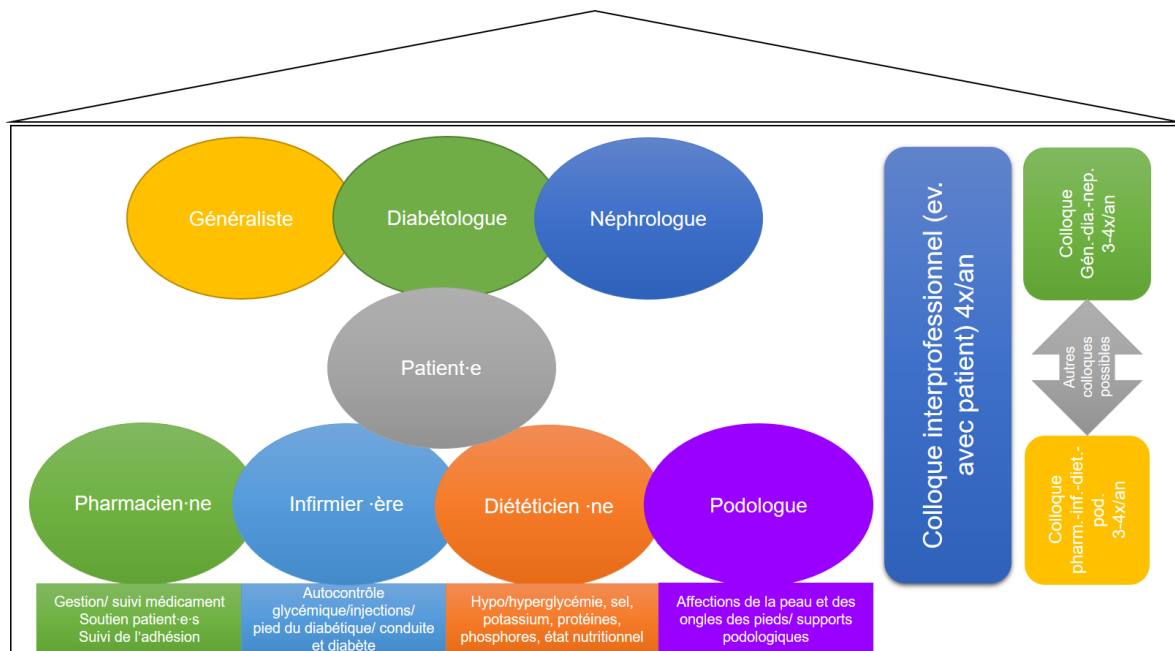


Figure 6.4 : Exemple de prise en charge dans une clinique interprofessionnelle pour des patient·e·s diabétiques avec une atteinte rénale (inspiré de Zanchi & Lamine (233)).

### 6.3.3 Perspectives de recherche et de développement de la consultation d'adhésion d'Unisanté (*Interprofessional Medication Adherence Program – IMAP*)

#### 6.3.3.1 Évaluer l'interprofessionnalité dans le cadre de la consultation d'adhésion de la Pharmacie d'Unisanté

Le programme d'adhésion de la Pharmacie d'Unisanté (*Interprofessional Medication Adherence Program – IMAP*) est un exemple de collaboration interprofessionnelle (31). Cependant, la façon dont les patient·e·s perçoivent l'interprofessionnalité n'a pas encore été étudiée dans ce contexte. Seulement un patient interviewé dans le cadre de l'étude DIANA a spontanément mentionné la collaboration interprofessionnelle : il appréciait l'échange entre les pharmacien·ne·s et les médecins. Comment les patient·e·s vivent-ils cette collaboration ?

<sup>37</sup> Association fondée par les assureurs CSS, Helsana, Sanitas et CPT

<sup>38</sup> Société suisse des pharmacien·ne·s

<sup>39</sup> Principale organisation de la branche de l'assurance-maladie sociale

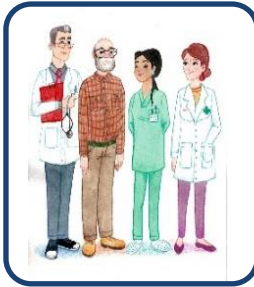
Est-ce que l'échange entre les pharmaciens, les infirmiers et les médecins est apprécié ? Si oui, dans quelle mesure ? Tous ces éléments méritent une analyse plus approfondie à l'avenir.

### **6.3.3.2 Pistes de développement de la consultation d'adhésion d'Unisanté**

Les résultats obtenus dans la revue de littérature et dans les études réalisées dans le cadre de cette thèse pourront être intégrés dans le développement de la consultation d'adhésion de la Pharmacie d'Unisanté (*Interprofessional Medication Adherence Program – IMAP*) (cf. Figure 6.5).

Les résultats de la revue de littérature peuvent être utilisés comme base sur laquelle concevoir de nouvelles collaborations ; les rôles entre les pharmaciens et les infirmiers pourront être définis avec précision et adaptés en fonction des besoins des populations spécifiques. Si la consultation d'adhésion de la Pharmacie d'Unisanté sera proposée à d'autres patients à l'avenir, il faudra évaluer avec les infirmiers impliqués dans le suivi de ces patients la répartition des tâches et planifier avec précision la prise en charge des patients. Il faudra également réfléchir à la possibilité de proposer aux patients des entretiens conjoints pharmaciens - infirmiers.

Les résultats des études RIVA, DIANA et PANDIA IRIS pourront être intégrés dans la prise en charge des patients sous rivaroxaban, des patients dialysés ainsi que des patients diabétiques et avec atteinte rénale.



### Revue de littérature - collaboration pharmacien·ne·s-infirmier·ère·s

- Base sur laquelle concevoir des nouvelles collaborations
- Mieux définir les rôles et coordonner les activités des professionnels de santé (pharmacien·ne·s, infirmier·ère·s, médecins, autres) dans le programme IMAP



### Etude RIVA (rivaroxaban et adhésion thérapeutique)

- Porter une attention particulière aux trois premières semaines du traitement
- Agender un rendez-vous à trois semaines (délivrer la suite du traitement, discuter de la prise médicamenteuse, décider le meilleur moment de prise pour la deuxième partie du traitement, répondre aux besoins des patients)



### Etude DIANA (adhésion thérapeutique et dialyse chronique)

- Porter une attention particulière à la discontinuation, comportement de non-adhésion le plus fréquent
- Proposer un soutien dans la gestion du traitement (un semainier ou des piluliers pour les médicaments les plus compliqués à gérer)
- Discuter de l'importance attribuée aux médicaments
- Discuter du besoin d'autonomie dans la gestion du traitement et l'intégrer dans le processus de décision partagée (*shared decision making*)



### Etude PANDIA IRIS (patient·e·s diabétiques et avec atteinte rénale )

- Elargir l'offre d'outils de mesure (Chapitre 6.3.3.2) car l'utilisation du pilulier est la raison la plus citée de refus
- L'étude permettra de mieux définir la durée optimale du programme IMAP
- L'étude permettra de montrer l'impact du programme (également dans la phase post-intervention)
- L'étude permettra de déterminer la satisfaction des patients vis-à-vis du programme

**Figure 6.5 : Intégration des résultats obtenus dans la revue de littérature et dans les études réalisées pour cette thèse dans les perspectives de développement de la consultation d'adhésion de la Pharmacie d'Unisanté (IMAP)**

MEMS = Medication Events Monitoring System

### 6.3.3.3 *Elargir l'offre d'outils de mesure de l'adhésion dans le cadre de l'IMAP*

Dans le cadre de l'étude PANDIA IRIS, certain·e·s patient·e·s ont jugé l'utilisation des piluliers électroniques trop compliquée et ont refusé/ arrêté l'étude. A l'avenir, il serait intéressant de proposer à ces patient·e·s un dispositif électronique spécifique pour les patient·e·s polymédiqué·e·s. A l'heure actuelle, aucune étude a comparé l'utilisation des piluliers électroniques à l'utilisation d'autres dispositifs spécifiquement conçus pour des patient·e·s polymédiqué·e·s.

En 2013, un article décrivant une étude de cas avec le dispositif POEMS (*Polymedication Electronic Monitoring System*) a été publiée (234). Plus récemment, Allemann *et coll.* (235) ont testé un nouvel outil électronique d'approvisionnement en médicaments à distance - Medido® (Innosense BV, Ryswick, Pays-Bas) avec des patient·e·s polymédiqué·e·s (Figure 6.6) (235). Les patient·e·s avaient l'outil à la maison, une alarme (sonore et visuelle) rappelait aux patient·e·s de prendre leurs médicaments. En appuyant sur le bouton OK, l'alarme s'arrêtait et les sachets contenant les médicaments préemballés étaient livrés. Il était possible de préparer des pocket-doses. Les résultats de cette étude étaient encourageants avec une prise correcte dans 90% des cas (prise à l'horaire prévu ou dans un intervalle de 75 minutes) et une amélioration de l'outcome clinique (diminution de la charge virale chez des patient·e·s avec VIH) (235).



**Figure 6.6 : Outil électronique d'approvisionnement en médicaments à distance**  
(l'outil se trouvait au domicile des patient·e·s (235))

Une autre solution pourrait être celle d'utiliser un MEMS™ *Button* (AARDEX., Seraing, Belgique), un « bouton » qui peut être placé à proximité ou sur le semainier des patient·e·s (Figure 6.7) (236). Ce bouton, qui doit être pressé par les patient·e·s à chaque prise, permet d'enregistrer la date et l'horaire de la prise. A ce jour, aucune étude n'a été réalisée avec ce dispositif.



Figure 6.7 : MEMS™ *Button* (AARDEX., Seraing, Belgique)

#### **6.3.3.4 Implémentation d'IMAP dans d'autres pharmacies (sciences de l'implémentation)**

L'étape suivante, est l'implémentation du programme IMAP dans d'autres pharmacies. Les sciences de l'implémentation se réfèrent à l'étude scientifique des méthodes visant à promouvoir l'intégration systématique des résultats de recherche et d'autres pratiques fondées sur les preuves dans la routine et à améliorer la qualité et l'efficacité des services de santé (237). L'extension (*to scale-up*) au niveau de la population d'interventions efficaces, ou même à amélioration relativement modeste pour un·e patient·e individuel·le, peut impliquer un potentiel d'amélioration significatif en terme de santé publique (221). L'intégration d'IMAP dans un concept plus général d'accompagnement des patient·e·s chroniques (*chronic care management*) est actuellement en cours à l'échelle des pharmacies suisses (programmes SISCare® et concept MyCare de pharmaSuisse) (238, 239). Cette intégration progressive et structurée a commencé par l'étude NARC (*Non-Adherence Risk Control*) qui a eu lieu entre 2008 et 2010. L'étude s'adressait aux patient·e·s avec diabète, hypertension et dyslipidémie prenant au moins trois médicaments. L'évaluation qualitative du programme a mis en évidence quatre barrières majeures à l'implémentation de ce programme : 1) la communication insuffisante avec les patient·e·s qui freinait la promotion du programme ; 2) une collaboration insuffisante avec les médecins ; 3) des difficultés à intégrer le programme dans l'organisation de la pharmacie ; 4) une motivation insuffisante des pharmacien·ne·s. Ces barrières étaient principalement liées à la rémunération, jugée insuffisante, et à la position peu claire des pharmacien·ne·s dans le système de santé (240).

En 2014, le programme IMAP a été implémenté dans un hôpital public en collaboration avec les pharmacies d'officine de Neuchâtel (241, 242). Trois facteurs de succès ont été identifiés : 1) l'expérience de la Pharmacie d'Unisanté avec le programme IMAP ; 2) l'implication du groupe de recherche de la Pharmacie d'Unisanté ; 3) la collaboration avec une startup externe (SISPha®) pour former et soutenir les pharmacien·ne·s. Des séances régulières avec les participants au projet ont été organisées (241).

Les programmes SISCare® se sont inspirés dès 2011 d'IMAP tout en le complétant par d'autres prestations pharmaceutiques (p. ex. établissement d'un plan de médication, entretien de polymédication, monitoring de la sécurité des médicaments en situation de vie réelle, etc.).

Dès 2016, l'OFSP a d'ailleurs soutenu une évaluation de l'implémentation d'un programme SISCare® dédié aux patient·s diabétiques de type 2 dans le cadre de sa stratégie soutenant le rôle du·de la pharmacien·ne d'officine dans les soins de base ainsi que les pratiques interprofessionnelles (243).

Une étude a estimé les coûts de l'implémentation de IMAP dans le contexte suisse. Ils étaient de 8'481 Francs pour la phase d'installation. Les coûts directs étaient de 666 CHF par patient·e par année. Les pharmacies doivent inclure au moins 16 patient·e·s pour couvrir les coûts liés à la phase d'installation (244). Ce nombre est réaliste pour une officine, mais il faut que la rémunération de cette prestation soit confirmée sur le long terme et s'adapte à des situations où un seul médicament est monitoré. A l'heure actuelle en effet, la prestation peut être facturée à l'assurance maladie seulement si les patient·e·s prennent au moins trois médicaments chroniques. Avec un quatrième médicament chronique (ou plus), le·la pharmacien·ne peut facturer également des entretiens de polymédication semestriels (48.60 CHF tous les 6 mois) (244). La rémunération est inexistante pour les patient·e·s ayant moins de trois médicaments chroniques ce qui devrait être reconsidéré.

L'implémentation des prestations cognitives en général et d'IMAP en particulier implique un changement profond de la pratique (p. ex. changements organisationnels, développement de la communication interprofessionnelle). Le soutien externe d'une équipe d'implémentation et d'une équipe de recherche ainsi que l'allocation d'une rémunération adéquate sont essentiels pour la durabilité à long terme d'un tel projet (241).

