



HAL
open science

Évaluation de l'observance médicamenteuse des patients traités pour une hépatite C par les Antiviraux à Action Directe: analyse de la cohorte du CHU de Grenoble

Aurélien Farge

► **To cite this version:**

Aurélien Farge. Évaluation de l'observance médicamenteuse des patients traités pour une hépatite C par les Antiviraux à Action Directe: analyse de la cohorte du CHU de Grenoble. Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-02746858

HAL Id: dumas-02746858

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02746858>

Submitted on 3 Jun 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES
UFR DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2018-2019

EVALUATION DE L'OBSERVANCE MEDICAMENTEUSE DES PATIENTS TRAITES POUR
UNE HEPATITE C PAR LES ANTIVIRAUX A ACTION DIRECTE :
ANALYSE DE LA COHORTE DU CHU DE GRENOBLE

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE
DIPLOME D'ÉTAT

Aurélien FARGE

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le : 18/10/2018

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

M. Ribuot Christophe

Membres :

Mme Baudrant Magalie

M. Roustit Matthieu

Mme Hilleret Marie-Noëlle

Mme Jamarin Chantal

L'UFR de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.



Doyen de la Faculté : **M. le Pr. Michel SEVE**

Vice-doyen et Directrice des Etudes :
Mme Christine DEMEILLIERS

**Année 2018 -
2019**

ENSEIGNANTS - CHERCHEURS

| STATUT | NOM | PRENOM | LABORATOIRE |
|-----------------------|--------------------|---------------|---|
| MCF | ALDEBERT | DELPHINE | TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx |
| PU-PH | ALLENET | BENOIT | TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheMAS |
| PU | BAKRI | ABDELAZIZ | TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS |
| MAST | BARDET | JEAN-DIDIER | TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheMAS |
| MCF | BATANDIER | CECILE | LBFA – INSERM U1055 |
| PU-PH | BEDOUCHE | PIERRICK | TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheMAS |
| MCF | BELAIDI-CORSAT | ELISE | HP2, Inserm U1042 |
| MAST | BELLET | BEATRICE | - |
| MCF | BOUCHERLE | BENJAMIN | DPM - UMR 5063 CNRS |
| PU | BOUMENDJEL | AHCENE | DPM – UMR 5063 CNRS |
| MCF | BOURGOIN | SANDRINE | IAB – CRI INSERM U823 |
| MCF | BRETON | JEAN | LCIB – UMR E3 CEA |
| MCF | BRIANCON-MARJOLLET | ANNE | HP2 – INSERM U1042 |
| PU | BURMEISTER | WILHEM | UVHCI- UMI 3265 EMBL CNRS |
| MCU-PH | BUSSER | BENOIT | Institute for Advanced Biosciences, UGA / Inserm U 1209 / CNRS 5309 |
| Professeur Emerite | CALOP | JEAN | |
| MCF | CAVAILLES | PIERRE | TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS |
| MCU-PH | CHANOINE | SEBASTIEN | CR UGA - INSERM U1209 - CNRS 5309 |
| MCF | CHOISNARD | LUC | DPM – UMR 5063 CNRS |
| AHU | CHOVELON | BENOIT | DPM – UMR 5063 CNRS |

| | | | |
|------------------------|-------------------|---------------|--|
| PU-PH | CORNET | MURIEL | TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx |
| Professeur Émérite | DANEL | VINCENT | - |
| PU | DECOUT | JEAN-LUC | DPM – UMR 5063 CNRS |
| MCF Émérite | DELETRAZ-DELPORTE | MARTINE | LPSS – EAM 4129 LYON |
| MCF | DEMEILLERS | CHRISTINE | TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS |
| PU-PH | DROUET | CHRISTIAN | GREPI EA7408 |
| PU | DROUET | EMMANUEL | IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale |
| MCF | DURMORT | CLAIRE | IBS – UMR 5075 CEA CNRS |
| PU-PH | FAURE | PATRICE | HP2 – INSERM U1042 |
| MCF | FAURE-JOYEUX | MARIE | HP2 – INSERM U1042 |
| PRCE | FITE | ANDREE | - |
| MCU-PH | GARNAUD | CECILE | TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx |
| PRAG | GAUCHARD | PIERRE-ALEXIS | - |
| MCU-PH | GERMI | RAPHAELE | IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale |
| MCF | GEZE | ANNABELLE | DPM – UMR 5063 CNRS |
| MCF | GILLY | CATHERINE | DPM – UMR 5063 CNRS |
| PU | GODIN-RIBUOT | DIANE | HP2 – INSERM U1042 |
| Professeure Émérite | GRILLOT | RENEE | - |
| MCF Émérite | GROSSET | CATHERINE | DPM – UMR 5063 CNRS |
| MCF | GUIEU | VALERIE | DPM – UMR 5063 CNRS |
| AHU | HENNEBIQUE | AURELIE | TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx |
| MCF | HININGER-FAVIER | ISABELLE | LBFA – INSERM U1055 |
| MCF | KHALEF | NAWEL | TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS |
| MCF | KOTZKI | SYLVAIN | HP2 – UMR S1042 |
| MCF | KRIVOBOK | SERGE | DPM – UMR 5063 CNRS |
| PU | LENORMAND | JEAN-LUC | TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx |
| PU | MARTIN | DONALD | TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS |
| PRCE | MATTHYS | LAURENCE | - |
| AHU | MAZET | ROSELINE | DPM – UMR 5063 CNRS |
| MCF | MELO DI LIMA | CHRISTELLE | LECA – UMR CNRS 5553 |
| AHU | MINOVES | MELANIE | HP2 – INSERM U1042 |
| PU | MOINARD | CHRISTOPHE | LBFA - INSERM U1055 |
| PU-PH | MOSSUZ | PASCAL | IAB – INSERM U1209 |
| MCF | MOUHAMADOU | BELLO | LECA – UMR 5553 CNRS |

| | | | |
|------------------------|--------------|------------|--------------------------------------|
| MCF | NICOLLE | EDWIGE | DPM – UMR 5063 CNRS |
| MCF | OUKACINE | FARID | DPM – UMR 5063 CNRS |
| MCF | PERES | BASILE | DPM – UMR 5063 CNRS |
| MCF | PEUCHMAUR | MARINE | DPM – UMR 5063 CNRS |
| PU | PEYRIN | ERIC | DPM – UMR 5063 CNRS |
| AHU | PLUCHART | HELENE | TIMC-IMAG – UMR 5525 CNRS, THEMAS |
| MCF | RACHIDI | WALID | LCIB – UMR E3 CEA |
| MCF | RAVELET | CORINNE | DPM – UMR 5063 CNRS |
| PU | RIBUOT | CHRISTOPHE | HP2 – INSERM U1042 |
| PAST | RIEU | ISABELLE | - |
| Professeure Emérite | ROUSSEL | ANNE-MARIE | |
| PU-PH | SEVE | MICHEL | LBFA – INSERM U1055 |
| MCF | SOUARD | FLORENCE | DPM – UMR 5063 CNRS |
| MCF | SPANO | MONIQUE | IBS – UMR 5075 CEA CNRS |
| MCF | TARBOURIECH | NICOLAS | IBS – UMR 5075 CEA CNRS |
| MCF | VANHAVERBEKE | CECILE | DPM – UMR 5063 CNRS |
| PU | WOUESSIDJEWÉ | DENIS | DPM – UMR 5063 CNRS |

AHU : Assistant Hospitalo-Universitaire
ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
BCI : Biologie du Cancer et de l'Infection
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIB : Centre d'Innovation en Biologie
CRI : Centre de Recherche INSERM
CNRS : Centre National de Recherche Scientifique
DCE : Doctorants Contractuels Enseignement
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institute for Advanced Biosciences
IBS : Institut de Biologie Structurale
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
LPSS : Laboratoire Parcours Santé Systémique
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
MAST : Maître de Conférences Associé à Temps Partiel
MCF : Maître de Conférences des Universités
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers
PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
PRAG : Professeur Agrégé
PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement
PU : Professeur des Universités
PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers
SyMMES : Systèmes Moléculaires et nanoMatériaux pour l'Energie et la Santé
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation
UMR: Unité Mixte de Recherche
UVHCI: Unit of Virus Host Cell Interactions

REMERCIEMENTS

Au Président du jury

M. Le Professeur Christophe Ribuot, merci d'avoir accepté spontanément de nous honorer de votre présence.

Au Directeur de thèse

Mme. Le Docteur Magalie Baudrant, merci pour votre aide, pour l'initiative de ce projet et pour votre participation.

Aux membres du jury

M. Le Docteur Matthieu Roustit, merci beaucoup pour l'aide apportée sur la partie statistique.

Mme. Le Docteur Marie-Noëlle Hilleret, merci de venir apporter votre expertise à ma thèse.

Mme. Le Docteur Chantal Jamarin, merci pour tout ce que vous m'avez apporté et merci de venir représenter la filière officine.

~~~~~

*A toute l'équipe de la pharmacie de la Galaure et de la pharmacie Jamarin*

Merci pour votre professionnalisme et votre bonne humeur communicative. J'ai beaucoup appris auprès de vous tous au niveau professionnel et personnel.

~~~~~

Un grand merci aussi à toute l'équipe de la pharmacie de la Capuche.

Vous avez su m'accueillir et me faire sentir à l'aise. L'ambiance est au rendez-vous !

~~~~~

*Merci aux pharmacies m'ayant accueilli en stage et pour les jobs d'étudiants pendant mon parcours d'étudiant*

~~~~~

A mes parents, Véronique et Thierry.

A ma **Maman**, que l'on devienne pauvre ou bien riche, j'espère que tu seras fière de moi.

A mon **Papa**, que dire à part que l'essentiel est invisible pour les yeux...merci d'avoir été là.

A mon « petit » frère, **Samuel**, toujours là pour m'épauler et super témoin encore !!!

Je vous aime.

~~~~~

*A mes grands-parents.*



**Sylvain et Ginette**, grands-parents toujours présents dans les bons et les mauvais moments. Mes seconds parents. Je vous aime fort.

**Jean-Claude et Dominique**, vous n'êtes plus là pour y assister mais je suis sûr que vous m'avez soutenu de là où vous êtes.

~~~~~

A mes tantes et oncles

Isabelle marraine toujours présente aussi bien à Berlin qu'au cours de l'Eyrieux. **Yves**, merci pour ton hospitalité et ta bonne humeur.