## **6.4 Conclusion**

La prise des médicaments peut avoir un impact radical sur l'évolution d'une maladie (245). Le traitement peut durer quelques semaines ou une vie entière, et les professionnels de santé doivent accompagner et soutenir leurs patient·e·s dans ce chemin. Ce travail de thèse a permis de générer de nouvelles connaissances qui pourront être intégrées dans la prise en charge des patient·e·s sous rivaroxaban, des patient·e·s dialysé·e·s et des patient·e·s diabétiques et avec atteinte rénale. De plus, ce travail a permis d'explorer les rôles complémentaires des pharmacien·ne·s et des infirmier·ère·s dans des programmes interprofessionnels de soutien de l'adhésion thérapeutique. L'implémentation des prestations soutenant l'adhésion doit se poursuivre et des nouvelles compétences (interprofessionnalité, compétences cliniques transculturelles) doivent être intégrées dans la pratique pour progresser dans ce fascinant domaine.

# Bibliographie

---

1. Elseviers M, Wettermark B, Almarsdottir AB, Andersen M, Benko R, Bennie M, et al. Drug Utilization Research. Methods and Applications. : John Wiley & Sons; 2016.
2. Sabate E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: World Health Organization (WHO); 2003 [Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42682/9241545992.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Accessed: 26.02.2019.
3. DiMatteo MR. Variations in patients' adherence to medical recommendations: a quantitative review of 50 years of research. *Medical care*. 2004;42(3):200-9.
4. Nieuwlaat R, Wilczynski N, Navarro T, Hobson N, Jeffery R, Keepanasseril A, et al. Interventions for enhancing medication adherence. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014;11:CD000011. 10.1002/14651858.CD000011.pub4
5. De Vera MA, Bhole V, Burns LC, Lacaille D. Impact of statin adherence on cardiovascular disease and mortality outcomes: a systematic review. *British journal of clinical pharmacology*. 2014;78(4):684-98.
6. Ruppap TM, Cooper PS, Mehr DR, Delgado JM, Dunbar-Jacob JM. Medication Adherence Interventions Improve Heart Failure Mortality and Readmission Rates: Systematic Review and Meta-Analysis of Controlled Trials. *Journal of the American Heart Association*. 2016;5(6). 10.1161/jaha.115.002606
7. Glass TR, Sterne JA, Schneider MP, De Geest S, Nicca D, Furrer H, et al. Self-reported nonadherence to antiretroviral therapy as a predictor of viral failure and mortality. *AIDS (London, England)*. 2015;29(16):2195-200. 10.1097/qad.0000000000000782
8. McCarthy R. The price you pay for the drug not taken. *Business and health*. 1998;16(10):27-8, 30, 2-3.
9. Bosworth HB, Granger BB, Mendys P, Brindis R, Burkholder R, Czajkowski SM, et al. Medication adherence: a call for action. *American heart journal*. 2011;162(3):412-24. 10.1016/j.ahj.2011.06.007
10. Berg JS, Dischler J, Wagner DJ, Raia JJ, Palmer-Shevlin N. Medication compliance: a healthcare problem. *The Annals of pharmacotherapy*. 1993;27(9 Suppl):S1-24.
11. Sensi BL, Achusim LE, Genest RP, Cosentino LA, Ford CC, Little JA, et al. Practical approach to determining costs and frequency of adverse drug events in a health care network. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists*. 2001;58(12):1126-32.
12. Levy G, Zamacona MK, Jusko WJ. Developing compliance instructions for drug labeling. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2000;68(6):586-91. 10.1067/mcp.2000.110976
13. McDonnell PJ, Jacobs MR. Hospital admissions resulting from preventable adverse drug reactions. *The Annals of pharmacotherapy*. 2002;36(9):1331-6. 10.1345/aph.1A333
14. Enhancing Prescription Medicine Adherence: A national Action Plan: National Council on Patient Information and Education; 2007 [Available from: <https://psnet.ahrq.gov/resources/resource/5937/Enhancing-Prescription-Medicine-Adherence-A-National-Plan>. Accessed: 26.02.2019.
15. Targeting Adherence: Groupement Pharmaceutique de l'Union Européenne [Available from: <https://www.pgeu.eu/en/policy/5-adherence.html>. Accessed: 09.04.2018.
16. Bugnon O, Buchmann M. [Community pharmacy and general internal medicine are at the same crossroads: some opportunities should be seized]. *Revue medicale suisse*. 2012;8(364):2287-8, 90-1.
17. Conn VS, Enriquez M, Ruppap TM, Chan KC. Meta-analyses of Theory Use in Medication Adherence Intervention Research. *American journal of health behavior*. 2016;40(2):155-71. 10.5993/ajhb.40.2.1

18. Somers I, Vercammen J, Thiéry D. Proposition de résolution visant à mettre en place un plan d'action en vue de favoriser l'observance thérapeutique des malades chroniques: Chambre des représentants de Belgique; 2016 [Available from: <http://www.dekamer.be/FLWB/pdf/54/2163/54K2163001.pdf>]. Accessed: 26.02.2019.
19. Use of medicines by the elderly. The role of pharmacy in promoting adherence: International Pharmaceutical Federation; 2018 [Available from: [https://www.fip.org/files/fip/publications/Use\\_of\\_medicines\\_by\\_the\\_elderly\\_The\\_role\\_of\\_pharmacy\\_in\\_promoting\\_adherence.pdf](https://www.fip.org/files/fip/publications/Use_of_medicines_by_the_elderly_The_role_of_pharmacy_in_promoting_adherence.pdf)]. Accessed: 26.02.2019.
20. Improving Patient Adherence to Treatment and Prevention Regimens to Promote Health: National Institutes of Health (NIH); 2018 [Available from: <https://grants.nih.gov/grants/guide/pa-files/PA-18-722.html>]. Accessed: 26.02.2019.
21. Vrijens B, Demonceau J, Urquhart J, De Geest S, Ruppert T, Dobbels F, et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol British Journal of Clinical Pharmacology*. 2012;73(5):691-705.
22. Blaschke TF, Osterberg L, Vrijens B, Urquhart J. Adherence to medications: insights arising from studies on the unreliable link between prescribed and actual drug dosing histories. *Annual review of pharmacology and toxicology*. 2012;52:275-301. 10.1146/annurev-pharmtox-011711-113247
23. Clifford S, Barber N, Horne R. Understanding different beliefs held by adherers, unintentional nonadherers, and intentional nonadherers: application of the Necessity-Concerns Framework. *Journal of psychosomatic research*. 2008;64(1):41-6. 10.1016/j.jpsychores.2007.05.004
24. Kardas P, Lewek P, Matyjaszczyk M. Determinants of patient adherence: a review of systematic reviews. *Frontiers in pharmacology*. 2013;4:91. 10.3389/fphar.2013.00091
25. Lehmann A, Aslani P, Ahmed R, Celio J, Gauchet A, Bedouch P, et al. Assessing medication adherence: options to consider. *International journal of clinical pharmacy*. 2014;36(1):55-69. 10.1007/s11096-013-9865-x
26. Lam WY, Fresco P. Medication Adherence Measures: An Overview. *BioMed research international*. 2015;2015:217047. 10.1155/2015/217047
27. Cook P, Schmiege S, McClean M, Aagaard L, Kahook M. Practical and analytic issues in the electronic assessment of adherence. *Western journal of nursing research*. 2012;34(5):598-620. 10.1177/0193945911427153
28. Haynes RB, Yao X, Degani A, Kripalani S, Garg A, McDonald HP. Interventions to enhance medication adherence. *CochraneDatabaseSystRev*. 2005(4):CD000011.
29. Celio J, Schneider MP. Gros plan sur l'adhésion thérapeutique [Internet]; 2016 13.09.2016. Podcast. Available from: <http://www.rts.ch/audio/la-1ere/programmes/cqfd/7977027-gros-plan-sur-l-adhesion-therapeutique-13-09-2016.html>
30. Burnier M, Schneider MP, Chiolerio A, Stubi CL, Brunner HR. Electronic compliance monitoring in resistant hypertension: the basis for rational therapeutic decisions. *JHypertens*. 2001;19(2):335-41.
31. 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 research international*. 2015;2015:ID 103546. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/103546>
32. Celio J, Duarte Vaquinhas Nobre D, Lamine F, Pruijm M, Wuerzner G, Clair C, et al. Protocole 454/15 "Patients diabétiques et insuffisants rénaux: un programme interdisciplinaire de soutien à l'adhésion thérapeutique PANDIA\_IRIS". 2015.
33. Fisher JD, Amico KR, Fisher WA, Harman JJ. The information-motivation-behavioral skills model of antiretroviral adherence and its applications. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2008;5(4):193-203.
34. Schneider MP, Krummenacher I, Figueiredo H, Marquis J, Bugnon O. Adherence: a review of education, research, practice and policy in Switzerland. *Pharmacy Practice*. 2009;7(2):63-73.

35. WHO. World's health professions call for new emphasis on working together: The World Health Profession Alliance (WHPA); 2013 [Available from: [http://www.whpa.org/WHPA\\_Statement\\_collaborative\\_practice.pdf](http://www.whpa.org/WHPA_Statement_collaborative_practice.pdf). Accessed: 26.02.2019.
36. de la Tribonnière X. L'interdisciplinarité en éducation thérapeutique du patient: du concept à une proposition de critères d'évaluation. *Educ Ther Patient*. 2013;5(1):163-76.
37. Allen DD, Penn MA, Nora LM. Interdisciplinary healthcare education: fact or fiction? *American journal of pharmaceutical education*. 2006;70(2):39.
38. Atwal A, Caldwell K. Do multidisciplinary integrated care pathways improve interprofessional collaboration? *Scandinavian journal of caring sciences*. 2002;16(4):360-7.
39. WHO global strategy on integrated people-centred health services 2016-2026: World Health Organization (WHO); 2015 [Available from: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/180984/WHO\\_HIS\\_SDS\\_2015.20\\_eng.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/180984/WHO_HIS_SDS_2015.20_eng.pdf?sequence=1). Accessed: 26.02.2019.
40. Collaboration entre les professionnels de la santé Académie Suisse des Sciences Médicales (ASSM); 2014 [Available from: <https://www.samw.ch/fr/Projets/Interprofessionnalite.html>. Accessed: 26.02.2019.
41. Postulat 12.3864 "Place des pharmacies dans les soins de base": L'Assemblée fédérale — Le Parlement suisse 2012 [Available from: <https://www.parlament.ch/fr/ratsbetrieb/suche-curia-vista/geschaeft?AffairId=20123864>. Accessed: 26.02.2019.
42. Place des pharmacies dans les soins de base. Rapport du Conseil fédéral élaboré en réponse au postulat Humbel (12.3864) du 27 septembre 2012: Confédération suisse, Conseil fédéral 2016 [Available from: <https://www.bag.admin.ch/bag/fr/home/strategie-und-politik/nationale-gesundheitspolitik/koordinierte-versorgung/verstaerkung-bestehender-aktivitaeten-koordinierte-versorgung/rolle-der-apotheken-in-der-grundversorgung-postulat-humbel-koordinierte-versorgung.html>. Accessed: 26.02.2019.
43. Programme de promotion "Interprofessionnalité dans le domaine de la santé": Confédération suisse. Office fédéral de la santé publique OFSP. ; [Available from: <https://www.bag.admin.ch/bag/fr/home/strategie-und-politik/nationale-gesundheitspolitik/foerderprogramme-der-fachkraefteinitiative-plus/foerderprogramme-interprofessionalitaet.html>. Accessed: 26.02.2019.
44. Mesnil M. Revision de la RBP: "Des corrections s'imposent de toute urgence". *Dosis*. 2017;77.
45. Krummenacher I, Cavassini M, Bugnon O, Schneider MP. An interdisciplinary HIV-adherence program combining motivational interviewing and electronic antiretroviral drug monitoring. *AIDS care*. 2011;23(5):550-61. 10.1080/09540121.2010.525613
46. Becker F, Boissier C, Bressollette L, Bura-Rivière A, Carpentier P, Constans J, et al. *La maladie thrombo-embolique veineuse*: Elsevier Masson; 2015.
47. Schulman S, Singer D, Ageno W, Casella IB, Desch M, Goldhaber SZ. NOACs for treatment of venous thromboembolism in clinical practice. *Thrombosis and haemostasis*. 2017;117(7):1317-25. 10.1160/th17-01-0065
48. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *JHypertens*. 2003;21(6):1011-53.
49. Ficher A-M, Siguret V, Fiessinger J-N. *Les traitements antithrombotiques*: John Libbey Eurotext; 2014.
50. Delavenne X, Laporte S, Mismetti P. [New oral anticoagulants: pharmacological data to know for clinical practice]. *Revue medicale suisse*. 2014;10(416):319-24.
51. Information sur le médicament: Swissmedic, Schweizerisches Heilmittelinstitut; [Available from: <http://www.swissmedicinfo.ch/>. Accessed: 26.02.2019.
52. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016;149(2):315-52. 10.1016/j.chest.2015.11.026
53. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM, American College of Chest P. *Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis*, 9th ed:

- American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e24S-43S. 10.1378/chest.11-2291
54. Amin A, Marrs JC. Direct Oral Anticoagulants for the Management of Thromboembolic Disorders: The Importance of Adherence and Persistence in Achieving Beneficial Outcomes. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2016;22(7):605-16. 10.1177/1076029615601492
55. Hanemaaijer S, Sodihardjo F, Horikx A, Wensing M, De Smet PA, Bouvy ML, et al. Trends in antithrombotic drug use and adherence to non-vitamin K oral anticoagulants in the Netherlands. *International journal of clinical pharmacy*. 2015;37(6):1128-35. 10.1007/s11096-015-0174-4
56. Cohen AT, Hamilton M, Mitchell SA, Phatak H, Liu X, Bird A, et al. Comparison of the Novel Oral Anticoagulants Apixaban, Dabigatran, Edoxaban, and Rivaroxaban in the Initial and Long-Term Treatment and Prevention of Venous Thromboembolism: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *PloS one*. 2015;10(12):e0144856. 10.1371/journal.pone.0144856
57. van der Hulle T, Kooiman J, den Exter PL, Dekkers OM, Klok FA, Huisman MV. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2014;12(3):320-8. 10.1111/jth.12485
58. Mazzolai L, Aboyans V, Ageno W, Agnelli G, Alatri A, Bauersachs R, et al. Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: a joint consensus document from the European Society of Cardiology working groups of aorta and peripheral vascular diseases and pulmonary circulation and right ventricular function. *European heart journal*. 2018;39(47):4208-18. 10.1093/eurheartj/ehx003
59. Celio J, Alatri A, Locatelli I, Salvi M, Alberio L, Bugnon O, et al. Protocole 247/14 "Rivaroxaban et adhésion thérapeutique, étude pilote (RIVA)". 2014.
60. Lai YF, Neo JK, Cheen MH, Kong MC, Tai BC, Ng HJ. Comparison of Medication Adherence and Treatment Persistence between New Oral Anticoagulant and Warfarin among Patients. *Ann Acad Med Singapore*. 2016;45(1):12-7.
61. Ageno W, Mantovani LG, Haas S, Kreutz R, Monje D, Schneider J, et al. Safety and effectiveness of oral rivaroxaban versus standard anticoagulation for the treatment of symptomatic deep-vein thrombosis (XALIA): an international, prospective, non-interventional study. *The Lancet Haematology*. 2016;3(1):e12-21. 10.1016/s2352-3026(15)00257-4
62. Buller HR, Lensing AW, Prins MH, Agnelli G, Cohen A, Gallus AS, et al. A dose-ranging study evaluating once-daily oral administration of the factor Xa inhibitor rivaroxaban in the treatment of patients with acute symptomatic deep vein thrombosis: the Einstein-DVT Dose-Ranging Study. *Blood*. 2008;112(6):2242-7. 10.1182/blood-2008-05-160143
63. Keller L, Marten S, Hecker J, Sahin K, Tittl L, Beyer-Westendorf J. Venous thromboembolism therapy with rivaroxaban in daily-care patients: Results from the Dresden NOAC registry. *International Journal of Cardiology*. 2018;257:276-82. 10.1016/j.ijcard.2017.10.097
64. Ang KS, Bougeard D, Boulahrouz R, Bourbigot B, Charasse C, Le Cacheux P, et al. *L'insuffisance rénale, prévention et traitements*: Elseviers Masson; 2007.
65. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease: KDIGO - Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2012 [Available from: [http://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO\\_2012\\_CKD\\_GL.pdf](http://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf). Accessed: 26.02.2019.
66. Zanchi A, Cherpillod A, Pitteloud N, Burnier M, Pruijm M. Insuffisance rénale et diabète: les précautions à prendre. *Forum Med Suisse* 2014;14(6).
67. Ponte B, Pruijm M, Marques-Vidal P, Martin PY, Burnier M, Paccaud F, et al. Determinants and burden of chronic kidney disease in the population-based CoLaus study: a cross-sectional analysis. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the*



85. Wileman V, Farrington K, Wellsted D, Almond M, Davenport A, Chilcot J. Medication beliefs are associated with phosphate binder non-adherence in hyperphosphatemic haemodialysis patients. *British journal of health psychology*. 2015;20(3):563-78. 10.1111/bjhp.12116
86. Martin PY, Droulez MG, Sexton-Dobby A, Marangon N, Hadaya K, Saudan P, et al. [The importance of education in the management of chronic kidney disease patient]. *Revue medicale suisse*. 2009;5(192):470-2, 4.
87. Chiu YW, Teitelbaum I, Misra M, de Leon EM, Adzize T, Mehrotra R. Pill burden, adherence, hyperphosphatemia, and quality of life in maintenance dialysis patients. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2009;4(6):1089-96. 10.2215/cjn.00290109
88. Neri L, Martini A, Andreucci VE, Gallieni M, Rey LA, Brancaccio D. Regimen complexity and prescription adherence in dialysis patients. *American journal of nephrology*. 2011;34(1):71-6. 10.1159/000328391
89. Saran R, Bragg-Gresham JL, Rayner HC, Goodkin DA, Keen ML, Van Dijk PC, et al. Nonadherence in hemodialysis: associations with mortality, hospitalization, and practice patterns in the DOPPS. *Kidney international*. 2003;64(1):254-62. 10.1046/j.1523-1755.2003.00064.x
90. Griva K, Ng HJ, Loei J, Mooppil N, McBain H, Newman SP. Managing treatment for end-stage renal disease--a qualitative study exploring cultural perspectives on facilitators and barriers to treatment adherence. *Psychology & health*. 2013;28(1):13-29. 10.1080/08870446.2012.703670
91. Karamanidou C, Clatworthy J, Weinman J, Horne R. A systematic review of the prevalence and determinants of nonadherence to phosphate binding medication in patients with end-stage renal disease. *BMC nephrology*. 2008;9:2. 10.1186/1471-2369-9-2
92. Browne T, Merighi JR. Barriers to adult hemodialysis patients' self-management of oral medications. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2010;56(3):547-57. 10.1053/j.ajkd.2010.03.002
93. Van Camp YP, Huybrechts SA, Van Rompaey B, Elseviers MM. Nurse-led education and counselling to enhance adherence to phosphate binders. *Journal of clinical nursing*. 2012;21(9-10):1304-13. 10.1111/j.1365-2702.2011.03967.x
94. Schmitt KE, Edie CF, Laflam P, Simbartl LA, Thakar CV. Adherence to antihypertensive agents and blood pressure control in chronic kidney disease. *American journal of nephrology*. 2010;32(6):541-8. 10.1159/000321688
95. Muntner P, Judd SE, Krousel-Wood M, McClellan WM, Safford MM. Low medication adherence and hypertension control among adults with CKD: data from the REGARDS (Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke) Study. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2010;56(3):447-57. 10.1053/j.ajkd.2010.02.348
96. Lee A, Song X, Khan I, Belozeroff V, Goodman W, Fulcher N, et al. Association of cinacalcet adherence and costs in patients on dialysis. *Journal of medical economics*. 2011;14(6):798-804. 10.3111/13696998.2011.627404
97. Forni Ognà V, Pruijm M, Zwiackner C, Wuerzner G, Tousset E, Burnier M. Clinical benefits of an adherence monitoring program in the management of secondary hyperparathyroidism with cinacalcet: results of a prospective randomized controlled study. *BioMed research international*. 2013;2013:104892. 10.1155/2013/104892
98. Yu ZL, Lee VY, Kang AW, Chan S, Foo M, Chan CM, et al. Rates of Intentional and Unintentional Nonadherence to Peritoneal Dialysis Regimes and Associated Factors. *PLoS one*. 2016;11(2):e0149784. 10.1371/journal.pone.0149784
99. Celio J, Schuetz M, Pruijm M, Bugnon O, Schneider MP. Protocole 35/15 "Dialyse chronique et adhésion thérapeutique: évaluation des perceptions des patients en dialyse chronique au CHUV face à leurs médicaments (DIANA)". 2015.
100. Martin Y, Collet TH, Bodenmann P, Blum MR, Zimmerli L, Gaspoz JM, et al. The lower quality of preventive care among forced migrants in a country with universal healthcare coverage. *Preventive medicine*. 2014;59:19-24. 10.1016/j.ypmed.2013.11.006

101. Jaboyedoff M, Genton B, Masserey E, Bodenmann P, Rimaz R, de Valliere S. [Hepatitis B and migrants: should we do better?]. *Revue medicale suisse*. 2014;10(421):617-21.
102. Jaton L, Kritikos A, Bodenmann P, Greub G, Merz L. [European migrant crisis and reemergence of infections in Switzerland]. *Revue medicale suisse*. 2016;12(514):749-53.
103. McQuaid EL, Landier W. Cultural Issues in Medication Adherence: Disparities and Directions. *Journal of general internal medicine*. 2018;33(2):200-6. 10.1007/s11606-017-4199-3
104. Hagon-Traub I, Schluter V, Chinet L. [How to tackle the epidemic of diabetes: strategy at cantonal level]. *Revue medicale suisse*. 2013;9(389):1206-8, 10-1.
105. Helou N, Talhouedec D, Shaha M, Zanchi A. The impact of a multidisciplinary self-care management program on quality of life, self-care, adherence to anti-hypertensive therapy, glycemic control, and renal function in diabetic kidney disease: A Cross-over Study Protocol. *BMC nephrology*. 2016;17(1):88. 10.1186/s12882-016-0279-6
106. Krzesinski JM, Scheen AJ. [Diabetic kidney disease: current management and potential future options]. *Revue medicale suisse*. 2015;11(483):1534-8, 40-2.
107. Lamine F, Philippe J, Zanchi A. Antidiabétiques et insuffisance rénale. *Médecine Clinique endocrinologie & diabète*. 2014;72:21-7.
108. 10. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes care*. 2018;41(Suppl 1):S105-s18. 10.2337/dc18-S010
109. Zanchi A. Diabète et Dialyse 2016 [Available from: [https://vincentbourquin.files.wordpress.com/2016/04/6-diabc3a8te-et-dialyse\\_pd-dr-anne-zanchi.pdf](https://vincentbourquin.files.wordpress.com/2016/04/6-diabc3a8te-et-dialyse_pd-dr-anne-zanchi.pdf)]. Accessed: 26.02.2019.
110. 9. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes care*. 2018;41(Suppl 1):S86-s104. 10.2337/dc18-S009
111. Williams AF, Manias E, Walker R. Adherence to multiple, prescribed medications in diabetic kidney disease: A qualitative study of consumers' and health professionals' perspectives. *International journal of nursing studies*. 2008;45(12):1742-56. 10.1016/j.ijnurstu.2008.07.002
112. Williams A, Manias E, Walker R, Gorelik A. A multifactorial intervention to improve blood pressure control in co-existing diabetes and kidney disease: a feasibility randomized controlled trial. *Journal of advanced nursing*. 2012;68(11):2515-25. 10.1111/j.1365-2648.2012.05950.x
113. Shani M, Vinker S, Feldman L. End-stage renal disease and adherence to angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers among patients with diabetes. *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn)*. 2017;19(6):627-31. 10.1111/jch.12976
114. Chang PY, Chien LN, Lin YF, Chiou HY, Chiu WT. Nonadherence of Oral Antihyperglycemic Medication Will Increase Risk of End-Stage Renal Disease. *Medicine*. 2015;94(47):e2051. 10.1097/md.0000000000002051
115. Ito H, Sato T, Satoh-Asahara N, Noda M. Impact of medication adherence on renal function in comorbid patients with type 2 diabetes and depression: protocol for a cohort study. *BMC family practice*. 2015;16:124. 10.1186/s12875-015-0339-1
116. Ito H, Sato T, Satoh-Asahara N, Noda M. Erratum to: Impact of medication adherence on renal function in comorbid patients with type 2 diabetes and depression: protocol for a cohort study. *BMC family practice*. 2017;18(1):61. 10.1186/s12875-017-0629-x
117. Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady DG, Newman TB. *Designing Clinical Research*: Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business; 2013.
118. Fall E, Gauchet A, Izaute M, Horne R, Chakroun N. Validation of the French version of the Beliefs about Medicines Questionnaire (BMQ) among diabetes and HIV patients. *Revue européenne de psychologie appliquée*. 2014;64:335-43.
119. Rotzinger A, Cavassini M, Bugnon O, Schneider MP. Development of an algorithm for analysing the electronic measurement of medication adherence in routine HIV care. *International journal of clinical pharmacy*. 2016;38(5):1210-8. 10.1007/s11096-016-0354-x

120. Choudhry NK, Shrank WH, Levin RL, Lee JL, Jan SA, Brookhart MA, et al. Measuring concurrent adherence to multiple related medications. *Am J Manag Care*. 2009;15(7):457-64.
121. Hess LM, Raebel MA, Conner DA, Malone DC. Measurement of adherence in pharmacy administrative databases: a proposal for standard definitions and preferred measures. *The Annals of pharmacotherapy*. 2006;40(7-8):1280-88. 10.1345/aph.1H018
122. Andrade SE, Kahler KH, Frech F, Chan KA. Methods for evaluation of medication adherence and persistence using automated databases. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2006;15(8):565-74; discussion 75-7. 10.1002/pds.1230
123. Martin BC, Wiley-Exley EK, Richards S, Domino ME, Carey TS, Sleath BL. Contrasting measures of adherence with simple drug use, medication switching, and therapeutic duplication. *The Annals of pharmacotherapy*. 2009;43(1):36-44. 10.1345/aph.1K671
124. Sikka R, Xia F, Aubert RE. Estimating medication persistency using administrative claims data. *Am J Manag Care*. 2005;11(7):449-57.
125. Sattler EL, Lee JS, Perri M, 3rd. Medication (re)fill adherence measures derived from pharmacy claims data in older Americans: a review of the literature. *Drugs & aging*. 2013;30(6):383-99. 10.1007/s40266-013-0074-z
126. Arnet I, Kooij MJ, Messerli M, Hersberger KE, Heerdink ER, Bouvy M. Proposal of Standardization to Assess Adherence With Medication Records: Methodology Matters. *The Annals of pharmacotherapy*. 2016;50(5):360-8. 10.1177/1060028016634106
127. Vollmer WM, Xu M, Feldstein A, Smith D, Waterbury A, Rand C. Comparison of pharmacy-based measures of medication adherence. *BMC health services research*. 2012;12:155. 10.1186/1472-6963-12-155
128. Dima AL, Dedi D. Computation of adherence to medication and visualization of medication histories in R with AdhereR: Towards transparent and reproducible use of electronic healthcare data. *PloS one*. 2017;12(4):e0174426. 10.1371/journal.pone.0174426
129. Horne R, Weinman J, Hankins M. The beliefs about medicines questionnaire: The development and evaluation of a new method for assessing the cognitive representation of medication. *Psychology and Health*. 1997;14:1-24.
130. Mahler C, Hermann K, Horne R, Jank S, Haefeli WE, Szecsenyi J. Patients' beliefs about medicines in a primary care setting in Germany. *Journal of evaluation in clinical practice*. 2012;18(2):409-13. 10.1111/j.1365-2753.2010.01589.x
131. Munro SA, Lewin SA, Swart T, Volmink J. A review of health behaviour theories: how useful are these for developing interventions to promote long-term medication adherence for TB and HIV/AIDS? *BMCPublic Health*. 2007;7(1):104.
132. Fisher JD, Fisher WA, Amico KR, Harman JJ. An information-motivation-behavioral skills model of adherence to antiretroviral therapy. *Health Psychol*. 2006;25(4):462-73.
133. ADVANCE Risk Engine - Calculate the predicted risks of complications in your diabetic patients: The George Institute for Global Health; [Available from: <http://www.advanceriskengine.com/>. Accessed: 26.02.2019.
134. UKPDS Risk Engine: University of Oxford; Diabetes Trials Unit; Radcliffe Department of Medicine; [Available from: <https://www.dtu.ox.ac.uk/riskengine/>. Accessed: 26.02.2019.
135. Wang M. Generalized Estimating Equations in Longitudinal Data Analysis: A Review and Recent Developments. *Advances in Statistics*. 2014. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/303728>
136. Hubbard AE, Ahern J, Fleischer NL, Van der Laan M, Lippman SA, Jewell N, et al. To GEE or not to GEE: comparing population average and mixed models for estimating the associations between neighborhood risk factors and health. *Epidemiology (Cambridge, Mass)*. 2010;21(4):467-74. 10.1097/EDE.0b013e3181caeb90
137. Sommet L, Morselli D. Keep Calm and Learn Multilevel Logistic Modeling: A Simplified Three-Step Procedure Using Stata, R, Mplus and SPSS. *International Review of Social Psychology*. 2017;30(1):203-18. <https://doi.org/10.5334/irsp.90>
138. Gaudart J, Giorgi R, Thalabard JC, Thiam D, Whegang S. Modèles linéaires à effets mixtes 2010 [Available from: [cybertim.timone.univ-mrs.fr/infos-divers/atelierR/atelier\\_r\\_seance3](http://cybertim.timone.univ-mrs.fr/infos-divers/atelierR/atelier_r_seance3). Accessed:

139. Gueorguieva R, Krystal JH. Move over ANOVA: progress in analyzing repeated-measures data and its reflection in papers published in the Archives of General Psychiatry. *Archives of general psychiatry*. 2004;61(3):310-7. 10.1001/archpsyc.61.3.310
140. Hong J, Ottoboni K. Generalized Estimating Equations (GEE) 2017 [Available from: <https://rlbarter.github.io/Practical-Statistics/2017/05/10/generalized-estimating-equations-gee/>]. Accessed: 26.02.2019.
141. Cho JY, Lee E. Reducing Confusion about Grounded Theory and Qualitative Content Analysis: Similarities and Differences. *The Qualitative Report*.19(32):1-20.
142. 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.
143. Celio J, Ninane F, Bugnon O, Schneider MP. Pharmacist-nurse collaborations in medication adherence-enhancing interventions: A review. *Patient education and counseling*. 2018;101(7):1175-92. 10.1016/j.pec.2018.01.022
144. Heit JA. Epidemiology of venous thromboembolism. *Nature reviews Cardiology*. 2015;12(8):464-74. 10.1038/nrcardio.2015.83
145. Garcia D, Libby E, Crowther MA. The new oral anticoagulants. *Blood*. 2010;115(1):15-20. 10.1182/blood-2009-09-241851
146. Castellucci LA, Cameron C, Le Gal G, Rodger MA, Coyle D, Wells PS, et al. Clinical and safety outcomes associated with treatment of acute venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Jama*. 2014;312(11):1122-35. 10.1001/jama.2014.10538
147. Castellucci LA, Chiang P, Pecarskie A, Le Gal G, Rodger M. Comparing Medication Adherence Tools for the Direct Oral Anticoagulants Rivaroxaban and Apixaban. *Blood*. 2017;130(Suppl 1):3713.
148. Mueck W, Stampfuss J, Kubitzka D, Becka M. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of rivaroxaban. *Clinical pharmacokinetics*. 2014;53(1):1-16. 10.1007/s40262-013-0100-7
149. Vrijens B, Heidbuchel H. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: considerations on once- vs. twice-daily regimens and their potential impact on medication adherence. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2015;17(4):514-23. 10.1093/europace/euu311
150. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet (London, England)*. 2007;370(9596):1453-7. 10.1016/s0140-6736(07)61602-x
151. De Geest S, Zullig LL, Dunbar-Jacob J, Helmy R, Hughes DA, Wilson IB, et al. ESPACOMP Medication Adherence Reporting Guideline (EMERGE). *Annals of internal medicine*. 2018;169(1):30-5. 10.7326/m18-0543
152. Schneider MP, Achtari Jeanneret L, Chevaux B, Backes C, Wagner AD, Bugnon O, et al. A Novel Approach to Better Characterize Medication Adherence in Oral Anticancer Treatments. *Frontiers in pharmacology*. 2018;9:1567. 10.3389/fphar.2018.01567
153. Gertsch A, Michel O, Locatelli I, Bugnon O, Rickenbach M, Cavassini M, et al. Adherence to antiretroviral treatment decreases during postpartum compared to pregnancy: a longitudinal electronic monitoring study. *AIDS patient care and STDs*. 2013;27(4):208-10. 10.1089/apc.2013.0005
154. Coleman CI, Roberts MS, Sobieraj DM, Lee S, Alam T, Kaur R. Effect of dosing frequency on chronic cardiovascular disease medication adherence. *Current medical research and opinion*. 2012;28(5):669-80. 10.1185/03007995.2012.677419
155. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *The New England journal of medicine*. 2010;363(26):2499-510. 10.1056/NEJMoa1007903
156. Celio J, Alatri A, Locatelli I, Salvi M, Bugnon O, Schneider MP, et al. Patient adherence to rivaroxaban in deep vein thrombosis, a cohort study (RIVA) – quantitative results Sent for publication. 2019.

157. Vaughan Sarrazin MS, Cram P, Mazur A, Ward M, Reisinger HS. Patient perspectives of dabigatran: analysis of online discussion forums. *The patient*. 2014;7(1):47-54. 10.1007/s40271-013-0027-y
158. Clarkesmith DE, Lip GYH, Lane DA. Patients' experiences of atrial fibrillation and non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs), and their educational needs: A qualitative study. *Thrombosis Research*. 2017;153. <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2017.03.002>
159. Tong A, Sainsbury P, Craig J. Consolidated criteria for reporting qualitative research (COREQ): a 32-item checklist for interviews and focus groups. *International journal for quality in health care : journal of the International Society for Quality in Health Care*. 2007;19(6):349-57. 10.1093/intqhc/mzm042
160. OFSP-Bulletin. Magazine d'information pour professionnels de la santé et pour les médias. : Confédération suisse. Département fédéral de l'intérieur DFI. Office fédéral de la santé publique OFSP. ; 2018 [Available from: [https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:lhdtge4XnO8J:https://www.bag.admin.ch/dam/bag/fr/dokumente/cc/Kampagnen/Bulletin/2018/BU\\_6\\_18.pdf\\_download.pdf/BAG\\_Bulletin\\_FR\\_6\\_2018.pdf+&cd=1&hl=it&ct=clnk&gl=ch](https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:lhdtge4XnO8J:https://www.bag.admin.ch/dam/bag/fr/dokumente/cc/Kampagnen/Bulletin/2018/BU_6_18.pdf_download.pdf/BAG_Bulletin_FR_6_2018.pdf+&cd=1&hl=it&ct=clnk&gl=ch). Accessed: 26.02.2019.
161. Cushner FD, Nett MP. The Future of Thromboembolic Prophylaxis. *Seminars in Arthroplasty*. 2009;20(4):251-4. 10.1053/j.sart.2009.10.009
162. Barnes GD, Nallamotheu BK, Sales AE, Froehlich JB. Reimagining Anticoagulation Clinics in the Era of Direct Oral Anticoagulants. *Circulation Cardiovascular quality and outcomes*. 2016;9(2):182-5. 10.1161/circoutcomes.115.002366
163. Griva K, Lai AY, Lim HA, Yu Z, Foo MW, Newman SP. Non-adherence in patients on peritoneal dialysis: a systematic review. *PloS one*. 2014;9(2):e89001. 10.1371/journal.pone.0089001
164. Burnier M, Pruijm M, Wuerzner G, Santschi V. Drug adherence in chronic kidney diseases and dialysis. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2015;30(1):39-44. 10.1093/ndt/gfu015
165. Ghimire S, Castelino RL, Lioufas NM, Peterson GM, Zaidi ST. Nonadherence to Medication Therapy in Haemodialysis Patients: A Systematic Review. *PloS one*. 2015;10(12):e0144119. 10.1371/journal.pone.0144119
166. Aspden T, Wolley MJ, Ma TM, Rajah E, Curd S, Kumar D, et al. Understanding barriers to optimal medication management for those requiring long-term dialysis: rationale and design for an observational study, and a quantitative description of study variables and data. *BMC nephrology*. 2015;16:102. 10.1186/s12882-015-0097-2
167. Celio J, Lelubre M, Maeder S, Halabi G, Bugnon O, Bodenmann P, et al. Medication adherence, beliefs about medications and migration status – qualitative results of in-depth interviews with patients in a Swiss dialysis unit (DIANA study) Manuscript. (Manuscript in preparation)2019.
168. Ofac - la coopérative professionnelle des pharmaciens suisses [Available from: <http://www.ofac.ch/fr/index.htm>. Accessed: 26.02.2019.
169. Greevy RA, Jr., Huizinga MM, Roumie CL, Grijalva CG, Murff H, Liu X, et al. Comparisons of persistence and durability among three oral antidiabetic therapies using electronic prescription-fill data: the impact of adherence requirements and stockpiling. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2011;90(6):813-9. 10.1038/clpt.2011.228
170. Demonceau J, Ruppar T, Kristanto P, Hughes DA, Fargher E, Kardas P, et al. Identification and assessment of adherence-enhancing interventions in studies assessing medication adherence through electronically compiled drug dosing histories: a systematic literature review and meta-analysis. *Drugs*. 2013;73(6):545-62. 10.1007/s40265-013-0041-3
171. Abrecht L, Anchisi A, Widmer D, Bugnon O, Du Pasquier S, Jotterand S, et al. Gérer un semainier à plusieurs chez un patient bénéficiaire de soins à domicile. *Revue medicale suisse*. 2014;10:2246-50.

172. Santschi V, Burnier M, Peytremann-Bridevaux I. Utilité des outils d'aide à la prise médicamenteuse pour améliorer l'adhésion au traitement. *Revue medicale suisse*. 2012;8:816-.
173. Zedler BK, Kakad P, Colilla S, Murrelle L, Shah NR. Does packaging with a calendar feature improve adherence to self-administered medication for long-term use? A systematic review. *Clinical therapeutics*. 2011;33(1):62-73. 10.1016/j.clinthera.2011.02.003
174. Blanc C, Martin PY. [Treatment of hyperkalemia: 2.0 version]. *Revue medicale suisse*. 2018;14(595):406-10.
175. Lainscak M. How to Improve Adherence to Life-saving Heart Failure Treatments with Potassium Binders. *Cardiac failure review*. 2017;3(1):33-9. 10.15420/cfr.2017.2.1
176. Deshpande S, Quek RG, Forbes CA, de Kock S, Kleijnen J, Gandra SR, et al. A systematic review to assess adherence and persistence with statins. *Current medical research and opinion*. 2017;33(4):769-78. 10.1080/03007995.2017.1281109
177. Burnier M. Drug adherence in hypertension. *Pharmacological research*. 2017;125(Pt B):142-9. 10.1016/j.phrs.2017.08.015
178. Arnet I, Greenland M, Knuiman MW, Rankin JM, Hung J, Nedkoff L, et al. Operationalization and validation of a novel method to calculate adherence to polypharmacy with refill data from the Australian pharmaceutical benefits scheme (PBS) database. *Clinical epidemiology*. 2018;10:1181-94. 10.2147/clep.s153496
179. Denhaerynck K, Manhaeve D, Dobbels F, Garzoni D, Nolte C, De Geest S. Prevalence and consequences of nonadherence to hemodialysis regimens. *American journal of critical care : an official publication, American Association of Critical-Care Nurses*. 2007;16(3):222-35; quiz 36.
180. Kim Y, Evangelista LS. Relationship between illness perceptions, treatment adherence, and clinical outcomes in patients on maintenance hemodialysis. *Nephrology nursing journal : journal of the American Nephrology Nurses' Association*. 2010;37(3):271-80; quiz 81.
181. Chater AM, Parham R, Riley S, Hutchison AJ, Horne R. Profiling patient attitudes to phosphate binding medication: a route to personalising treatment and adherence support. *Psychology & health*. 2014;29(12):1407-20. 10.1080/08870446.2014.942663
182. Horne R, Weinman J. Patients' beliefs about prescribed medicines and their role in adherence to treatment in chronic physical illness. *Journal of psychosomatic research*. 1999;47(6):555-67.
183. Lam LW, Lee DT, Shiu AT. The dynamic process of adherence to a renal therapeutic regimen: perspectives of patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *International journal of nursing studies*. 2014;51(6):908-16. 10.1016/j.ijnurstu.2013.10.012
184. McKillop G, Joy J. Patients' experience and perceptions of polypharmacy in chronic kidney disease and its impact on adherent behaviour. *Journal of renal care*. 2013;39(4):200-7. 10.1111/j.1755-6686.2013.12037.x
185. Rifkin DE, Laws MB, Rao M, Balakrishnan VS, Sarnak MJ, Wilson IB. Medication adherence behavior and priorities among older adults with CKD: a semistructured interview study. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2010;56(3):439-46. 10.1053/j.ajkd.2010.04.021
186. Krespi R, Bone M, Ahmad R, Worthington B, Salmon P. Haemodialysis patients' beliefs about renal failure and its treatment. *Patient education and counseling*. 2004;53(2):189-96. 10.1016/S0738-3991(03)00147-2
187. Tijerina MS. Psychosocial factors influencing Mexican-American women's adherence with hemodialysis treatment. *Social work in health care*. 2006;43(1):57-74. 10.1300/J010v43n01\_04
188. Celio J, Ballabeni P, Maeder S, Saidi N, Halabi G, Bugnon O, et al. Medication adherence and beliefs in chronic dialysis: the influence of the patient's migration status (DIANA study). Quantitative results. . (Manuscript in preparation)2019.
189. Martin LR, Haskard-Zolnieriek KB, DiMatteo MR. Health behavior change and treatment adherence : evidence-based guidelines for improving healthcare. Oxford; New York: Oxford University Press; 2010. 212 p.