Bernard et Laurence le cœur sur la main, votre maison est toujours ouverte

Olivier, malgré la distance qui nous séparerait, tu as su rester un oncle proche.

~~~~~

*A mes cousins.*

**Tiphanie et Benjamin** ainsi que **Antoine** que de délires chez papi mamie, et à Sanary, gravés à vie.

**Léo et Maya** ainsi que **Manon** mon spanish boy et ma « germaine », beaucoup de souvenirs aussi à Tain avec vous.

~~~~~

A ma belle-famille.

Laurent. Que j'ai pu rendre « chèvre » quelques fois mais j'ai de la chance d'avoir un beau-père avec qui rigoler.

Marie que je n'ai pas pu connaître comme il se doit mais qui a toujours su me mettre à l'aise et généreuse jusqu'aux derniers instants.

Céline. Merci pour cette gentillesse et cette bonne humeur du quotidien.

Pierre et Etienne. Beau frère de loin mais loin d'être un frère beau, je continuerai de vous abreuver de légendes ardéchoises et de pâtés de renard.

Yves, Françoise, Madeleine, Jean-Michel, Elisabeth, Anne, Jeanne-Marie, Béatrice, Michel merci à tous d'avoir accueilli un drômois sorti de son petit village.

~~~~~

A mes amis de fac : **Jean-Luc** (le first depuis la P1, finalement second témoin), **Mathieu, François** (tout particulièrement pour ton aide précieuse de dernière minute), **Chaz** (nous étions une meute de leus à 3 puis 4 puis 5), **Ludo, Loic, Cécile, Auréliane, Laura** et j'en oublie, la fac nous a rempli de souvenirs et on regrette tellement de partir de Grenoble ; mes amis de lycée : **Pierre, Jade et Manu, Hans... et mes profs**. St Bonnet a été plus que formateur, on y a trouvé des amis.

Et des amis d'enfance, **Florian et Emilien**.

~~~~~

Et à toi **Julie**. Je te mets aussi en dernier, mais tu seras ma femme quand ma thèse sera publiée. Un grand MERCI. La meilleure pour la fin !

LISTE DES ABREVIATIONS

MPR : Medication Possession Ratio

CSA : Continuous Single Interval Medication Availability

CMG : Continuous Multiple – interval medication - gaps

OR : Odds-Ratio

IC : Intervalle de Confiance

VHC : Virus de l'Hépatite C

VHB : Virus de l'Hépatite B

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

Ac : Anticorps

RVS12 : Réponse Virologique Soutenue à 12 semaines

CV : Charge Virale

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

AM : Assurance Maladie

AAD : Antiviraux à Action Directe

Table des matières

| | |
|---|-----------|
| REMERCIEMENTS..... | 6 |
| LISTE DES ABREVIATIONS..... | 8 |
| I. Introduction :..... | 11 |
| A. L’observance médicamenteuse..... | 12 |
| 1. Définition..... | 12 |
| 2. Facteurs influents de l’observance médicamenteuse..... | 13 |
| 3. Evaluation de l’observance médicamenteuse..... | 13 |
| 4. Observance médicamenteuse et traitement contre l’hépatite C..... | 16 |
| II. Matériel et méthode :..... | 20 |
| A. Schéma de l’étude..... | 20 |
| B. Population..... | 20 |
| C. Recueil des données..... | 20 |
| D. Critères de jugement..... | 21 |
| E. Analyses statistiques..... | 21 |
| III. Résultats :..... | 23 |
| A. Description de la population..... | 23 |
| B. Analyse du critère principal..... | 26 |
| C. Influence des caractéristiques de la population sur l’observance..... | 28 |
| 1. Par Patient..... | 28 |
| 2. Par ligne d’ordonnance d’Antiviraux à Action Directe et Ribavirine :..... | 31 |
| IV. Discussion :..... | 35 |
| A. Méthodologie :..... | 35 |
| 1. Biais et limites de l’étude :..... | 35 |
| 2. Points forts de l’étude :..... | 36 |
| B. Comparaison des résultats d’évaluation de l’observance médicamenteuse des AAD de l’étude, aux données publiées..... | 37 |
| V. Conclusion :..... | 45 |

| | |
|---|----|
| Figure 1 : Flow-chart de la population étudiée n=454 | 24 |
| Tableau 1 : Caractéristiques de la population étudiée n=454 patients..... | 26 |
| Tableau 2 : Mesure de l'observance médicamenteuse en fonction de la RVS12..... | 28 |
| Tableau 3 : Influence du génotype sur le cumul des GAPs et le MPR moyen..... | 29 |
| Tableau 4 : Comparaison du génotype 1 avec les autres génotypes | 30 |
| Tableau 5 : Lien entre la situation du RVS à 12 semaines et le génotype | 30 |
| Tableau 6 : Influence du sexe du patient sur le MPR moyen et le cumul des GAPs..... | 31 |
| Tableau 7 : Influence du choix du traitement choisi sur le MPR moyen et le cumul des GAPs | 32 |
| Tableau 8 : Comparaison de la moyenne du cumul de GAPs des patients sous Daclatasvir avec les patients traités par un schéma sans Daclatasvir..... | 33 |
| Tableau 9 : Comparaison de la moyenne du MPR des patients sous Daclatasvir avec les patients traités par un schéma sans Daclatasvir..... | 34 |

I. Introduction :

En 2015, 1,75 millions de personnes supplémentaires ont été infectées par le VHC à travers le monde. En France, en 2011, près de 193000 personnes sont atteintes avec un ARN du Virus de l'Hépatite C détectable et 345000 personnes (1) avec un Anticorps anti-VHC positif pour le virus de l'hépatite C. Six génotypes majeurs ont été distingués, dont les génotypes 1 (60%), 3 (20%) et 2 (10%) qui sont largement majoritaires en Europe. On identifie 60 à 80% des personnes infectées qui évolueront vers une forme chronique de la maladie dont 15 à 30% vers une cirrhose chronique.

Depuis 20 ans, les traitements ont considérablement évolué et ont permis d'envisager des taux de guérison croissants associés à une amélioration notable de la tolérance. Depuis le début des années 2000, les patients étaient traités par une association d'Interféron et de Ribavirine, permettant un taux de guérison autour de 50% (2) associé le plus souvent à une tolérance difficile (troubles hématologiques, neuropsychologiques,...).

Depuis 2013, la mise à disposition des Antiviraux à Action Directe (AAD) a révolutionné cette prise en charge en améliorant significativement le taux de guérison à 90% (2,3) et pouvant atteindre 100% associé à une bonne tolérance (4).

Dans l'ordre d'apparition sur le marché français, les différents AAD disponibles en 2018 sont les suivants : Sofosbuvir, Daclatasvir, Siméprévir, Sofosbuvir/Lédipasvir, Ombistavir/Paritaprévir/Ritonavir associé ou non au Dasabuvir, Grazoprévir/Elbasvir, Sofosbuvir/Velpatasvir, Glécaprévir/Pibrentasvir et Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprévir.

Ces AAD ne peuvent être prescrits actuellement que par des médecins spécialistes en gastro-entérologie et hépatologie, en médecine interne ou en infectiologie. Une démarche est actuellement en cours afin d'étendre leur prescription aux médecins généralistes.

De plus, ces traitements, après avoir été uniquement dispensés par les pharmacies hospitalières peuvent maintenant être aussi dispensés par les pharmacies d'officine selon le choix des patients.

Depuis le 14 mars 2018, le Maviret®, composé du Glécaprévir et de Pibrentasvir, est commercialisé en officine. Puis les autres spécialités des schémas de traitements recommandés ont aussi obtenu l'autorisation d'être distribués en pharmacie de ville : fin mars 2018 pour le Sovaldi® (Sofosbuvir), l'Harvoni® (Lédipasvir/Sofosbuvir), l'Epclusa® (Velpatasvir/Sofosbuvir), et le Vosevi® (Velpatasvir/Sofosbuvir/Voxilaprevir) ; plus récemment, en août 2018, le Zepatier® (Grazoprévir/Elbasvir).

L'ensemble de ces dispositions associé à des actions de dépistage renforcées et innovantes visent à faciliter la prise en charge des patients et l'accès à ces traitements.

Par ailleurs, cette évolution, autant sur le plan de l'efficacité que de la tolérance associée à la possibilité de prescrire des schémas thérapeutiques mieux tolérés, sans injection d'Interféron, de « courte » durée (entre 8 à 24 semaines) permet d'envisager une amélioration de l'adhésion des patients VHC à cette proposition thérapeutique. En effet, ces différents facteurs sont décrits comme des éléments pouvant influencer le comportement d'observance médicamenteuse des patients (5).

A. L'observance médicamenteuse

1. Définition

L'OMS a défini, en 2003, l'observance thérapeutique (6) comme « la concordance entre le comportement d'une personne, la prise de médicaments, le suivi d'un régime et/ou la modification du comportement et les recommandations d'un soignant ».

L'observance thérapeutique n'est pas seulement médicamenteuse, elle concerne aussi d'autres comportements de santé comme les règles hygiéno-diététiques, la pratique d'une activité physique, le suivi des rendez-vous médicaux, la réalisation des examens médicaux....

Concernant l'observance médicamenteuse, une personne sera considérée comme « observante » lorsqu'elle prendra plus de 75 à 80% des médicaments prescrits (à l'exception des médicaments pour des pathologies dont le risque d'apparition de mutation de résistance est accru (VIH, Hépatite C...), qui nécessitent d'obtenir une observance supérieure à 95%).

2. Facteurs influents de l'observance médicamenteuse

De nombreux facteurs peuvent influencer l'observance médicamenteuse du patient.

En effet, la prise quotidienne de médicaments est soumise aux événements de vie et à l'évolution des contextes de santé, psychologiques, sociaux et culturels des patients. Ces facteurs peuvent être structurés selon 5 dimensions : la maladie (comorbidités, la présence ou non d'addictions comme le tabac, l'alcool,...) ; les traitements médicamenteux (durée, posologie, contraintes lors de la prise, nombre de comprimés à prendre, effets indésirables, forme pharmaceutique) (7–9) ; les facteurs démographiques (l'âge, le sexe) (10,11) et socio-économique (accès au traitement) ; le patient et son entourage (croyances, motivation...) ; et le système de soins (accompagnement thérapeutique proposé par les professionnels de santé, l'organisation du parcours de soins...) (12–14).