190. Mays N, Pope C. Rigour and qualitative research. *BMJ (Clinical research ed)*. 1995;311(6997):109-12.
191. Battistella M, Fleites R, Wong R, Jassal SV. Development, validation, and implementation of a medication adherence survey to seek a better understanding of the hemodialysis patient. *Clinical nephrology*. 2016;85(1):12-22. 10.5414/cn108654
192. Rollnick S, Miller WR. What is the motivational interviewing? *Behavioural and Cognitive Psychotherapy*. 1995;23:325-34.
193. Baker DW. The meaning and the measure of health literacy. *Journal of general internal medicine*. 2006;21(8):878-83. 10.1111/j.1525-1497.2006.00540.x
194. Katz SJ, Hawley S. The value of sharing treatment decision making with patients: expecting too much? *Jama*. 2013;310(15):1559-60. 10.1001/jama.2013.278944
195. Althaus F, Hudelson P, Domenig D, Green AR, Bodenmann P. Compétences cliniques transculturelles et pratique médicale. Quels besoins, quels outils, quel impact? . *Forum Med Suisse*. 2010;10:79-83.
196. Nafradi L, Nakamoto K, Schulz PJ. Is patient empowerment the key to promote adherence? A systematic review of the relationship between self-efficacy, health locus of control and medication adherence. *PLoS one*. 2017;12(10):e0186458. 10.1371/journal.pone.0186458
197. Convention relative à la structure tarifaire RBP IV/1: pharmasuisse; 2016 [Available from: <https://www.pharmasuisse.org/data/docs/fr/4711/Convention-tarifaire-RBP-IV-1.pdf?v=1.0>. Accessed: 26.02.2019.
198. Kasenda B, von Elm E, You J, Blumle A, Tomonaga Y, Saccilotto R, et al. Prevalence, characteristics, and publication of discontinued randomized trials. *Jama*. 2014;311(10):1045-51. 10.1001/jama.2014.1361
199. Treweek S, Pitkethly M, Cook J, Fraser C, Mitchell E, Sullivan F, et al. Strategies to improve recruitment to randomised trials. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2018;2:Mr000013. 10.1002/14651858.MR000013.pub6
200. Briel M, Olu KK, von Elm E, Kasenda B, Alturki R, Agarwal A, et al. A systematic review of discontinued trials suggested that most reasons for recruitment failure were preventable. *Journal of clinical epidemiology*. 2016;80:8-15. 10.1016/j.jclinepi.2016.07.016
201. Gul RB, Ali PA. Clinical trials: the challenge of recruitment and retention of participants. *Journal of clinical nursing*. 2010;19(1-2):227-33. 10.1111/j.1365-2702.2009.03041.x
202. Lasagna L. Problems in publication of clinical trial methodology. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1979;25(5 part 2).
203. Page SJ, Persch AC. Recruitment, retention, and blinding in clinical trials. *The American journal of occupational therapy : official publication of the American Occupational Therapy Association*. 2013;67(2):154-61. 10.5014/ajot.2013.006197
204. Bower P, Brueton V, Gamble C, Treweek S, Smith CT, Young B, et al. Interventions to improve recruitment and retention in clinical trials: a survey and workshop to assess current practice and future priorities. *Trials*. 2014;15:399. 10.1186/1745-6215-15-399
205. Briel M, Elger B, von Elm E, Satalkar P. Insufficient recruitment and premature discontinuation of clinical trials in Switzerland: qualitative study with trialists and other stakeholders. *Swiss medical weekly*. 2017;147:w14556. 10.4414/smw.2017.14556
206. Rendell JM, Merritt RD, Geddes JR. Incentives and disincentives to participation by clinicians in randomised controlled trials. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2007(2):Mr000021. 10.1002/14651858.MR000021.pub3
207. Dickert NW, Halpern SD, Butler J. Incentivizing recruitment and retention to address enrollment challenges in clinical research. *Circulation Cardiovascular quality and outcomes*. 2013;6(3):367-70. 10.1161/circoutcomes.113.000176
208. Wade J, Donovan JL, Lane JA, Neal DE, Hamdy FC. It's not just what you say, it's also how you say it: opening the 'black box' of informed consent appointments in randomised controlled trials. *Social science & medicine (1982)*. 2009;68(11):2018-28. 10.1016/j.socscimed.2009.02.023

209. Treweek S, Bevan S, Bower P, Campbell M, Christie J, Clarke M, et al. Trial Forge Guidance 1: what is a Study Within A Trial (SWAT)? *Trials*. 2018;19(1):139. 10.1186/s13063-018-2535-5
210. Treweek S, Altman DG, Bower P, Campbell M, Chalmers I, Cotton S, et al. Making randomised trials more efficient: report of the first meeting to discuss the Trial Forge platform. *Trials*. 2015;16:261. 10.1186/s13063-015-0776-0
211. Donovan JL, Rooshenas L, Jepson M, Elliott D, Wade J, Avery K, et al. Optimising recruitment and informed consent in randomised controlled trials: the development and implementation of the Quintet Recruitment Intervention (QRI). *Trials*. 2016;17(1):283. 10.1186/s13063-016-1391-4
212. Fisher L, Hessler D, Naranjo D, Polonsky W. AASAP: a program to increase recruitment and retention in clinical trials. *Patient education and counseling*. 2012;86(3):372-7. 10.1016/j.pec.2011.07.002
213. Moja LP, Telaro E, D'Amico R, Moschetti I, Coe L, Liberati A. Assessment of methodological quality of primary studies by systematic reviews: results of the metaquality cross sectional study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2005;330(7499):1053. 10.1136/bmj.38414.515938.8F
214. Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ (Clinical research ed)*. 2011;343:d5928. 10.1136/bmj.d5928
215. Sterne JA, Hernan MA, Reeves BC, Savovic J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ (Clinical research ed)*. 2016;355:i4919. 10.1136/bmj.i4919
216. Edwards P, Clarke M, DiGuseppi C, Pratap S, Roberts I, Wentz R. Identification of randomized controlled trials in systematic reviews: accuracy and reliability of screening records. *Statistics in medicine*. 2002;21(11):1635-40. 10.1002/sim.1190
217. Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ (Clinical research ed)*. 2015;350:g7647. 10.1136/bmj.g7647
218. Clark S, Farrington K, Chilcot J. Nonadherence in dialysis patients: prevalence, measurement, outcome, and psychological determinants. *Seminars in dialysis*. 2014;27(1):42-9. 10.1111/sdi.12159
219. The R Project for Statistical Computing: R Core Team; [Available from: <https://www.r-project.org/>. Accessed: 26.02.2019.
220. Rouze H, Viprey M, Allemann SS, Dima A, Reynaud Q, Camara B, et al. Adherence to cystic fibrosis medication in France: accounting for prescribing, dispensing and hospitalization data. *ESPAComp*; Dublin, Ireland2018.
221. Zullig LL, Blalock DV, Dougherty S, Henderson R, Ha CC, Oakes MM, et al. The new landscape of medication adherence improvement: where population health science meets precision medicine. *Patient preference and adherence*. 2018;12:1225-30. 10.2147/ppa.s165404
222. Beach MC, Price EG, Gary TL, Robinson KA, Gozu A, Palacio A, et al. Cultural competence: a systematic review of health care provider educational interventions. *Medical care*. 2005;43(4):356-73.
223. Bodenmann P, Jackson Y. [Migrant patients: cross-cultural issues, specific skills]. *Revue medicale suisse*. 2011;7(294):1035-6.
224. Areskog NH. Undergraduate interprofessional education at the Linköping Faculty of Health Sciences--how it all started. *Journal of interprofessional care*. 2009;23(5):442-7. 10.1080/13561820902739825
225. van Gessel E, Picchiottino P, Doureradjam R, Nendaz M, Meche P. Interprofessional training: Start with the youngest! A program for undergraduate healthcare students in Geneva, Switzerland. *Medical teacher*. 2018;40(6):595-9. 10.1080/0142159x.2018.1445207
226. Station de formation interprofessionnelle: Careum; [Available from: <http://www.careum.ch/zipas>. Accessed: 26.02.2019.

227. Ratka A, Zorek JA, Meyer SM. Overview of Faculty Development Programs for Interprofessional Education. *American journal of pharmaceutical education*. 2017;81(5):96. 10.5688/ajpe81596
228. Anderson ES, Cox D, Thorpe LN. Preparation of educators involved in interprofessional education. *Journal of interprofessional care*. 2009;23(1):81-94. 10.1080/13561820802565106
229. Moaveni A, Nasmith L, Oandasan I. Building best practice in faculty development for interprofessional collaboration in primary care. *Journal of interprofessional care*. 2008;22 Suppl 1:80-2. 10.1080/13561820802028584
230. Reeves S, Tassone M, Parker K, Wagner SJ, Simmons B. Interprofessional education: an overview of key developments in the past three decades. *Work (Reading, Mass)*. 2012;41(3):233-45. 10.3233/wor-2012-1298
231. Steinert Y. Learning together to teach together: interprofessional education and faculty development. *Journal of interprofessional care*. 2005;19 Suppl 1:60-75. 10.1080/13561820500081778
232. Hall LW, Zierler BK. Interprofessional Education and Practice Guide No. 1: developing faculty to effectively facilitate interprofessional education. *Journal of interprofessional care*. 2015;29(1):3-7. 10.3109/13561820.2014.937483
233. Zanchi A, Lamine F. Consultation Diabète-Rein. Service d'endocrinologie, diabétologie et métabolisme. Service de néphrologie. CHUV. .
234. Arnet I, Walter PN, Hersberger KE. Polymedication Electronic Monitoring System (POEMS) - a new technology for measuring adherence. *Frontiers in pharmacology*. 2013;4:26. 10.3389/fphar.2013.00026
235. Allemann SS, Dursteler KM, Strasser J, Vogel M, Stoeckle M, Hersberger KE, et al. Novel remote electronic medication supply model for opioid-dependent outpatients with polypharmacy--first long-term case study. *Harm reduction journal*. 2017;14(1):56. 10.1186/s12954-017-0182-x
236. MEMS Button [Available from: [https://www.aardexgroup.com/solution/mems\\_button/22](https://www.aardexgroup.com/solution/mems_button/22). Accessed: 26.02.2019.
237. Eccles MP, Mttiman BS. Welcome to Implementation Science. *Implement Sci*. 2006;1(1). 10.1186/1748-5908-1-1
238. Sispha - Smart and Innovative Solutions for Pharmacy [Available from: <https://www.sispha.com/>. Accessed: 26.02.2019.
239. Krähenbühl J-M. Plateforme interprofessionnalité dans les soins de santé de base : vers la médecine en équipe [Available from: [https://www.samw.ch/dam/jcr:56d5680b-c157-4dcc-a354-9cbbd1815e92/presentation\\_samw\\_interprofessionalitaet2018\\_kraehenbuehl.pdf](https://www.samw.ch/dam/jcr:56d5680b-c157-4dcc-a354-9cbbd1815e92/presentation_samw_interprofessionalitaet2018_kraehenbuehl.pdf). Accessed: 26.02.2019.
240. 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. *International journal of clinical pharmacy*. 2014;36(5):1014-22. 10.1007/s11096-014-9989-7
241. Lelubre M, Clerc O, Grosjean M, Amighi K, De Vriese C, Bugnon O, et al. Implementation of an interprofessional medication adherence program for HIV patients: description of the process using the framework for the implementation of services in pharmacy. *BMC health services research*. 2018;18(1):698. 10.1186/s12913-018-3509-8
242. Lelubre M, Clerc O, Grosjean M, Amighi K, De Vriese C, Bugnon O, et al. Implementation study of an interprofessional medication adherence program for HIV patients in Switzerland: quantitative and qualitative implementation results. *BMC health services research*. 2018;18(1):874. 10.1186/s12913-018-3641-5
243. Bawab N, Rossier C, Perraudin C, Bugnon O. Evaluation of the implementation of an interprofessional type 2 diabetes adherence program in Swiss primary care setting [Available from: <https://www.pcne.org/script25.php?abstractid=184>. Accessed: 26.02.2019.
244. Perraudin C, Locca JF, Rossier C, Bugnon O, Schneider MP. Implementation of an interprofessional medication adherence program for chronic patients in community

pharmacies: how much does it cost for the provider? BMC health services research. 2019;19(1):15. 10.1186/s12913-018-3851-x  
245. Conn VS, Ruppap TM. Medication adherence outcomes of 771 intervention trials: Systematic review and meta-analysis. Preventive medicine. 2017;99:269-76. 10.1016/j.ypmed.2017.03.008

# Annexes

## Annexe 1 : Rapport d'entretien avec le-la patient-e



### Rapport d'entretien avec le patient

<b>Patient :</b> <b>Pharmacien :</b> <b>Médecin :</b> Appréciation du pharmacien	Date de l'entretien : Période analysée :  <p style="text-align: center;">Adhésion actuelle 90% Adhésion lors de la dernière visite 82%</p>
---	---

<b>VALIDATION DU PILULIER AVANT LECTURE</b> Doses préparées en avance : non Temps entre ouverture et ingestion : < 1h après l'ouverture Période non monitorée : non	<b>OUBLIS - RAPPORTE PAR LE PATIENT</b> Oubli(s) non rattrapé(s) : Oui Type d'oubli : involontaire ( 1x selon le patient )
--	--