3. Evaluation de l'observance médicamenteuse

Face à ce comportement de santé complexe et soumis à de nombreuses influences, se pose la question pratique d'évaluer, de « capturer » chez un patient son observance médicamenteuse en conditions de vie réelle ...

En effet, deux types de méthodes directes et indirectes ont été décrites dans la littérature (5). Les méthodes dites « directes » reposent sur des dosages plasmatiques et/ou urinaires des médicaments et/ou de leurs métabolites, l'évaluation de l'efficacité des médicaments par des marqueurs cliniques et/ou biologiques ou l'observation de la prise des médicaments par un tiers. Les méthodes dites « indirectes » regroupent la réalisation d'entretiens avec le patient et/ou la famille, l'utilisation d'auto-questionnaires, l'avis des soignants, le décompte des comprimés, l'analyse des registres des renouvellements d'ordonnances à la pharmacie ou l'utilisation de systèmes électroniques (type MEMS ou pilulier).

A partir de l'analyse des registres de renouvellements d'ordonnances, différents calculs peuvent être réalisés afin de quantifier le comportement d'observance médicamenteuse d'un patient :

➔ Le Medication Possession Ratio, MPR (15–17) ($= \frac{\text{Nombre de jours réels}}{\text{Nombre de jours théoriques}}$) se définit comme le rapport du nombre de jours réels au cours desquels le patient a pris ses médicaments (identifiable sur un registre à partir de la date du premier et du dernier renouvellement réalisé) sur le nombre de jours théoriques prescrits. Le score de ce rapport doit être d'au moins 80% pour que le patient soit qualifié d'« observant ».

Chaque dispensation permet de calculer un MPR. Une moyenne des MPR est calculée sur la durée totale de traitement. Si un patient rechute, une nouvelle moyenne est calculée.

➔ Le Continuous Single interval Medication Availability, CSA (15,16) ($= \frac{\text{Nombre de jours dispensés}}{\text{Nombre de jours avant la prochaine dispensation}}$) est défini par la division du nombre de jours dispensés par la pharmacie sur le nombre de jours avant la prochaine dispensation. Le patient présente est qualifié de « persistant » dans ses renouvellements si le CSA est supérieur à 80%.

→ Le Continuous Multiple – interval medication – Gaps, CMG (16,18) ($= \frac{\text{Nombre total de jour entre la première et la dernière dispensation}}{\text{Nombre total de jours de l'étude}}$) se définit comme le

rapport du nombre total de jours entre la première et la dernière dispensation et le nombre total de jours de l'observation du registre des dispensations ou la durée du traitement.

Le score de ce rapport doit être inférieur à 20% pour que la personne soit qualifiée d'« observante ».

Une autre façon de d'identifier la persistance de la prise des traitements par le patient, est le calcul des Gaps.

→ On définit le GAP (19) ($= \text{jour de délivrance réelle} - \text{jour de délivrance théorique}$) comme l'écart entre le jour de la délivrance réelle et le jour de la délivrance théorique. Cette méthode évalue la période d'intervalle au cours de laquelle peut apparaître une insuffisance de prise de médicaments ou au contraire une prise trop rapprochée.

Le cumul est donc l'addition de l'ensemble de ces écarts. Celui peut être positif si le patient est en retard entre les différentes dispensations de son traitement ; à l'inverse, il sera négatif si le patient récupère ses médicaments avant la date prévue.

Le MPR a été retenu dans ce travail pour sa reproductibilité internationale. Le choix du calcul en Gaps permet d'éviter le phénomène de chevauchement entre les périodes de prises. En effet, sur plusieurs délivrances, un patient peut avoir de l'avance ou du retard : la dispensation avec du retard va s'intercaler avec la dispensation en avance. Le CMG ne pourra pas les calculer indépendamment, ce qui créera un gap beaucoup plus grand que prévu, ou inexistant alors qu'il subsiste. Le cumul des Gaps va lui prendre en compte l'ensemble des écarts entre les dispensations(19).

4. Observance médicamenteuse et traitement contre l'hépatite C

Peu de données sont actuellement disponibles dans la littérature. Les études évaluant l'observance médicamenteuse des schémas thérapeutiques utilisant l'interféron et/ou la ribavirine(20) mettent en évidence une perception des patients d'un traitement long (24 à 48 semaines), avec un taux de guérison avoisinant les 50% et associé à de nombreux effets indésirables rendant difficiles l'adhésion au traitement.

Une analyse de 13 essais cliniques publiée en 2016, évaluant l'impact de différentes variables liées aux patients et à son vécu sur le comportement d'observance à différents schémas thérapeutiques avec interféron et/ou ribavirine ou sans interféron et/ou sans ribavirine, a montré une amélioration significative du taux d'observance médicamenteuse passant de 77.6% à 84.3% (si schéma sans interféron avec ribavirine) et jusqu'à 96.2% (si schéma sans interféron ni ribavirine, $p < 0.0001$). Cette différence statistiquement significative repose sur l'amélioration de la tolérance des AAD par rapport à celle de l'interféron et de la ribavirine, connue pour être difficile. Les patients les moins adhérents étaient sans emploi et avec des variables de qualité de vie plus péjoratives à l'initiation que les patients adhérents. Ces variables liées aux patients ont été plus impactées par les traitements avec interféron et/ou ribavirine qu'avec les traitements avec sofosbuvir et/ou lédirasvir. En analyse multivariée, la durée du traitement (plus le traitement est long plus l'observance diminue), l'utilisation d'un traitement avec interféron et/ou ribavirine ainsi que des scores de qualité de vie à l'initiation du traitement inférieurs ont été associés à une probabilité plus faible d'observance médicamenteuse ($p < 0,003$) ((21)).

Depuis 2013, l'arrivée des AAD a permis une élévation significative du taux de guérison (>90%), de raccourcir la durée de traitement, et de diminuer les effets indésirables. Dans ce contexte, se pose la question de l'observance médicamenteuse face à ce changement de stratégie thérapeutique.

Au fur et à mesure de la mise en place de nouvelles stratégies thérapeutiques à base d'AAD, on assiste donc à une amélioration significative de l'observance médicamenteuse : passage de 84% avec Ribavirine et Sofosbuvir ± Lédipasvir à 96% avec l'association Lédipasvir et Sofosbuvir(21).

Toutefois, peu de données sur l'évaluation de l'observance médicamenteuse aux AAD sont disponibles avec seulement une analyse intégrée de 8 études cliniques de phase 3, publiée en octobre 2017 et une évaluation, publiée en 2018, de la réponse virologique soutenue en pratique courante.

La cohorte rétrospective, publiée en 2018, est basée sur l'analyse de 261 patients VHC génotype 1 traités par sofosbuvir/lédipasvir suivis « en vraie vie ». Elle a montré un taux de RVS inférieur à celui retrouvé dans les essais cliniques chez les patients « observants » (74% en intention de traiter versus 95% per-protocole, $p < 0.001$). Deux groupes ont été comparés : patients naïfs de traitement ou les patients dit « pré-traités ». Le taux de patients « non observants » dans la cohorte entière était de 22% avec 7% de patients ayant interrompu leur traitement avant la fin et 15% n'ayant pas réalisé le suivi post-traitement permettant l'évaluation de la SVR. Les interruptions de traitement et de suivi ont été statistiquement supérieures chez les patients naïfs de traitement (28% vs. 11%, $p = 0.0016$)(22).

Pour l'analyse intégrée de 8 études cliniques, elle a évalué les facteurs associés à la non-adhérence de l'association Glecaprevir/Pibrenprevir (Maviret) et l'impact sur les taux de réponse virologique soutenue (RVS12) chez 2091 patients infectés par le VHC de génotype 1 à 6(23).

En effet, même si les études cliniques suggéraient à priori une bonne adhésion médicamenteuse aux AAD, une évaluation ciblée de l'observance n'avait pas été réalisée ni l'exploration des facteurs pouvant être à l'origine d'une diminution de cette adhésion.

L'observance a été évaluée par le décompte des comprimés. Un patient était « non observant » lorsqu'il prenait moins de 80% de ses comprimés ; à l'inverse, il était « observant » avec plus de 120% de prise de ses comprimés.

Cette analyse montre que les facteurs prédictifs de non-observance significatifs sont la présence d'un usage d'alcool ou de tabac, d'une cirrhose compensée, d'une insuffisance rénale sévère ou d'une infection par le génotype 3.

Le taux de RVS12 était de 98% pour les patients adhérents et de plus de 95% pour les patients non adhérents. Des taux d'observance de 50% ont été corrélés à une probabilité supérieure ou égale à 90% d'atteindre la RVS12. Le profil de tolérance était similaire entre les patients adhérents et les non adhérents au traitement. Ces résultats suggèrent l'existence d'une pardonance du traitement par Glécaprévir/Pibrentasvir.

Du fait de l'innovation thérapeutique apportée par les AAD, le nombre de prescriptions a rapidement été évolutif et en février 2016, l'Assurance Maladie française a publié un rapport : *Les Antiviraux à action directe (AAD) dans le traitement de l'hépatite C : retour sur 18 mois de prise en charge par l'Assurance Maladie*(24). Ce rapport synthétise les résultats d'une étude rétrospective nationale ayant pour objectif d'identifier les consommations d'AAD, le type de stratégies thérapeutiques utilisées, les durées de traitement et les évolutions de ces indicateurs entre Janvier 2014 et Juin 2015. Cette étude a été réalisée à partir de la base de données de remboursements des médicaments et a porté sur 18 600 patients. Elle a montré que plus de 3 000 nouveaux patients ont été traités par AAD dès le second trimestre 2014 avec plus de 1,5 milliard d'euros remboursés par l'Assurance Maladie dans la période des 18 mois de l'étude.

Le type de stratégies thérapeutiques prescrites et les durées de traitement ont évolué au cours du temps en s'adaptant à la diversification de l'offre des AAD disponibles et en fonction des

recommandations des sociétés savantes : notamment, la diminution des durées de traitements de 24 à 12 semaines sur la période étudiée (évolution du nombre de patients traités sur une durée de 3 mois de 34 à 62%).

La répartition des patients, selon le nombre total de boîtes de Sofosbuvir délivrées sur toute la période de l'étude, montre que 77% des patients ont consommé 3 ou 6 boîtes. Ce qui correspond à 3 ou 6 mois de traitement : par extrapolation, ce pourcentage peut être assimilé aux patients « observants » (ou ayant récupéré leur traitement à la pharmacie).

Par contre 6,4% ont récupéré 1 ou 2 boîtes ; 9,6%, 4 ou 5 boîtes et 7%, 7 boîtes ou plus ce qui pourrait être un indicateur de défaut d'observance. Cependant, ces données de consommation des AAD sont globales sans possibilité de faire du lien avec les patients pour évaluer leur comportement d'observance médicamenteuse et essayer d'en explorer les facteurs influents.

Dans ce contexte médico-économique (traitement innovant curatif onéreux), l'évaluation de l'observance médicamenteuse des patients à ce type de traitement représente un enjeu important afin d'en évaluer l'impact potentiel et améliorer la compréhension des freins et leviers à cette observance médicamenteuse. Ceci d'autant plus que ces données ne sont actuellement pas ou peu disponibles dans la littérature.

Dans cette perspective, une étude rétrospective d'évaluation de l'observance médicamenteuse des patients VHC traités par AAD suivis au CHU de Grenoble a donc été réalisée sur une durée de 3 ans (de Juillet 2013 à Juillet 2016) à partir des données de dispensations des AAD disponibles à la pharmacie hospitalière.

II. Matériel et méthode :

A. Schéma de l'étude

Cette étude observationnelle est une épidémiologie analytique basée sur l'ensemble des patients porteurs du virus de l'hépatite C dont les traitements sont dispensés par la pharmacie hospitalière du CHU de Grenoble. Cette cohorte rétrospective porte sur 3 ans de recueil, de juillet 2013 à juillet 2016.

B. Population

Les patients inclus dans l'étude devaient récupérer, à la pharmacie hospitalière du CHU de Grenoble, leurs traitements AAD entre juillet 2013 et juillet 2016. Ils prenaient des traitements en rapport avec le VHC tout en respectant les recommandations ou les essais cliniques pendant cette période. Durant la période d'étude, la dispensation était possible uniquement en pharmacie hospitalière.

C. Recueil des données

Une extraction informatique de la liste de patients traités par AAD a été réalisée sur la période de l'étude à partir du logiciel de dispensation de la pharmacie hospitalière (Cristal Link, Infocentre®). Cette extraction a été enregistrée sous forme de fichier Excel®.

L'ensemble des variables recueillies ont été consultés dans le dossier informatique du patient et/ou papier quand le dossier n'avait pas été numérisé.

De plus, certains dossiers de patients suivis par des médecins hépatologues libéraux ont été consultés, au sein même des cabinets de ville, quand certaines données étaient manquantes à l'hôpital.

Les patients ayant un traitement VHC sans AAD, et ceux pour lesquels aucune donnée de suivi clinique n'était disponible, ont été exclus.

D. Critères de jugement

Le calcul de l'observance médicamenteuse repose sur une méthode indirecte de consultation des registres de dispensation, et les critères suivants ont été utilisés : le MPR (Medication Possession Ratio), exprimé en pourcentage, et le cumul des GAPS, exprimé en nombre de jours. Dans le cas d'un patient rechuteur, un nouveau MPR a été calculé afin de ne pas prendre en compte le gap entre la première prise en charge thérapeutique et la seconde.

Les critères retenus afin de décrire la population sont les suivants : l'âge, le sexe, le génotype et son sous-type, le stade de fibrose, la durée du traitement, la date de négativation de la Charge Virale, la charge virale en LogUI à la fin de trois mois de traitement, et la Réponse Virale Soutenue à 12 semaines.

Le génotype, le sous-type et le stade de fibrose sont des critères nécessaires au choix de la thérapeutique utilisée. L'âge, le sexe et la durée de traitement sont des critères qui peuvent avoir un impact sur l'observance médicamenteuse(25).

Le critère d'efficacité et de guérison correspond à la RVS12 : l'indélectabilité de l'ARN du VHC, 3 mois après la dernière prise du traitement, doit se négativer.

E. Analyses statistiques

Une analyse descriptive a été réalisée sur l'ensemble des variables recueillies. Les paramètres quantitatifs pour lesquels la normalité aura été admise seront décrits par la moyenne +/-écart-type, l'intervalle de confiance à 95% ainsi que les 25^{ème} et 75^{ème} percentiles. Ils seront exprimés en médiane, minimum, maximum et les 25^{ème} et 75^{ème} percentiles lorsque la normalité aura été rejetée. Les paramètres qualitatifs seront exprimés en effectif et pourcentage.

Les variables continues ont été comparées à l'aide d'un test t de Student ou d'une ANOVA. Le test de Shapiro-Wilks sera utilisé pour démontrer la normalité des paramètres, et le test de Levene pour démontrer l'homogénéité des variances. Lorsque la normalité du paramètre a été rejetée, des tests non paramétriques (Mann-Whitney et Kruskal-Wallis) ont été utilisés.

Les fréquences des variables catégorielles ont été comparées à l'aide d'un test du Chi2 (ou par un test exact de Fisher si les conditions d'application le requéraient), respectivement.

L'ensemble des tests statistiques est réalisé au seuil $\alpha = 0,05$.

Les analyses ont été conduites à l'aide du logiciel SPSSv21 (IBM, Armonk, NY, USA).

III. Résultats :

A. Description de la population

Le nombre de patients traités par AAD, sur la période de l'étude c'est-à-dire de juillet 2013 à juillet 2016, est de 474 patients.

Vingt patients ont été exclus (4,4% de la population recrutée initialement) soit une cohorte finale de 454 patients étudiés (Cf. Figure 1 : Flow Chart de la population étudiée).

Sur les 454 patients, on observe une moyenne de 2,15 lignes de médicaments sur l'ordonnance par patient. Il y a donc 982 lignes d'ordonnance de traitement qui ont été identifiées sur la période de l'étude.

Le minimum est d'une ligne par patient, et le maximum est de 7 par patient. Une spécialité contenant une association de molécules correspond à une ligne. Le nombre de lignes ne correspond pas au nombre de lignes thérapeutiques ayant été adoptées pour un patient.

Le minimum peut s'expliquer par la prise d'une association unique de molécules (Lédipasvir/Sofosbuvir, Grazoprévir/Elbasvir) ; à l'inverse, un nombre important de lignes s'explique par une rechute du patient.

Toutefois, dans la liste extraite, 6 patients ont été identifiés à posteriori avec un protocole thérapeutique atypique : 5 patients ont été traités uniquement par la Ribavirine, et 1 patient avec uniquement du Sofosbuvir seul.

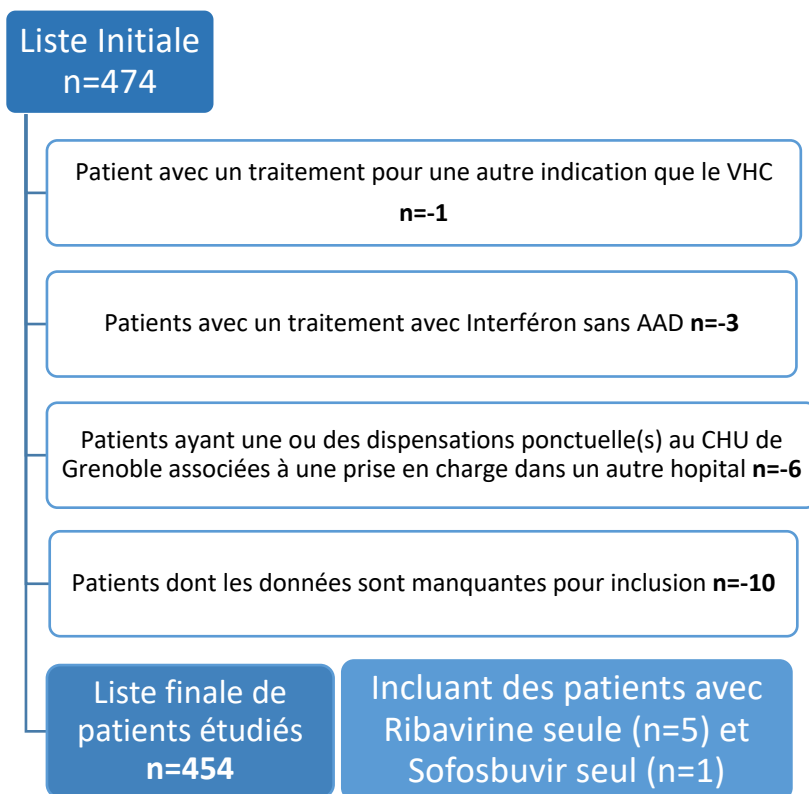


Figure 1 : Flow-chart de la population étudiée n=454

Les principales caractéristiques de la population étudiée sont résumées dans le Tableau 1.

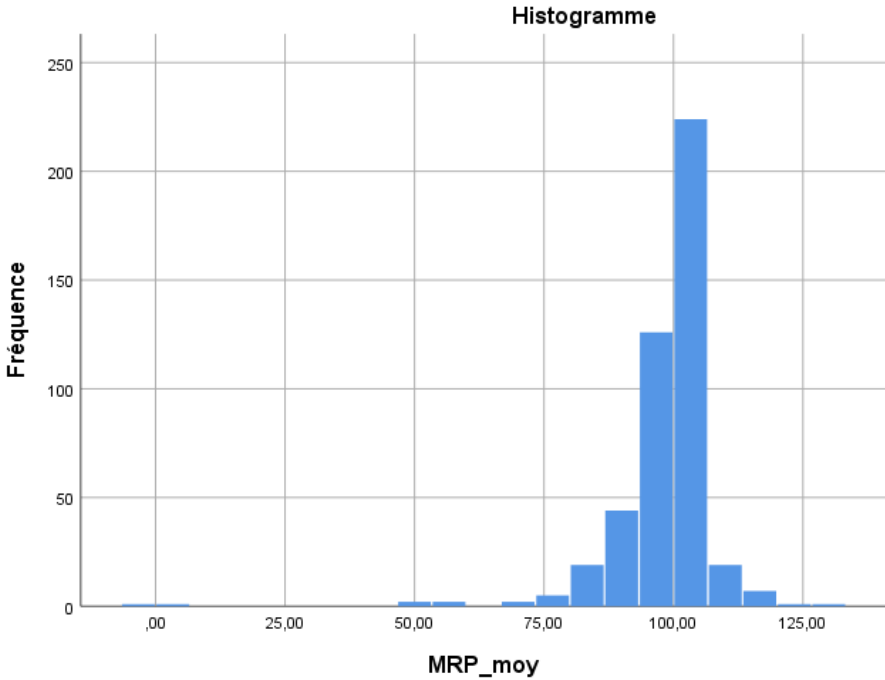
| | |
|---|---------------|
| Age (années) : moyenne (écart-type) | 57,67 (10,08) |
| Sexe , homme: n (%) | 300 (66,1) |
| Génotype : n (%) | |
| Génotype 1 | 291 (64,1) |
| Génotype 3 | 83 (18,3) |
| Génotype 4 | 56 (12,3) |
| Autres (Génotype 2,5 et 6) | 24 (5,3) |
| Sous-type : n (%) | |
| Sous-Type 1b | 160 (35) |
| Sous-Type 1a | 108 (23,6) |
| Sous-Type 3a | 94 (20,6) |
| Sous-Type 4a | 27 (5,9) |
| Sous-Type 4d | 24 (5,2) |
| Autres sous-types | 41 (9%) |
| Stade de fibrose : n (%) | |
| Fibrose de stade 1 | 26 (5,7) |
| Fibrose de stade 2 | 73 (16,1) |
| Fibrose de stade 3 | 93 (20,5) |
| Fibrose de stade 4 | 235 (51,8) |
| Transplantation hépatique | 25 (5,5) |
| Données manquantes | 1 (0,2) |
| Statut de co-infection VHC/VIH : n (%) | |
| Négatif | 414 (91,2) |
| Positif | 39 (8,6) |
| Données manquantes | 1 (0,2) |