#### Facteurs facilitateurs et barrières

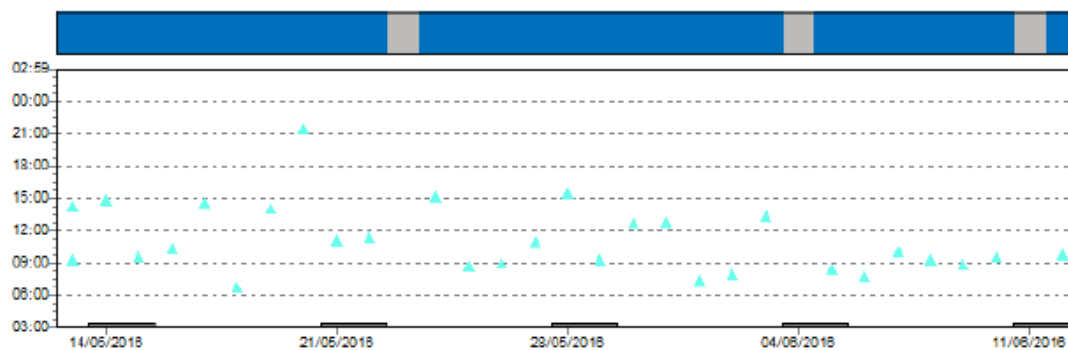
<b>TRAITEMENT</b> Facilitateurs : • Horaire de prise	Barrières :	<b>ASPECTS SOCIO-ECONOMIQUES</b> Facilitateurs :	Barrières :
<b>ASPECTS PSYCHOCOGNITIFS</b> Facilitateurs :	Barrières : • Buts dans la vie	<b>AUTRE</b> Facilitateurs :	Barrières :

#### Symptômes et effets indésirables

DESCRIPTION	INTENSITE	FREQUENCE	DESCRIPTION	INTENSITE	FREQUENCE
pas discuté					

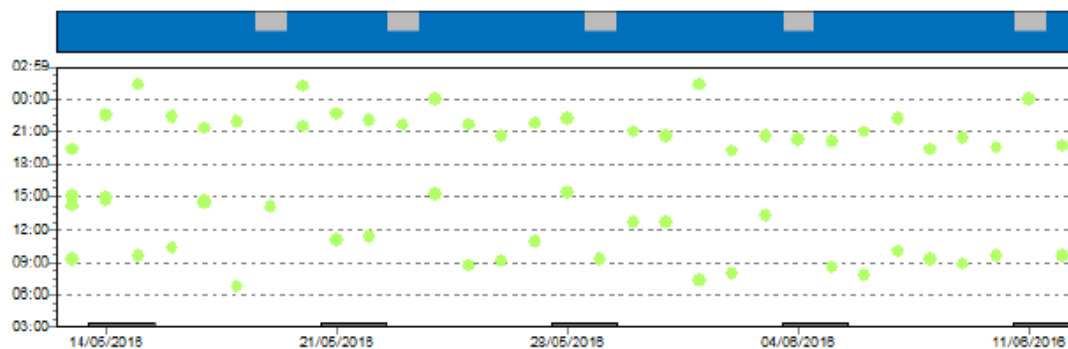
#### Détails de l'intervention

**Meto zerok 50mg ( 1 x par jour)**



Mai 2016							Juin 2016						
Lun	Mar	Mer	Jeu	Ven	Sam	Dim	Lun	Mar	Mer	Jeu	Ven	Sam	Dim
									1 1	2 1	3 1	4 0	5 1
							6 1	7 1	8 1	9 1	10 1	11 0	12 1
				13 2	14 1	15 1							
16 1	17 1	18 1	19 1	20 1	21 1	22 1							
23 0	24 1	25 1	26 1	27 1	28 1	29 1							
30 1	31 1												

**Enalapril 10mg ( 2 x par jour)**



Mai 2016							Juin 2016						
Lun	Mar	Mer	Jeu	Ven	Sam	Dim	Lun	Mar	Mer	Jeu	Ven	Sam	Dim
									1 2	2 2	3 2	4 1	5 2
							6 2	7 2	8 2	9 2	10 2	11 1	12 2
				13 1	14 2	15 2							
16 2	17 2	18 2	19 1	20 2	21 2	22 2							
23 1	24 2	25 2	26 2	27 2	28 2	29 1							
30 2	31 2												

## Annexe 2 : Base de données RIVA recensant les données des visites à la pharmacie

1ère_ouv. pilulier	Dernière_ ouverture	V2 ≠ fin attendu e	V2 ≠ dernière ouverture	fin attendue ≠ dernière ouverture	V0_Cpr_d	V0_poso	V1_Cpr_d	V1_poso	V1b_Cpr_d	V1b_poso	V1_Cpr_r	V1b_Cpr_r	V2_Cpr_r	p1_ADH_ compt_%	p2_ADH_ compt_%
09.02.2015	04.05.2015	-5	1	6	42	2	70	1	0	1	2	.	1	100%	108%
05.03.2015	01.06.2015	-1	1	2	42	2	72	1	0	1	0	.	2	105%	103%
25.03.2015	07.04.2015	stop anticipé	stop anticipé	stop anticipé	42	2	0	1	0	1	15	.	.	104%	.
30.03.2015	30.06.2015	2	0	-2	42	2	70	1	0	1	0	.	0	105%	99%
11.05.2015	10.08.2015	2	1	-1	42	2	84	1	0	1	1	.	11	103%	103%

RIVA\_ID = identification patient-e ; suivi attendu = durée du traitement prévue (en jours) ; V0\_Date = date de la visite à l'inclusion ; p1\_deb = date du début de la phase 1 pour l'analyse (avec deux prises par jour) ; V1\_Date = date de la visite à 3 semaines à la pharmacie ; p1\_fin = date de la fin de la phase 1 pour l'analyse (avec deux prises par jour) ; V1b\_Date = date de la visite éventuelle à la pharmacie pour un remplissage, si durée du traitement de 180 jours, V2\_Date = date de la visite de fin à la pharmacie, p2\_deb = date du début de la phase 2 (une prise par jour) ; p2\_fin = date de fin de la phase 2 (une prise par jour) ; V0\_H = horaire visite V0 à la pharmacie ; V1\_H = horaire V1 à la pharmacie ; V1b\_H = horaire V1b à la pharmacie ; V2\_H = horaire V2 à la pharmacie ; Statut = statut du de la patient-e (0 = fin étude + fin traitement, 1 = fin étude mais traitement continué, 2 = arrêt anticipé traitement pour des raisons médicales, 3 = arrêt traitement anticipé (patient-e), 4 = arrêt anticipé étude, 5 = prise en trop (patient-e)) ; Fin\_attendue = date prévue de la fin du traitement ; 1ère\_ouv. pilulier = date de la 1ère ouverture du pilulier électronique ; dernière\_ouverture = date de la dernière ouverture du pilulier électronique ; V2 ≠ fin attendu = décalage entre la date de la visite de fin à la pharmacie et date attendue de la fin du traitement ; V2 ≠ dernière ouverture = décalage entre la date de la visite de fin à la pharmacie et la date de la dernière ouverture du pilulier électronique ; fin attendue ≠ dernière ouverture = décalage entre date prévue de la fin du traitement et la date de la dernière ouverture du pilulier électronique ; V0\_Cpr\_d = nombre de comprimés délivrés pour la phase 1 (avec deux prises par jour) à la visite V0 ; V0\_poso = nombre de comprimés à prendre par jour (posologie) durant la phase 1 (avec deux prises par jour) ; V1\_Cpr\_d = nombre de comprimé délivré pour la phase 2 (avec une prise par jour) à la visite V1 ; V1\_poso = nombre de comprimés à prendre par jour (posologie) durant la phase 2 (avec une prise par jour) ; V1b\_Cpr\_d = nombre de comprimé délivré à V1b ; V1b\_poso = nombre de comprimés à prendre par jour (posologie) pour la suite de la phase 2 (avec une prise par jour) ; V1\_Cpr\_r = nombre de comprimés retournés à la visite V1 par le-la patient-e, V1b\_Cpr\_r = nombre de comprimés retournés à la visite V1b par le-la patient-e, V2\_Cpr\_r = nombre de comprimés retournés à V2 par le-la patient-e, p1\_ADH\_compt\_% = comptage relatif à la phase 1 (avec deux prises par jour), p2\_ADH\_compt\_% = comptage relatif à la phase 2 (avec une prise par jour).

### Annexe 3 : Base de données RIVA recensant les ouvertures des piluliers

RIVA_ID	PIL_OUV_JOUR	PIL_OUV_MOIS	PIL_OUV_ANNEE	PIL_OUV_DATE_FORMATEE	PIL_OUV_HEURE
RI01	09	02	2015	09.02.2015	16:09:00
RI01	09	02	2015	09.02.2015	20:23:00
RI01	10	02	2015	10.02.2015	10:35:00
RI01	10	02	2015	10.02.2015	19:56:00
RI01	11	02	2015	11.02.2015	11:08:00
RI01	11	02	2015	11.02.2015	19:42:00
RI01	12	02	2015	12.02.2015	07:14:00
RI01	12	02	2015	12.02.2015	20:24:00
RI01	13	02	2015	13.02.2015	07:53:00
RI01	13	02	2015	13.02.2015	20:31:00
RI01	14	02	2015	14.02.2015	09:13:00
RI01	14	02	2015	14.02.2015	18:46:00
RI01	15	02	2015	15.02.2015	10:16:00
RI01	15	02	2015	15.02.2015	19:37:00

RIVA\_ID = identification du/de la patient-e, PIL\_OUV\_JOUR = jour correspondant à l'ouverture du pilulier, PIL\_OUV\_MOIS = mois correspondant à l'ouverture du pilulier, PIL\_OUV\_ANNEE = année correspondant à l'ouverture du pilulier, PIL\_OUV\_DATE\_FORMATEE = date complète correspondant à l'ouverture du pilulier, PIL\_OUV\_HEURE = horaire correspondant à l'ouverture du pilulier.

**Annexe 4 : Base de données RIVA comparant l'adhésion électronique et le comptage pour chaque patient et pour chaque phase (extrait avec uniquement les quatre premier-ère-s patient-e-s)**

RIVA_ID	deb	fin	nbjours	adh	comptage pharma	Δ ADH [%]	Δ <25%? (1=oui, 0=non)	Explications	PNM	PD
RI01	20150210 03:00:00	20150302 02:59:59	20	95%	100%	5%	1	.	.	.
RI01	20150302 03:00:00	20150505 02:59:59	64	98%	110%	12%	1	le patient dit avoir préparé des doses à l'avance (1-2x/mois) mais nous n'avons pas d'information concernant les jours. En regardant les ouvertures patients, l'info n'est pas confirmée (=le patient a ouvert correctement tous les jours).	.	1-2x/mois (CRF 2.2)
RI02	20150306 03:00:00	20150326 02:59:59	20	95%	105%	10%	1	selon les ouvertures patients, c'est possible que le patient ait préparé des PD le 07.03.2015 soir pour le 08.03.2015 matin et le 08.03.2015 soir pour le 09.03.2015 matin	.	2x le soir pour le lendemain (CRF 1.2)
RI02	20150326 03:00:00	20150602 02:59:59	68	84%	104%	20%	1	.	.	.
RI03	20150325 03:00:00	20150407 02:59:59	13	85%	104%	19%	1	.	.	.
RI04	20150331 03:00:00	20150420 02:59:59	20	100%	105%	5%	1	.	.	.
RI04	20150420 03:00:00	20150630 02:59:59	71	100%	100%	0%	1	.	.	préparé des semainiers pour 1 mois à la fois selon patient (CRF 2.2)

RIVA\_ID = identification du-de la patient-e; deb = début de la phase ; fin = fin de la phase ; nbjours = nombre de jours dans la phase ; adh = adhésion électronique ; comptage pharma = comptage des comprimés ; Δ ADH = différence entre l'adhésion électronique et le comptage ; Δ <25% = différence entre l'adhésion électronique et le comptage inférieur à 25% ; Explications = commentaires des chercheur-euse-s relatifs à une éventuelle différence entre l'adhésion électronique et le comptage, la présence de périodes non monitorées ou de doses préparées à l'avance (Pocket-doses) ; PNM = périodes non monitorées ; PD = Pocket-doses (doses préparées à l'avance) ; CRF = case report form.

## Annexe 5 : Base de données RIVA « Longidata » avec données longitudinales pour réaliser les statistiques d'adhésion

Patient_ID	DATES	Drel	Nb ouvertures effectuees	Nb ouvertures attendues	Phase
1	10.02.2015	1	2	2	0
1	11.02.2015	2	2	2	0
1	12.02.2015	3	2	2	0
1	13.02.2015	4	2	2	0
1	14.02.2015	5	2	2	0
1	15.02.2015	6	2	2	0
1	16.02.2015	7	2	2	0
1	17.02.2015	8	2	2	0
1	18.02.2015	9	2	2	0
1	19.02.2015	10	2	2	0
1	20.02.2015	11	2	2	0
1	21.02.2015	12	2	2	0
1	22.02.2015	13	2	2	0
1	23.02.2015	14	2	2	0
1	24.02.2015	15	2	2	0
1	25.02.2015	16	2	2	0
1	26.02.2015	17	2	2	0
1	27.02.2015	18	1	2	0
1	28.02.2015	19	2	2	0
1	01.03.2015	20	2	2	0
1	02.03.2015	21	1	1	1
1	03.03.2015	22	1	1	1
1	04.03.2015	23	1	1	1
1	05.03.2015	24	1	1	1
1	06.03.2015	25	1	1	1
1	07.03.2015	26	1	1	1

Patient\_ID = identification du-de la patient-e ; DATES = jours dans la période d'analyse ; drel = identifie le numéro du jour dans la période d'analyse (1 = 1<sup>er</sup> jour dans la période d'analyse, 2 = 2<sup>ème</sup> jour dans la période d'analyse, 3 = 3<sup>ème</sup> jour dans la période d'analyse, etc.) ; nb ouvertures effectuées = nombre d'ouvertures du pilulier électronique effectuées par le-la patient-e; nb ouvertures attendues = nombre d'ouvertures du pilulier électronique attendues ; phase = phase d'analyse (0 = première phase avec deux prises par jour, 1 = deuxième phase avec une prise par jour).