Tableau 1 : Caractéristiques de la population étudiée n=454 patients

B. Analyse du critère principal

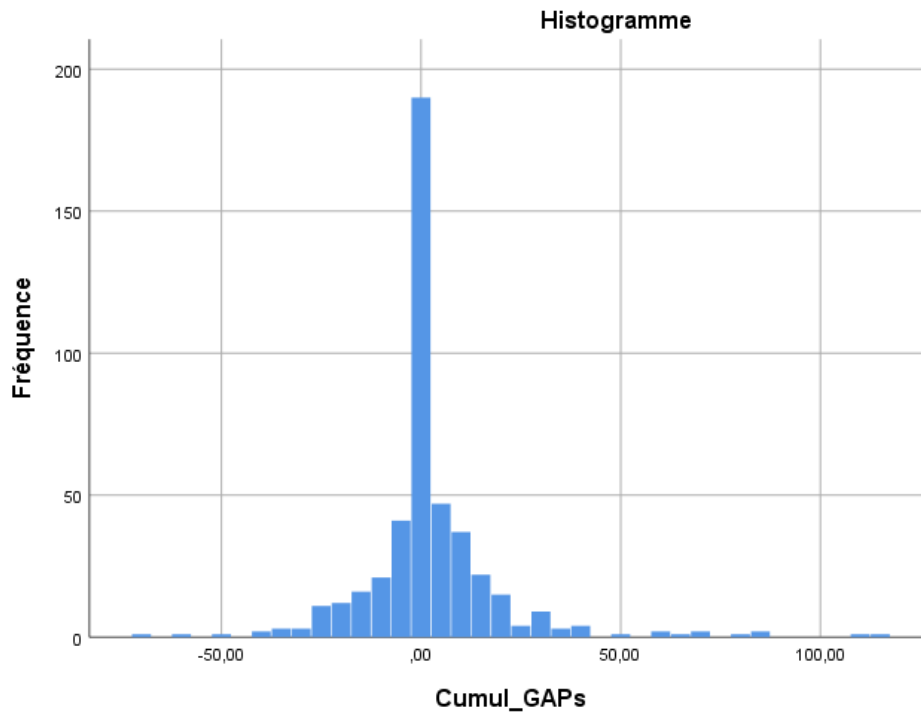
1) MPR moyen dans la population :

Le MPR moyen est de 97,99 ($\pm 10,29$) %. Douze patients (2,6%) ont un MPR < 80%, et sont donc considérés comme « non-observants ».



2) GAP moyen dans la population

La moyenne du cumul des GAPs est de 1,08 ($\pm 9,55$) jours. Les patients ont donc en moyenne eu 1,08 jours de retard sur l'ensemble des prises de leur traitement.



Il existe une forte corrélation entre le MPR moyen et le cumul des GAPs que ce soit en fonction de la durée du traitement (coefficient de corrélation=-0,996, p-value <0,001) ou en fonction de l'âge du patient à J0 de l'étude (coefficient de corrélation = -0,981, p-value<0,001).

En effet, plus le MPR moyen sera important et moins le cumul des GAPs sera élevé.

3) *Comparaison entre les résultats de RVS12 et le profil d'observance médicamenteuse*

| Moyenne [IC à 95%] | RVS positive N = 431 (94,93%) | RVS négative N = 23 (5,07%) | P-value |
|--------------------|----------------------------------|--------------------------------|--------------|
| MPR moyen | 97,85% [96,86 ; 98,84] | 100,7% [97,90 ; 103,51] | 0,196 |
| Cumul des GAPS | 2,33 jours [0,70 ; 3,97] | 2,30 jours [-9,05 ; 13,66] | 0,994 |

Tableau 2 : Mesure de l'observance médicamenteuse en fonction de la RVS12

Les 12 patients identifiés comme « non-observants » ont tous une RVS positive.

Les patients dits « observants », c'est-à-dire avec un MPR $\geq 80\%$, sont 23 patients (5,07%) avec une RVS négative, et 431 patients avec une RVS positive (94,93%).

Le cumul des GAPS est quasiment identique entre les patients avec un RVS positif et négatif, soit un retard constaté de 2,3 jours sur l'ensemble des prises des traitements.

Toutefois il n'existe pas de différence statistiquement significative entre le RVS à 12 semaines et le MPR moyen (p-value=0,196, $p > 0,05$) ; de même, entre le RVS à 12 semaines et le cumul des GAPS (p-value=0,994, $p > 0,05$).

C. *Influence des caractéristiques de la population sur l'observance*

1. *Par Patient*

a) *Influence du statut de co-infection VHC/VIH sur l'observance médicamenteuse*

| | Co-infection négative N = 414 (91,2%) | Co-infection positive N = 39 (8,6%) | p-value |
|-------------------------------|--|--|--------------|
| MPR moyen | 97,96 % [96,95 ; 98,97] | 98,26 % [95,47 ; 101,05] | 0,862 |
| Cumul des GAPs | 2,30 jours [0,55 ; 4,05] | 3,08 jours [-1,37 ; 7,53] | 0,795 |
| Données manquantes n=1 (0,2%) | | | |

Il n'existe pas de différence statistiquement significative entre le statut de co-infection qu'il soit positif ou négative et le MPR moyen (p-value = 0,862) ou le cumul des GAPs (p-value=0,795).

b) Influence du génotype sur l'observance médicamenteuse

| | Génotype 1 N = 291 (64,1%) | Génotype 3 N = 83 (18,3) | Génotype 4 N = 56 (12,3%) | Autres N = 24 (5,3%) | p-value |
|------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|------------------------------|----------------------------|--------------|
| MPR Moyen (%) | 98,46 [97,51 ; 99,40] | 95,73 [92,17 ; 99,29] | 98,10 [95,81 ; 100,39] | 100,04 [96,05 ; 104,02] | 0,136 |
| Cumul GAPs (nombre de jours) | 1,29 [-0,40 ; 2,98] | 6,77 [1,20 ; 7,84] | 2,98 [-1,87 ; 7,84] | -1,88 [-9,30 ; 5,55] | 0,055 |

Tableau 3 : Influence du génotype sur le cumul des GAPs et le MPR moyen

| | Génotype 1 | p-value |
|------------------------------------|---------------------|--------------|
| Génotype 3 (Odds Ratio) | 2,166 [0,82 ; 5,79] | 0,119 |
| Génotype 4 (OR) | 1,321 [0,36 ; 4,84] | 0,675 |
| Autres (génotype 2,5 et 6) (OR) | 1,003 [0,13 ; 8,08] | 0,997 |

Tableau 4 : Comparaison du génotype 1 avec les autres génotypes

Il n'existe pas de différence statistiquement significative entre les différents groupes de génotypes pour le cumul des GAPs (p-value=0,055, $p>0,05$) ; de même, pour le MPR moyen (p-value=0,136, $p>0,05$). Sans pouvoir conclure, une tendance se dessine sur l'influence du génotype 3 sur l'observance médicamenteuse (MPR moyen plus faible et cumul des GAPs plus élevé).

c) Influence du génotype sur le RVS12

| | Génotype 1 | Génotype 3 | Génotype 4 | Autres génotypes | p-value |
|--------------|------------|------------|------------|------------------|--------------|
| RVS positive | 95,9% | 91,6% | 94,6% | 95,8% | 0,467 |

Tableau 5 : Lien entre la situation du RVS à 12 semaines et le génotype

Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre le génotype du patient et le résultat de la RVS12 (p-value = 0,467).

d) Impact de l'âge des patients sur l'observance médicamenteuse

A partir de la corrélation de Spearman, une faible corrélation est identifiée entre l'âge et le MPR moyen (coefficient de corrélation = -0,059, p-value=0,213) et le cumul des GAPs (coefficient de corrélation = 0,058, p-value=0,217). Il n'est donc **pas possible de conclure à une influence de l'âge des patients sous AAD sur l'observance médicamenteuse.**

e) Impact du sexe des patients sur l'observance médicamenteuse

| | Sexe masculin N = 300 | Sexe féminin N =151 | p-value |
|-------------------------------------|--------------------------|------------------------|--------------|
| MPR moyen (%) | 97,84 [96,59 ; 99,09] | 98,31 [96,90 ; 99,71] | 0,646 |
| Cumul des GAPs (nombre de jours) | 2,62 [0,43 ; 4,81] | 1,77 [-0,54 ; 4,08] | 0,627 |

Tableau 6 : Influence du sexe du patient sur le MPR moyen et le cumul des GAPs

Il n'y a **pas de différence statistiquement significative** entre le sexe et le MPR moyen ainsi que pour le cumul des GAPs.

f) Impact de la durée du traitement sur l'observance médicamenteuse

Une corrélation entre le MPR moyen et la durée de traitement a été recherchée et a montré une **différence statistiquement significative** (p-value<0,001, p<0,05) ; de même, entre la durée du traitement et le cumul des GAPs (p<0,001, p<0,05).

2. Par ligne d'ordonnance d'Antiviraux à Action Directe et Ribavirine :

a) Moyennes des MPRs et des cumuls de GAPs par ligne
d'ordonnance

| | Daclatasvir N = 178 (18,2%) | Dasabuvir N = 43 (4,4%) | Lédipasvir/Sofosbuvir N = 144 (14,7%) | Ombitasvir/Paritaprévir/Ritonavir N = 54 (5,5%) | Ribavirine N = 226 (23,1%) | Siméprévir N = 271 (27,7%) | Sofosbuvir N = 59 (6%) | p-value |
|----------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|---|--|----------------------------------|----------------------------------|------------------------------|---------|
| Cumul des GAPs (nombre de jours) | -4,88 [-6,65 ; -3,11] | 1,93 [0,40 ; 3,46] | 1,56 [0,61 ; 2,50] | 2,43 [0,90 ; 3,96] | 2,68 [1,32 ; 4,05] | 3,37 [1,01 ; 5,73] | 2,48 [1,49 ; 3,48] | <0,001 |
| MPR moyen (%) | 103,10 [101,36 ; 104,85] | 97,17 [94,80 ; 99,54] | 97,99 [96,69 ; 99,31] | 96,38 [93,91 ; 98,86] | 96,96 [94,92;99,00] | 95,92 [93,14;98,71] | 97,09 [95,90;98,2] | <0,001 |
| RVS positive | N=166 93,3% | N=41 95,3% | N=139 96,5% | N=52 96,3% | N=208 92% | N=58 98,3% | N=254 93,7% | 0,515 |

Tableau 7 : Influence du choix du traitement choisi sur le MPR moyen et le cumul des GAPs

L'association Grazoprévir/Elbasvir n'a pas été présentée dans le tableau 7 car ne représente que 2 lignes d'ordonnance.

Il n'y a **pas de différence statistiquement significative** entre les molécules utilisées quel que soit le schéma thérapeutique utilisé et le résultat de la RVS (p-value = 0,515).

Par contre, il y a une **différence statistiquement significative** du MPR moyen et du cumul des GAPs en fonction de la molécule ou de l'association utilisée (p-value <0,01).

Une tendance se dessine avec une meilleure observance pour le Daclatasvir par rapport aux autres médicaments utilisés.

b) Comparaison des différences entre les molécules ou en association avec le Daclatasvir sur le cumul des GAPs

| | Dasabuvir | Lédipasvir/ Sofosbuvir | Ombitasvir/ Paritaprévir/ Ritonavir | Ribavirine | Siméprévir | Sofosbuvir |
|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---|---------------------------|----------------------------|---------------------------|
| Daclatasvir [IC à 95%] | -6,81 [-11,53 ; -2,09] | -6,44 [-9,55 ; -3,33] | -7,31 [-11,62 ; -2,99] | -7,57 [-10,34 ; -4,79] | -8,26 [- 12,43 ; -4,08] | -7,37 [-10,04 ; -4,69] |
| p-value | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 |

Tableau 8 : Comparaison de la moyenne du cumul de GAPs des patients sous Daclatasvir avec les patients traités par un schéma sans Daclatasvir.

Un schéma intégrant du Daclatasvir montre une **différence statistiquement significative** du cumul des GAPs par rapport aux autres thérapeutiques utilisées sans Daclatasvir. La seule association qui n'a **pas de différence statistiquement significative** par rapport au Daclatasvir est le Grazoprévir/Elbasvir. Toutefois l'association Grazoprévir/Elbasvir n'a pas été présentée dans le tableau car ne correspond qu'à 2 lignes d'ordonnance.

c) *Comparaison des différences entre les molécules sur le MPR*

| | Dasabuvir | Lédipasvir/ Sofosbuvir | Ombitasvir/ Paritaprévir/ Ritonavir | Ribavirine | Siméprévir | Sofosbuvir |
|---------------------------|-------------------------|---------------------------|---|-----------------------|------------------------|--------------------|
| Daclatasvir [IC à 95%] | 5,93 [-0,03 ; 11,90] | 5,10 [1,17 ; 9,03] | 6,72 [1,27 ; 12,17] | 6,14 [2,63 ; 9,65] | 7,18 [1,91 ; 12,45] | 6,01 [2,63 ; 9,39] |
| p-value | 0,052 | 0,002 | 0,005 | <0,001 | 0,001 | <0,001 |

Tableau 9 : Comparaison de la moyenne du MPR des patients sous Daclatasvir avec les patients traités par un schéma sans Daclatasvir.

Un schéma intégrant du Daclatasvir montre une **différence statistiquement significative** sur le MPR moyen par rapport aux autres stratégies thérapeutiques sans Daclatasvir quel que soit le schéma thérapeutique utilisé, à part pour le Dasabuvir ou l'association Grazoprévir/Elbasvir. L'association Grazoprévir/Elbasvir n'a pas été intégrée au sein du tableau 9 car elle ne correspond qu'à 2 lignes d'ordonnance.

IV. Discussion :

A. Méthodologie :

1. Biais et limites de l'étude :

- *Biais de sélection :*

Cette étude porte sur l'observance médicamenteuse des AAD du VHC. Elle a été mesurée à partir du MPR avec comme critère de qualification de profil « observant », un $MPR \geq 80\%$ sans limite haute (du fait de l'impact potentiel sur l'efficacité). Or, d'après la littérature, une « sur-observance » doit être aussi considérée comme un défaut d'observance. La sur-observance est établie avec un $MPR > 120\%$ (26), soit 7 patients dans l'étude.

Ces 7 patients ont donc été classés en excès comme « observants » dans l'étude. Le faible nombre de patients avec un $MPR > 120\%$ est cependant rassurant sur l'influence de ces données sur les résultats d'observance médicamenteuse de l'étude.

Il aurait été intéressant d'explorer les stratégies thérapeutiques concernées et les profils de ces patients « sur-observants » afin d'augmenter la compréhension des facteurs d'influence d'un défaut d'observance médicamenteuse.

- *Biais de mesure :*

Le recueil de certaines données biologiques (données virologiques) peuvent varier entre les patients pris en charge uniquement en milieu hospitalier, et ceux qui alternent entre une prise en charge médecine hospitalière et ambulatoire.

Lors du recueil des données par l'intermédiaire de Cristal Link, l'ensemble des données ont été compilées dans un fichier Excel. Plusieurs erreurs peuvent alors survenir :

- Erreur de retranscription des données sources (hospitalière et ambulatoire).

- Erreurs de traçabilité informatique des données lors des dispensations hospitalières (date de prescription, date de dispensation, molécule délivrée, durée de traitement inscrite).
- Une erreur lors de la dispensation à la rétrocession du CHU.
- Erreur quantitative lors de la dispensation hospitalière.

Lorsqu'une donnée est apparue incohérente, une vérification a été effectuée en croisant différentes sources d'informations sur dossiers médicaux et pharmaceutiques du CHU de Grenoble ; dans les archives papiers des dispensations de la pharmacie hospitalière ; et enfin dans les dossiers médicaux des cabinets médicaux ambulatoires.

- *Biais d'information :*

Concernant la compréhension des profils des patients par rapport à leur comportement d'observance, cette étude ne permet pas d'identifier les freins et les leviers potentiels selon les profils de patients. Toutefois cela commence à suggérer des populations de patients (génotype 3) chez qui il conviendrait de réaliser une enquête qualitative approfondie afin d'identifier des éléments de compréhension.

2. Points forts de l'étude :

- L'originalité : Cette étude porte sur l'observance médicamenteuse des nouveaux traitements AAD du VHC alors que peu de données sont disponibles sur cette question spécifique.

Cette étude a essayé d'identifier certains facteurs d'influence de l'observance médicamenteuse de ces nouveaux traitements. Cela permet de s'apercevoir d'un changement de stratégie thérapeutique en visant un meilleur taux de guérison, avec une plus grande tolérance et sur une courte durée.

- L'exhaustivité et la représentativité de la cohorte étudiée du fait de la période de l'étude d'une dispensation des AAD uniquement hospitalière.

B. Comparaison des résultats d'évaluation de l'observance médicamenteuse des AAD de l'étude, aux données publiées.

Concernant les données de remboursement de l'Assurance Maladie récoltées entre le 1^{er} janvier 2014 et le 30 juin 2015(24), elles présentent des **caractéristiques** de population **similaires** à celles retrouvées dans la cohorte analysée. En effet, deux tiers des patients de la cohorte de l'Assurance Maladie sont des **hommes avec un âge moyen de 58 ans** (66% d'hommes avec un âge moyen de 57,6 ans dans la cohorte analysée).

De même pour les chiffres de la répartition du génotype avec le **génotype 1** à 64,1% contre 60% pour les chiffres de l'AM ; 18,3% contre 20% pour le **génotype 3** et 12,3% contre 9% pour le **génotype 4**.

Concernant les caractéristiques de la population étudiée dans l'analyse intégrée d'études cliniques de phase 3 de l'association glécaprévir/pibrentasvir, elle montre que 55% des patients sont des hommes avec un âge moyen de 54 ans. Pour les chiffres de la répartition des génotypes : génotype 1 avec 45% ; génotype 3 avec 18,5% et le génotype 4 avec 7,7%. Même si l'écart existant n'est pas grand, il subsiste malgré tout une divergence avec les résultats de la cohorte étudiée. Ceci pouvant s'expliquer, par la différence de taille d'échantillon utilisée : 2091 contre 454 patients étudiés.

Les données de l'AM sur la consommation des boîtes de médicaments montrent que **16% des patients** n'ont pas récupéré un nombre adéquat de boîtes de médicaments pour réaliser un traitement complet avec risque d'inefficacité : ce qui pourrait être extrapolé au pourcentage de patients « inobservants ». Dans l'étude de la cohorte, seulement **2,6% des patients** ont un

MPR < 80% et sont donc qualifiés d'« **inobservants** ». Les deux méthodes d'évaluation de l'observance utilisées sont des méthodes indirectes de dispensation qui ne préjugent pas de la prise réelle des médicaments. Le MPR apporte une mesure plus précise en identifiant la période du potentiel comportement d'inobservance par le calcul du nombre de jours entre la dispensation théorique et réelle. La différence de résultat retrouvée sur la part de patients « inobservants » peut s'expliquer par une des limites du comptage de boîtes. Ce comptage s'effectue sur une période donnée et ne comptabilise pas, pour certains patients, tous les traitements complets si le traitement a été commencé avant ou après la période d'étude : le comptage en sera donc faussé.