## Annexe 6 : Étude DIANA, Continuous multiple-interval measure of medication availability (CMA). Variables présentes dans les bases des données

Variable	Description	Source	Unité	Valeur manquante <sup>40</sup>	Base de données
ID	Code d'identification du/de la patient-e	Code patient-e	sans unité, de D01 à D94	.	P / R / H / F
N_ORDO	Identification de l'ordonnance	Ordonnances OFAC ou ordonnances pharmacie	Dès 1 à 1000, pas d'unité	.	P
SOURCE	Identification de la source de l'ordonnance (données OFAC ou pharmacie)	Ordonnances OFAC ou ordonnances pharmacie	1=OFAC 2=pharmacie habituelle du/de la patient-e	.	P
ID_PA	Identification du principe actif délivré au/de la patient-e combiné avec le code d'identification du/de la patient-e	Formule	ex: D06SEVELAMER	.	P / R / F
DATE_deb_ORDO	Date correspondante à la date quand l'ordonnance a été rédigée	Ordonnances OFAC ou ordonnances pharmacie	jj.mm.aaaa	.	P
STOP_TTT	Date correspondante à l'arrêt du traitement, si spécifié sur l'ordonnance	Ordonnances OFAC ou ordonnances pharmacie	jj.mm.aaaa	.	P
RENOUV	Jours de renouvellement spécifiés sur l'ordonnance	Ordonnances OFAC ou ordonnances pharmacie	Dès 0 à 365, jours	.	P
DATE_fin_ORDO	Date correspondante à la date de fin de validité de l'ordonnance	Formule	jj.mm.aaaa	.	P
DATE_proch_ORDO	Date correspondante à la DATE_deb_ORDO de l'ordonnance suivante	Formule	jj.mm.aaaa	.	P
DATE_finale	Date correspondante au début de l'ordonnance suivante ou à la fin de validité de l'ordonnance en question (si ordonnance suivante pas existante)	Formule	jj.mm.aaaa	.	P
PA	Identification du principe actif prescrit au patient	Ordonnances OFAC ou ordonnances pharmacie	ex: SEVELAMER	.	P / R
DOSAGE	Identification du dosage correspondant au principe actif prescrit au/de la patient-e	Ordonnances OFAC ou ordonnances pharmacie	entre 0 et 500000, mg	.	P / R
MATIN	Identification du dosage avalé le matin	Ordonnances OFAC ou ordonnances pharmacie	entre 0 et 500000, mg	.	P
MIDI	Identification du dosage avalé à midi	Ordonnances OFAC ou ordonnances pharmacie	entre 0 et 500000, mg	.	P
SOIR	Identification du dosage avalé le soir	Ordonnances OFAC ou ordonnances pharmacie	entre 0 et 500000, mg	.	P

<sup>40</sup> La case est laissée vide dans la base finale F

Variable	Description	Source	Unité	Valeur manquante <sup>40</sup>	Base de données
COUCHER	Identification du dosage avalé au coucher	Ordonnances OFAC ou ordonnances pharmacie	entre 0 et 500000, mg	.	P
PAR_JOUR	Identification du dosage avalé par jour (si posologie pas plus détaillée)	Ordonnances OFAC ou ordonnances pharmacie	entre 0 et 500000, mg	.	P
PRISE_SEM	Identification du nombre de prise par semaine	Ordonnances OFAC ou ordonnances pharmacie	entre 1 et 7, pas d'unité	.	P
DOSAGE_TOT_JOUR	Identifier le dosage total avalé par jour	Formule	entre 0 et 500000, mg	.	P
DOSAGE_PAR_JOUR_AJUSTE	Identification du dosage que le-la patient-e est sensé-e avaler par jour en ayant reçu le médicament à la date DATE_FILL	Formule	entre 0 et 40000, mg	.	P / R
PREM_ORDO	Identification de la première ordonnance correspondante au ID_PA	Ordonnances OFAC ou ordonnances pharmacie	0=non 1=oui	.	P
ARRET_TTT	Identification de l'arrêt du traitement selon différentes raisons	Ordonnances OFAC ou ordonnances pharmacie, réflexion	0 = ttt continué 1= stop traitement, mentionné sur l'ordonnance 2 = médicament pas présent sur les ordonnances suivantes (dans la période d'analyse) 3 = switch vers un autre médicament 4 = début du médicament après un switch (un autre médicament a été arrêté et ce médicament est introduit)	.	P
CODE_ATC	Code ATC (anatomique, thérapeutique et chimique) correspondant au principe actif	<a href="http://www.pharmavista.ch">www.pharmavista.ch</a>	ex: B01AC06	.	P / R / F
CLASSE_ATC	Les premiers 5 chiffres du CODE_ATC	CODE_ATC	ex: V03AE	.	P / R / F
DATE_FILL	Date correspondante à la délivrance du médicament	Données pharmacies	jj.mm.aaaa	.	R
PCE	Identification du nombre des pièces délivrées au-à la patient-e à la date DATE_FILL correspondante	Extraction de l'historique chez la pharmacie habituelle du-de la patient-e	entre 1 et 1000, pas d'unité	.	R
EO	Identification du nombre d'emballages délivrés au-à la patient-e à la date DATE_FILL correspondante	Extraction de l'historique chez la pharmacie habituelle du-de la patient-e	entre 1 et 100, pas d'unité	.	R
DOSAGE_DELIVRE	Identification des mg délivrés au-à la patient-e la date DATE_FILL	Formule	entre 0 et 500000, mg	.	R
JOURS_SUPPL	Jours de traitement délivrés au-à la patient-e à la date DATE_FILL	Formule	entre 0 et 1000, jours	.	R
DATE_FILL_2	Date correspondante à la délivrance du médicament (est égale à DATE_FILL)	Copie de DATE_FILL	jj.mm.aaaa	.	R
DATE_FIN_FILL	Date correspondante à la fin de la période couverte par les jours de	Formule	jj.mm.aaaa	.	R

Variable	Description	Source	Unité	Valeur manquante <sup>40</sup>	Base de données
	traitement délivrés au-à la patient-e à la date DATE_FILL				
DATE_PROCH_FILL	Identifier la date correspondante au refill suivant	Recherche dans colonne DATE_FILL selon formule	jj.mm.aaaa	.	R
Date_deb_H	Début de la période d'hospitalisation au CHUV pour le-la patient-e	Axya – logiciel pour la gestion administrative des patient-e-s	jj.mm.aaaa	.	H
Date_fin_H	Fin de la période d'hospitalisation au CHUV pour le-la patient-e	Axya – logiciel pour la gestion administrative des patient-e-s	jj.mm.aaaa	.	H
JOURS_H	Nombre de jours d'hospitalisation	Formule	Jours	.	H
CLASSE_THER	Classe thérapeutique correspondante au principe actif	<a href="http://www.pharmavista.ch">www.pharmavista.ch</a>	1 = sodium bicarbonate 2 = calcitriol/cinacalcet 3 = calcium (-carbonate, +VitD3) 4= antiagrégants 5 = antihypertenseurs 6 = diurétiques 7= lipides 8 = médicaments pour l'hyperkaliémie 9 = médicaments pour l'hyperphosphatémie	(vide)	F
DATE_QUEST_360j	Date à laquelle le questionnaire BMQ a été réalisé moins 360 jours	Calcul	jj.mm.aaaa	(vide)	F
DATE_QUEST_270j	Date à laquelle le questionnaire BMQ a été réalisé moins 270 jours.	Calcul	jj.mm.aaaa	(vide)	F
DATE_QUEST_180j	Date à laquelle le questionnaire BMQ a été réalisé moins 180 jours.	Calcul	jj.mm.aaaa	(vide)	F
DATE_QUESTIONNAIRE	Date à laquelle le questionnaire BMQ a été réalisé	.	jj.mm.aaaa	(vide)	F
DATE_DEB_TTT	Première ordonnance pour le traitement	Données pharmacie et données OFAC	jj.mm.aaaa	(vide)	F
DATE_FILL_n	Date à laquelle le traitement a été délivré au patient. Début de la période couverte par le traitement	Données pharmacie et données OFAC	jj.mm.aaaa	(vide)	F
DATE_FIN_FILL_n	Fin de la période couverte par le traitement reçu en DATE_END_n	Données pharmacie et données OFAC	jj.mm.aaaa	(vide)	F
DATE_STOP_n	Arrêt du traitement selon ordre médicale (ordonnance)	Données pharmacie et données OFAC	jj.mm.aaaa	(vide)	F
DATE_REPRISE_n	Reprise du traitement selon ordre médicale (ordonnance)	Données pharmacie et données OFAC	jj.mm.aaaa	(vide)	F
DATE_SR_n	Arrêt du traitement le médicament ne figure plus sur l'ordonnance (pendant 6 mois)	Données pharmacie et données OFAC	jj.mm.aaaa	(vide)	F
DATE_RR_n	Reprise du traitement (car le traitement figure à nouveau sur l'ordonnance)	Données pharmacie et données OFAC	jj.mm.aaaa	(vide)	F
DATE_SWITCH_n	Le traitement est arrêté et remplacé par un autre traitement	Données pharmacie et données OFAC	jj.mm.aaaa	(vide)	F
DATE_RS_WITCH_n	Reprise du traitement (fin du switch)	Données pharmacie et données OFAC	jj.mm.aaaa	(vide)	F
DATE_H_n	Début d'hospitalisation	Axya – logiciel pour la gestion administrative des patients	jj.mm.aaaa	(vide)	F
DATE_END_H_n	Fin d'hospitalisation	Axya – logiciel pour la gestion administrative des patients	jj.mm.aaaa	(vide)	F
Oadh	Présence d'un outil d'adhésion	Question supplémentaire au questionnaire	0= pas d'outil d'adhésion 1= semainier	(vide)	F

Variable	Description	Source	Unité	Valeur manquante <sup>40</sup>	Base de données
			préparé par le patient 2= semainier préparé par la pharmacie 3 = MEMS 4 = autre 5 = semainier préparé par un-e proche du-de la patient-e		

P = base de données des posologies ; R = base de données des « refills » ; H = base de données des dates d'hospitalisations ; F = base de données finale

## Annexe 7 : Étude DIANA, questionnaire BMQ

### QUESTIONNAIRE BMQ

Vous suivez actuellement un traitement médicamenteux. La vision que le patient a de son traitement et de la médecine peut varier d'une personne à l'autre. Nous sommes intéressés par le regard que vous portez sur votre thérapie. Merci de répondre à chaque question en fonction de ce qui correspond le mieux à votre ressenti.

Croyances spécifiques	[1] Tout à fait d'accord	[2] D'accord	[3] Incertain	[4] En désaccord	[5] Fortement en désaccord
1. Ma santé, aujourd'hui, dépend de mon traitement.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Avoir à prendre un traitement m'inquiète.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Ma vie serait impossible sans mon traitement.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Sans mon traitement, je serais très malade.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Je m'inquiète parfois à propos des effets à long terme de mon traitement.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Mon traitement est un mystère pour moi.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Ma santé future dépend de mon traitement.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Mon traitement perturbe ma vie.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Je suis parfois inquiet(e) de devenir trop dépendant(e) de mon traitement.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Mon traitement empêche mon état d'empirer.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Croyances générales</b>					
11. Les médecins utilisent trop de traitements.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Les personnes qui prennent des médicaments devraient arrêter leur traitement de temps en temps.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. La plupart des traitements provoquent une dépendance.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Les remèdes naturels sont plus sûrs que les traitements médicaux.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Les traitements font plus de mal que de bien.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Tous les traitements sont des poisons.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Les médecins accordent trop de confiance aux traitements.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. Si les médecins passaient plus de temps avec les patients, ils prescriraient moins de traitements.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## Annexe 8 : Étude RIVA; guide d'entretien

But	Thèmes identifiés	Questions	Memos
Accueil		Vous avez pris le médicament Xarelto pendant 3/6 mois ; comme nous vous en avons informé(e) dans la feuille d'information, nous allons terminer aujourd'hui l'étude avec un entretien qualitatif d'environ 30 minutes. Je vous rappelle que les données sont anonymisées et les entretiens audio seront détruits à la fin de l'étude après la retranscription.	
Explorer les connaissances du traitement anticoagulant oral (Xarelto) et de la maladie (TVP des MI)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Description du médicament (principe actif, posologie, indication, effets indésirables)</li> <li>Description de la maladie (causes, conséquences, risques, traitements disponibles)</li> </ul>	<p>J'ai envie de connaître votre expérience avec Xarelto.</p> <p><b>Pour quelle raison le médicament Xarelto vous a été prescrit ?</b></p>	
Explorer la gestion au quotidien du traitement anticoagulant oral	<ul style="list-style-type: none"> <li>Horaires de prise</li> <li>Posologie</li> <li>Lieu de stockage</li> <li>Organisation journalière</li> <li>Gestion en cas d'oublis</li> <li>Gestion en cas d'absence du domicile</li> <li>Gestion dans les situations particulières (vacances, fêtes, alcool, ...)</li> <li>Prise liée à un acte routinier</li> <li>Prise avec un repas</li> </ul>	<p><i>Il y a trois mois les médecins vous ont proposé de commencer ce traitement par Xarelto. Que savez-vous de ce médicament ?</i></p> <p>Je vous propose de me décrire ces 3 mois de traitement avec Xarelto.</p> <p>Quelles <b>discussions</b> avez-vous eu avec le médecin au début du traitement ? (+ cf. « explorer le besoin d'information quant au traitement anticoagulant oral »)</p>	
Explorer les perceptions des sujets face au traitement anticoagulant oral	<ul style="list-style-type: none"> <li>Perception des symptômes et effets indésirables</li> <li>Perceptions de l'importance du traitement</li> <li>Evaluation du sentiment de sécurité ressenti</li> <li>Evaluation des bénéfices attendus</li> <li>Evaluation des risques perçus</li> <li>Evaluation du suivi médical</li> <li>Evaluation de l'accès aux soins</li> </ul>	<p>Comment vous êtes-vous organisé avec la prise du médicament ?</p>	