Concernant l'analyse intégrée d'études sur l'association glécaprévir/pibrentasvir, l'observance médicamenteuse a été évaluée par le décompte des comprimés et définie comme une prise de comprimés $\leq 80\%$ ou $\geq 120\%$ à chaque visite.

La personne est qualifiée d'« inobservante » si pour au moins une visite la prise de comprimés était $\leq 80\%$ ou $\geq 120\%$. Le pourcentage d'« inobservants » dans cette analyse intégrée est évalué à **11,5%** de la population. La différence avec les résultats de ce travail peut s'expliquer, en partie, par la prise en compte d'un MPR > 120% (surconsommation)(26) dans le calcul du résultat dans l'analyse intégrée, ainsi qu'une différence importante de taille d'échantillon.

Cependant, ce travail montre que les patients ayant une RVS à 12 semaines négative ont une évaluation de l'observance identifiée comme meilleure avec un MPR moyen plus élevé et un cumul des GAPs plus faible par rapport aux patients avec une RVS positive. Même si les différences ne sont pas statistiquement significatives, elles indiquent une tendance. L'ensemble des patients qualifiés de « non-observants » (n=2,6%, n=12 patients) ont une RVS positive.

La non atteinte de la significativité peut être liée au faible nombre de patients ayant une RVS négative (n=23).

L'observance médicamenteuse n'influencerait donc pas le résultat du RVS à 12 semaines et donc de l'efficacité du traitement.

Par contre, l'analyse intégrée sur l'association glécaprévir/pibrentasvir montre que le taux de RVS12 était supérieur chez les patients « observants » (98%) par rapport aux patients « non-observants » (95%). Ceci est nuancé par le fait que les patients présentant un taux d'observance de moins de 50% sont corrélés à une probabilité supérieure à 90% d'avoir une RVS positive : cette association de molécules présente donc une forte pardonance.

La non significativité du résultat d'impact de l'observance sur la RVS 12 dans ce travail peut être expliquée la non présence du glécaprévir/pibrentasvir dans les stratégies thérapeutiques utilisées dans la cohorte.

Dans les deux cas, les traitements **AAD** ont une **pardonance importante**. Une hypothèse d'explication est la puissance de ces nouveaux traitements AAD permettant des écarts de prise sans impact sur l'efficacité.

Concernant les caractéristiques prédictives des patients d'un défaut d'observance dans ce travail, le sexe des patients n'est pas considéré comme influent sur le comportement d'observance médicamenteuse des patients comme ce qui est retrouvé dans les données de la littérature(5). Il n'est pas possible de conclure à un impact de l'âge du patient sur le comportement d'observance médicamenteuse. Les conclusions dans les études sont contradictoires en étant soit en faveur soit contre cette hypothèse.

Concernant les patients co-infectés par le VIH, ils ont un MPR moyen supérieur par rapport aux patients VIH négatifs : ce qui signerait une meilleure observance. Toutefois, un résultat inverse est retrouvé en termes de cumul des GAPs qui lui aussi est supérieur et qui signerait un défaut d'observance. La non significativité de ces deux résultats peut s'expliquer par un faible nombre

patients VIH positif (n=39) et par des intervalles de confiance qui sont très importants (l'intervalle de confiance de l'un étant compris dans l'autre). Il n'est **pas possible de conclure à un impact de la co-infection VIH-VHC** sur la prédiction du comportement d'observance aux AAD des patients.

Concernant l'influence du génotype sur le MPR moyen et le cumul des GAPs, il existe un MPR moyen de 95,75% pour le génotype 3 et de 98,1% pour le génotype 4 ; de même, pour le cumul des GAPs plus important pour le génotype 3 (6,77 jours), et dans une moindre mesure, le génotype 4 (2,98 jours).

De plus, les patients avec un génotype 3 (RVS négative à 30,4% pour n=7 patients sur 23 patients) et avec un génotype 4 (RVS négative à 13% avec n=3 sur 23 patients) sont plus à risque d'échecs dans cette étude que les autres génotypes.

Enfin, les résultats du test indiquent une tendance du génotype 3 comme un facteur de risque supplémentaire d'avoir une RVS négative par rapport aux autres génotypes (OR=2,17 [0,82 ; 5,73] p=0,117).

Même si ces différences ne sont pas statistiquement significatives, ces résultats suggèrent la présence du **génotype 3** voire du génotype 4, comme **facteurs prédictifs** de non-observance. Ce résultat est retrouvé dans l'analyse intégrée de l'association glécaprévir/pibrentasvir, qui montre aussi de manière significative que la présence du génotype 3 est un facteur prédictif de non-observance. Une explication possible à ce résultat pourrait être une moindre pardonance du génotype 3, connu pour être plus résistant aux traitements VHC(27,28). Il serait donc intéressant d'investiguer les profils de cette population de patients avec un génotype 3 pour en identifier des caractéristiques communes et évaluer la présence de facteurs d'influence et plus particulièrement par rapport aux patients porteurs des autres génotypes.

Concernant l'influence des traitements dans l'observance médicamenteuse, les résultats de l'étude de la cohorte indiquent qu'il existe une différence statistiquement significative du MPR moyen et du cumul des GAPS en fonction de la molécule ou de l'association utilisée. Même si, quelle que soit la stratégie thérapeutique utilisée, ce comportement d'observance n'a pas d'impact sur la RVS.

De plus, il est intéressant de remarquer que le MPR moyen est supérieur à 80% quelle que soit la molécule ou l'association utilisée : quelles que soient les stratégies utilisées, l'observance médicamenteuse est donc « bonne ».

Cependant l'étude de cohorte montre que le Daclatasvir a un lien avec un comportement d'observance différent des autres molécules ou association : le MPR moyen est meilleur et le cumul des GAPS moyen est le plus faible par rapport aux autres. Cette différence est statistiquement significative ($p\text{-value} < 0,05$) en dehors de l'association Grazoprévir/Elbasvir à cause d'un effectif insuffisant ($n=2$ lignes d'ordonnances sur 981). Même si pour une partie du temps de l'étude, le Daclatasvir était sous statut d'ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation), le suivi des patients et leur accompagnement était le même que pour les autres patients : ce qui ne permet pas d'expliquer la différence d'observance et une meilleure adhésion. Il serait intéressant d'investiguer de manière qualitative sur l'accessibilité d'un traitement efficace, coûteux mais mis à disposition gratuitement avec des conditions particulières sans avoir à attendre une autorisation des autorités sanitaires.

Concernant le cumul des GAPS, le conditionnement spécifique ATU du Daclatasvir ayant un nombre de comprimés supérieur à 28 jours (situation unique dans l'étude de la cohorte) pourrait créer des GAPS éventuels du fait d'un stock suffisant de comprimés disponibles. Etant associé au Sofosbuvir dans les schémas thérapeutiques, les patients viennent récupérer le Sofosbuvir 28 jours plus tard et récupèrent donc « en avance » le daclatasvir en même temps.

Concernant l'influence de la durée du traitement sur l'observance médicamenteuse : il existe une différence statistiquement significative avec le MPR moyen ($p < 0,001$) ; de même, entre la durée des traitements et le cumul des GAPs ($p < 0,001$) : dans le sens d'un **impact négatif sur l'observance plus la durée de traitement augmente**. Ce résultat est en accord avec les données retrouvées dans la littérature (22,29). Malgré des traitements dit de « courte durée » (12 à 24 semaines) par rapport aux durées de traitement des thérapeutiques proposées antérieurement ou en comparaison à d'autres stratégies médicamenteuses utilisées pour d'autres pathologies, il reste nécessaire d'accompagner l'initiation du traitement et le suivi tout au long de la durée du traitement pour optimiser l'observance.

Enfin, l'impact du coût des traitements AAD n'a pas été étudié dans ce travail du fait de la prise en charge à 100% par l'AM par le système de santé français. Cependant, ce facteur financier reste un frein non négligeable pour les patients n'ayant pas de couverture social suffisante dans leur pays respectif (exemple des États-Unis avec une mesure fréquente de l'impact du manque de moyens sur l'observance médicamenteuse)(30) ; de même, pour l'accessibilité à ces traitements.

Il serait aussi intéressant de se poser la question d'un détournement éventuel de ces thérapeutiques onéreuses potentiellement « lucratives », faisant varier ainsi l'observance du patient.

Ces résultats mettent donc en lumière une **pardonance des traitements AAD** quant à l'impact sur l'efficacité (RVS12) quelles que soient les combinaisons thérapeutiques utilisées dans la période de l'étude et les données de l'analyse intégrée de l'association pangénomique plus récente glécaprévir/pibrentasvir. Cependant, l'influence négative de la durée du traitement, l'analyse des patients en échec du traitement AAD montrant un impact de la présence du

génotype 3, la prise d'un traitement à statut particulier (ATU), la non réponse à l'influence de la co-infection et en pratique une moyenne de 2 patients rechuteurs par an au CHU de Grenoble, quelle que soit la thérapeutique utilisée : tout ceci signe en faveur d'un nécessaire accompagnement éducatif des patients traités par AAD afin d'optimiser l'adhésion à la prise en charge qu'elle soit médicamenteuse mais aussi globale (mise en place de comportements bénéfiques : règles hygiéno-diététiques, activité physique, suivi des addictions éventuelles, adhésion au suivi post-traitement de surveillance ...).

Dans cette perspective et face à la mise en place récente d'une dispensation ambulatoire par les pharmacies d'officine, il semble pertinent d'envisager une structuration du parcours de soins de ces patients traités par AAD afin de les accompagner au mieux.

Le niveau de pardonance reste, toutefois, inconnu pour garantir l'efficacité espérée afin d'envisager une optimisation de l'impact sur les comportements de santé en général et de manière plus précise, sur la fonction hépatique.

Dans ce contexte, le pharmacien d'officine apparaît comme un nouveau maillon du parcours de soin de ces patients suivis et traités pour une hépatite C. De par sa position de proximité auprès du patient, ses interactions régulières avec lui, il sera un interlocuteur privilégié pour favoriser et renforcer l'adhésion des patients aux traitements AAD et à leur prise en charge globale.

Le pharmacien et plus particulièrement le pharmacien d'officine devrait être inclus dans les démarches de dépistage et de suivi des patients post-traitements afin d'optimiser l'impact de ces démarches et envisager d'identifier tous les patients porteurs du VHC et nécessitant un suivi plus ou moins rapproché post-traitement.

Enfin, cette étude quantitative dévoile ses limites et ouvre des perspectives vers une approche qualitative ciblant la compréhension des patients qualifiés « d'inobservants » (ici en faible nombre, n = 12) et des patients « rechuteurs », afin de construire au mieux des dispositifs de suivi pluriprofessionnel et des outils éducatifs les plus adaptés à ces patients. Ce type d'étude

pourrait être envisagé en rétrospectif en réalisant des entretiens auprès des patients identifiés dans ce travail ; De même, en prospectif, en ciblant les patients infectés par les génotypes 3 et 4, ayant une durée de plus de 8 semaines de traitement, avec des comportements d'addiction et tous les patients « rechuteurs ». Tout ceci, afin d'envisager un entretien initial détectant les freins et leviers potentiels à l'adhésion thérapeutique globale et envisager un suivi éducatif spécifique. Ceci pourrait conduire à une analyse de l'impact de ce parcours éducatif structuré. L'enjeu, concernant le recueil des données, sera l'identification de ces patients.

Depuis 2018 avec une prise en charge complètement ambulatoire, sans passer par le circuit hospitalier, il n'aurait pas été possible pour ce travail d'avoir un recueil aussi exhaustif des données et de garantir ainsi un système de suivi structuré sur l'ensemble de la durée du traitement et du suivi d'efficacité au minimum.

V. Conclusion :

Depuis 20 ans, les traitements contre le Virus de l'Hépatite C ont beaucoup évolué et ont permis d'obtenir des taux de guérison croissants pouvant atteindre les 100% associés à une amélioration notable de la tolérance. Cette révolution permet d'envisager une éradication du VHC et tendre à un dépistage exhaustif des patients. Depuis 2018, leur dispensation n'est plus exclusivement hospitalière mais étendue au circuit de ville, afin de renforcer la démarche de dépistage, de faciliter la prise en charge des patients et leur accès à ces traitements. Dans ce contexte, la question de l'observance médicamenteuse des patients paraît cruciale. Peu de données sur ce sujet sont actuellement disponibles dans la littérature et reposent sur une méthode d'évaluation basée sur le comptage des comprimés au sein d'essais cliniques, ou sur les données du nombre de boîtes dispensées issues de l'Assurance Maladie. Une étude rétrospective d'évaluation de l'observance médicamenteuse des patients VHC traités par AAD suivis au CHU de Grenoble et de son impact sur l'efficacité du traitement (RVS 12) a donc été réalisée sur une durée de 3 ans (de Juillet 2013 à Juillet 2016) à partir des données de dispensations des AAD disponibles à la pharmacie hospitalière. L'utilisation du MPR et du calcul des GAPS ont été retenus comme méthode indirecte de mesure de l'observance médicamenteuse. Les critères retenus pour décrire la population sont les suivants : l'âge, le sexe, le génotype et son sous-type, le stade de fibrose, la durée du traitement, la date de négativation de la Charge Virale, la charge virale en LogUI à la fin de trois mois de traitement, et la Réponse Virale Soutenue à 12 semaines.

Quatre cent quarante-quatre patients ont été inclus (66% d'hommes avec un âge moyen de 57 ans et 51,8% de la population était en stade 4 de fibrose). Seuls 12 patients sont qualifiés de « non-observants » avec un MPR<80%, mais tous ont guéris avec une RVS positive à l'issue de leur schéma thérapeutique : l'observance médicamenteuse n'influencerait donc pas l'efficacité du traitement. Ces résultats mettent donc en lumière une pardonance des

traitements AAD quant à l'impact sur l'efficacité (RVS12) quel que soient les combinaisons thérapeutiques utilisées dans la période de l'étude. Les données de l'analyse intégrée de l'association pangénotypique plus récente du glécaprévir/pibrentasvir, appuie ce résultat. Cependant, l'influence négative de la durée du traitement, l'analyse des patients en échec du traitement AAD montrant un impact de la présence du génotype 3, la prise d'un traitement à statut particulier (ATU), la non réponse à l'influence de la co-infection et en pratique une moyenne de 2 patients rechuteurs, au CHU de Grenoble, par an quel que soit la thérapeutique utilisée, sont en faveur d'un nécessaire accompagnement éducatif des patients traités par AAD : l'objectif étant l'optimisation de l'adhésion à la prise en charge thérapeutique. Dans un contexte d'élargissement de la dispensation au secteur ambulatoire, le pharmacien d'officine apparaît comme un nouveau maillon du parcours de soin de ces patients suivis et traités pour une hépatite C. Enfin, cette étude quantitative dévoile ses limites et ouvre des perspectives vers une approche plus qualitative ciblant la compréhension des patients qualifiés « d'inobservants » (ici en faible nombre, n=12) et de « rechuteurs » afin de construire au mieux des dispositifs de suivi pluriprofessionnel et des outils éducatifs les plus adaptés à ces patients.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Grenoble, le : 12/10/18

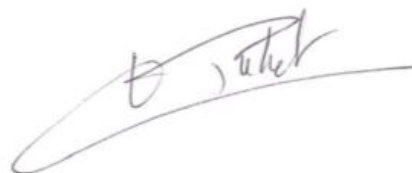
LE DOYEN



Pr. Michel SÈVE

Pour la Présidence
et par délégation
Le Doyen de Pharmacie
Pr. Michel SÈVE

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE



Pr. Christophe RIBUOT

Bibliographie :

1. Article - Bulletin épidémiologique hebdomadaire [Internet]. [cité 10 déc 2017]. Disponible sur: http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2016/13-14/2016_13-14_1.html
2. Ems D, Racsa P, Anderson C, Gregory F, Worley K, Brill JV, et al. Does Hepatitis C Treatment Adherence Affect Risk of Liver Transplantation? A Historical Cohort Study. *J Manag Care Spec Pharm.* juill 2016;22(7):863-71.
3. Alkhouri N, Lawitz E, Poordad F. Novel treatments for chronic hepatitis C: closing the remaining gaps. *Curr Opin Pharmacol.* 6 nov 2017;37:107-11.
4. Stéphanie P. L'observance thérapeutique des patients adultes suivis pour des pathologies chroniques en dispensaire à Mayotte : Etude prospective transversale entre juin et novembre 2013. :59.
5. Baudrant-Boga M. Penser autrement le comportement d'adhésion du patient au traitement médicamenteux : modélisation d'une intervention éducative ciblant le patient et ses médicaments dans le but de développer des compétences mobilisables au quotidien - Application aux patients diabétiques de type 2 - [Internet] [phdthesis]. Université Joseph-Fourier - Grenoble I; 2009 [cité 28 août 2018]. Disponible sur: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00488730/document>
6. Sabaté et World Health Organization - 2003 - Adherence to long-term therapies evidence for act.pdf [Internet]. [cité 24 mars 2018]. Disponible sur: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42682/9241545992.pdf;jsessionid=E55D7092D2288A6632C2A6DBD058710B?sequence=1>
7. Donnan PT, MacDonald TM, Morris AD. Adherence to prescribed oral hypoglycaemic medication in a population of patients with Type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* avr 2002;19(4):279-84.
8. Bourgault C, Sénécal M, Brisson M, Marentette MA, Grégoire J-P. Persistence and discontinuation patterns of antihypertensive therapy among newly treated patients: a population-based study. *J Hum Hypertens.* août 2005;19(8):607-13.
9. Kothawala P, Badamgarav E, Ryu S, Miller RM, Halbert RJ. Systematic Review and Meta-analysis of Real-World Adherence to Drug Therapy for Osteoporosis. *Mayo Clin Proc.* 1 déc 2007;82(12):1493-501.
10. Rolnick SJ, Pawloski PA, Hedblom BD, Asche SE, Bruzek RJ. Patient characteristics associated with medication adherence. *Clin Med Res.* juin 2013;11(2):54-65.
11. Ishisaka DY, Jukes T, Romanelli RJ, Wong KS, Schiro TA. Disparities in adherence to and persistence with antihypertensive regimens: an exploratory analysis from a community-based provider network. *J Am Soc Hypertens JASH.* juin 2012;6(3):201-9.
12. Gonzalez JS, Batchelder AW, Psaros C, Safren SA. Depression and HIV/AIDS treatment nonadherence: a review and meta-analysis., *Depression and HIV/AIDS Treatment*

- Nonadherence: A Review and Meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999 *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 1 oct 2011;58, 58(2, 2):181-7.
13. DiMatteo MR, Lepper HS, Croghan TW. Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. *Arch Intern Med*. 24 juill 2000;160(14):2101-7.
 14. Cator M, Brassard P, Ducic S, Culman K. [Factors related to non-compliance with active tuberculosis treatment in Montreal 1992-1995]. *Can J Public Health Rev Can Sante Publique*. avr 2002;93(2):92-7.
 15. J Trindade A, Ehrlich A, Kornbluth A, Ullman T. Are Your Patients Taking Their Medicine? Validation of a New Adherence Scale in Patients with Inflammatory Bowel Disease and Comparison with Physician Perception of Adherence. *Inflamm Bowel Dis*. 1 févr 2011;17:599-604.
 16. Krousel-Wood M, Islam T, Webber LS, Re R, Morisky DE, Muntner P. New medication adherence scale versus pharmacy fill rates in hypertensive seniors. *Am J Manag Care*. janv 2009;15(1):59-66.
 17. Lau DT, Nau DP. Oral antihyperglycemic medication nonadherence and subsequent hospitalization among individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. sept 2004;27(9):2149-53.
 18. Steiner JF, Prochazka AV. The assessment of refill compliance using pharmacy records: Methods, validity, and applications. *J Clin Epidemiol*. 1 janv 1997;50(1):105-16.
 19. Vink NM, Klungel OH, Stolk RP, Denig P. Comparison of various measures for assessing medication refill adherence using prescription data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 1 févr 2009;18(2):159-65.
 20. Article - Bulletin épidémiologique hebdomadaire [Internet]. [cité 18 sept 2018]. Disponible sur: http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2016/13-14/2016_13-14_1.html
 21. Younossi ZM, Stepanova M, Henry L, Nader F, Younossi Y, Hunt S. Adherence to treatment of chronic hepatitis C: from interferon containing regimens to interferon and ribavirin free regimens. *Medicine (Baltimore)*. juill 2016;95(28):e4151.
 22. Marshall MC, Herrera JL. Lack of Patient Compliance in Real-World Practice Negatively