<p>Explorer les facilitateurs et les barrières à la prise de l'anticoagulant oral</p>	<p><b>Traitement</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nombre de prise/jour</li> <li>• Horaire de prise</li> <li>• Taille des comprimés</li> <li>• Goût des comprimés</li> <li>• Contrainte alimentaire</li> <li>• Lieu de stockage des médicaments</li> <li>• Acceptation du traitement</li> <li>• Compréhension du traitement</li> </ul> <p><b>Aspects psychocognitifs</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mémoire</li> <li>• Motivation</li> <li>• Anxiété/Angoisses</li> <li>• Buts dans le traitement</li> <li>• Buts dans la vie</li> </ul> <p><b>Aspects socio-économiques</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Style de vie (ex. emploi)</li> <li>• Soutien social</li> <li>• Culture</li> <li>• Religion</li> <li>• Croyances</li> <li>• Education</li> <li>• Finances</li> <li>• Assurance maladie</li> <li>• Langue</li> </ul>	<p>Quels événements de votre vie ont un impact sur la prise du médicament pendant ces 3 mois ?  <b>Est-ce que votre religion a eu un rôle dans la prise du traitement ? Si oui dans quel sens ?</b></p> <p>Qu'est-ce qui vous a semblé difficile dans la prise de Xarelto pendant ces 3 mois ?</p> <p>(des moments de doute ?)</p> <p>Quels ont été les aspects positifs liés à la prise du médicament ?</p> <p>Que voyez-vous encore ? Voyez-vous d'autres éléments qui auraient pu être négatifs ?</p>	
<p>Explorer le besoin d'information quant au traitement anticoagulant oral</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Besoin d'informations supplémentaires ?</li> <li>• Doutes/questions/perplexités ?</li> </ul>	<p>De quoi auriez-vous eu besoin ?  (différents besoins,...)</p>	
<p>Explorer l'adhésion au traitement anticoagulant oral</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Doses préparées en avance</li> <li>• Fréquence et description des oublis</li> <li>• Evaluation des risques face aux oublis</li> </ul>	<p><i>Si le patient mentionne des oublis :</i></p> <p><i>Vous avez mentionné des oublis. je vous propose qu'on en parle un moment.</i></p>	
<p>Explorer la motivation face au traitement anticoagulant oral</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Auto-efficacité</li> <li>• Echelle de motivation (1-10)</li> <li>• Attentes liées au changement comportemental</li> </ul>	<p><i>Si le patient parle de motivation :</i></p> <p><i>Arrivez-vous à me décrire vos perceptions vis-à-vis de la prise ?</i></p>	

<p>Explorer le soutien à la prise du traitement anticoagulant oral</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Membres de la famille/amis proches/autres personnes à connaissance de la maladie et du traitement</li> <li>• Membres de la famille/amis proches/autres personnes qui aident à/soutiennent la prise du médicament</li> </ul>	<p><u>Si le patient parle de soutien :</u></p> <p><i>Vous avez parlé de cette personne qui a eu un rôle important dans la gestion du traitement. Seriez-vous d'accord de m'en parler un peu plus ?</i></p>	
<p>Explorer les perceptions des sujets face à la fin du traitement</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Etat d'esprit (soulagement ? angoisse ?)</li> <li>• Mesures préventives (fumée, activité physique, mouvement, ...)</li> <li>• Changement s dans la vie de tous les jours ?</li> <li>• (pour les femmes) Arrêt de la pilule ?</li> </ul>	<p>Maintenant que le traitement est terminé, comment vous sentez vous ? Comment vous envisagez ces prochaines semaines ?</p> <p><b>Si une personne devait commencer le traitement avec Xarelto demain, que diriez-vous à cette personne ?</b></p>	
<p>Fin de l'entretien</p>		<p>Ils nous restent x minutes, est-ce qu'il y a d'autres éléments en lien avec la prise de Xarelto dont on n'a pas parlé et dont il vous paraît important d'en parler maintenant?</p>	

## Annexe 9 : Étude DIANA, guide d'entretien

But	Questions	Memos
Accueil	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bonjour M./Mme ; comme nous vous en avons informé(e) dans la feuille d'information, nous allons terminer aujourd'hui l'étude avec un entretien qualitatif d'environ <b>30 minutes</b>. Je vous rappelle que les données seront <b>anonymisées</b> et les entretiens audio seront détruits à la fin de l'étude après la retranscription.</li> </ul>	
Explorer les <b>connaissances</b> des médicaments et de la maladie	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Quel(s) médicament(s) prenez-vous actuellement ?</b></li> <li><b>Depuis quand vous les prenez ?</b></li> <li><b>Que savez-vous par rapport à vos médicaments ?</b></li> <li><i>Comment vous jugez vos connaissances concernant vos traitements et votre état de santé ?</i></li> </ul>	
Explorer la <b>gestion au quotidien</b> du traitement	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Comment vous vous organisez au quotidien avec la prise des médicaments ?</b></li> <li>Si le patient parle de semainier demander comment <b>il est arrivé à cette solution</b></li> <li>Quelles <b>différences</b> vous voyez depuis que vous avez commencé à utiliser le semainier ?</li> <li>S'il parle d'oubli demander comment il gère ces oublis</li> </ul>	
Explorer les <b>facilitateurs</b> et les <b>barrières</b> à la prise des médicaments	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Qu'est ce que vous attendez de vos médicaments ?</b></li> <li>Quels sont les <b>aspects positifs</b> liés à la prise des médicaments ?</li> <li>Qu'est ce qui fait que vous prenez quotidiennement votre traitement ?</li> <li>Quels sont les <b>aspects négatifs</b> liés à la prise des</li> </ul>	

	<p>médicaments ?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Avez-vous rencontré des moments de doute par rapport à votre ttt ?</li> <li>• Que voyez-vous encore ? Voyez-vous d'autres éléments qui seraient positifs ou négatifs ?</li> </ul>	
Explorer le besoin d'information quant au traitement	<ul style="list-style-type: none"> <li>• De quoi auriez-vous besoin ? (différent besoins,...)</li> <li>• Quelles informations auriez-vous voulu recevoir en plus ?</li> <li>• Que auriez vous changé dans votre prise en charge ?</li> </ul>	
Explorer le soutien à la prise du traitement	<p><b><u>Si le patient parle de soutien</u></b></p> <p>Vous avez parlé de cette personne qui a eu un rôle important dans la gestion du traitement. Seriez-vous d'accord de m'en parler un peu plus ?</p>	
Explorer l'adhésion au traitement	<p><b><u>Si le patient mentionne des oublis</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vous avez mentionné des oublis...je vous propose qu'on en parle un moment.</li> <li>• Si j'ai bien compris il vous arrive d'oublier ou de ne pas pouvoir prendre vos médicaments...est-ce c'est correct ?</li> <li>• Dans quelles circonstances cela vous arrive ?</li> </ul>	
Explorer la motivation face au traitement	<p><b><u>Si le patient parle de motivation</u></b></p> <p>Arrivez-vous à me décrire vos perceptions vis-vis du médicament et de la prise ?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• (Et au niveau du moral... ? (év. utiliser échelle de motivation 1-10))</li> </ul>	
Explorer les perceptions des sujets face au traitement	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Comment définiriez-vous la relation que vous avez avec vos médicaments ?)</li> <li>• (Comment vous vous représentez votre traitement médicamenteux ?)</li> <li>• (Comment définiriez-vous votre traitement médicamenteux ?)</li> </ul>	

## Annexe 10 : Étude PANDIA IRIS, guide d'entretien (entretien de satisfaction)

But	Questions	Memos
Accueil	<p>Bonjour M./Mme ; comme nous vous en avons informé(e) dans la feuille d'information, nous allons discuter ensemble du programme d'adhésion à lequel vous avez participé. La durée de cet entretien est d'environ <b>30 minutes</b>. Je vous rappelle que les données seront <b>anonymisées</b> et les entretiens audio seront détruits à la fin de l'étude après la retranscription.</p>	
Entretiens à la pharmacie	<p>Vous avez participé au programme pendant X mois et vous avez pu discuter avec le/a pharmacien/ne lors des consultations à la pharmacie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Comment évaluez-vous la durée des entretiens à la pharmacie ?</b></li> <li>• <b>Comment évaluez-vous l'utilité de ces entretiens pour vous ?</b></li> <li>• <b>Selon vous, est-ce que la durée du programme est satisfaisante ?</b></li> </ul>	
Ressentis pendant le suivi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Comment vous êtes-vous senti(e) pendant le suivi ?</b></li> </ul>	
Aspects positifs/négatifs du programme	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Quels sont les aspects positifs associés au programme ?</b></li> <li>• <b>Quels aspects du programme pourraient être améliorés selon vous?</b></li> </ul>	

Relation avec <b>le/a pharmacien/ne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Quels ont été les sujets les plus importants que vous avez abordés avec le/a pharmacien/ne ?</b></li> <li>• <b>Quelle influence a eu cette discussion sur votre prise du traitement au quotidien ?</b></li> </ul>	
Relation avec <b>le médecin</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Quelle influence a eu ce suivi sur votre relation avec votre médecin ou vos autres professionnels de santé (infirmier-ère-s, diététicien-ne-s, généraliste, ...)?</b></li> </ul>	
Explorer le besoin d' <b>information</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Y a-t-il des informations que vous auriez voulu recevoir en plus ? Si oui lesquelles ?</b></li> </ul>	
<b>Intérêt</b> vers le programme	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Quels sont les motifs qui vous ont amené(e) à participer à ce programme ? Et maintenant que vous y avez participé quels messages feriez-vous passer à un patient qui a besoin d'informations pour y participer aussi ?</b></li> </ul>	
<b>Fin</b> du programme (pour les patients à 24 mois)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Maintenant que vous avez terminé le suivi, quels sont vos ressentis ?</b></li> </ul>	
Fin de l'entretien	<i>Ils nous restent x minutes, est-ce qu'il y a d'autres éléments dont on n'a pas parlé et dont il vous paraît important d'en parler maintenant?</i>	

<b>Questions supplémentaires (si le/a patient/e) mentionne ces thèmes</b>		
Rapport d'adhésion	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Que pensez-vous du rapport d'adhésion ?</b></li> </ul>	
Pilulier électronique	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Comment avez-vous intégré les piluliers dans votre vie de tous les jours ?</b></li> <li>• <b>Comment jugez-vous l'utilisation du pilulier ?</b></li> </ul>	

## Annexe 11 : Étude PANDIA IRIS, flyers d'étude



# PROGRAMME PANDIA IRIS

Pour patients diabétiques et insuffisants rénaux

Pharmacie de la PMU et CHUV

Jennifer Celio, Dre Marie Schneider, Dre Anne Zanchi

**Contact:**  
Jennifer Celio, Rue du Bugnon 44, 1011 Lausanne  
[jennifer.celio@hospvd.ch](mailto:jennifer.celio@hospvd.ch), tél.: 079 556 32 44, fax: 021 314 48 40

Fonds de qualité et de recherche RBP IV/1



1

### Objectifs du programme:

- compléter votre prise en charge médicamenteuse
- vous aider à maintenir votre fonction rénale/condition physique le plus longtemps possible
- apporter des bénéfices globaux à l'ensemble des patients que vous représentez

### Ce que le programme vous propose...

2



Une discussion individualisée autour de vos médicaments avec un pharmacien de la PMU avant vos visites médicales au CHUV/PMU

3



Nous nous intéressons à votre façon de gérer votre traitement à domicile pour pouvoir répondre au mieux à vos besoins et à vos questions

4



5



6



7

Juin 2015							Juillet 2015						
Lun	Mar	Mer	Jeu	Ven	Sam	Dim	Lun	Mar	Mer	Jeu	Ven	Sam	Dim
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25
26	27	28	29	30	1	2	3	4	5	6	7	8	9
10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
24	25	26	27	28	29	30	31	1	2	3	4	5	6



Sur cette base, nous collaborons avec vous et votre médecin pour ajuster votre traitement en tenant compte de vos besoins

➔ Si vous êtes intéressés à participer à ce programme, merci de contacter Jennifer Celio, pharmacienne doctorante ([jennifer.celio@hospyvd.ch](mailto:jennifer.celio@hospyvd.ch), tél.: 079 556 32 44, fax: 021 314 48 40)

Annexe 12 : Étude PANDIA IRIS, affiches écran



**PROGRAMME  
PANDIA IRIS**

Pour les patientes et patients diabétiques  
et avec une atteinte des reins

**Si vous êtes...**

- une personne atteinte par un diabète de type 2
- une personne avec une atteinte des reins

**Policlinique Médicale Universitaire**

# PROGRAMME PANDIA IRIS

Pour les patientes et patients diabétiques  
et avec une atteinte des reins

- des pharmaciennes et pharmaciens de la PMU à votre écoute
- une aide pour votre traitement
- des entretiens individualisés

**Policlinique Médicale Universitaire**

PROGRAMME  
PANDIA IRIS

Pour les patientes et patients  
diabétiques et en insuffisance rénale

Aidez-nous à améliorer  
votre prise en charge  
médicamenteuse en  
participant à notre  
programme de soutien

PROGRAMME  
PANDIA IRIS



Policlinique  
Médicale  
Universitaire



# PROGRAMME PANDIA IRIS

Pour les patientes et patients diabétiques  
et avec une atteinte des reins

## Pour participer...



reneignez-vous à l'accueil ou  
auprès de la pharmacie de la PMU



des flyers sont à votre disposition  
dans les salles d'attente



rendez-vous sur notre site internet

**Policlinique Médicale Universitaire**

# PROGRAMME PANDIA IRIS

Pour les patientes et patients  
**DIABÉTIQUES ET AVEC  
UNE ATTEINTE DES REINS**

**AIDEZ-NOUS À  
AMÉLIORER VOTRE  
PRISE EN CHARGE  
MÉDICAMENTEUSE EN  
PARTICIPANT À NOTRE  
PROGRAMME DE  
SOUTIEN !**

## POUR PARTICIPER :

- Renseignez-vous à l'accueil ou auprès de la pharmacie de la PMU au 5<sup>e</sup> étage
- Des flyers sont à votre disposition dans les salles d'attente
- Pour plus d'informations, appelez le 079 556 32 44

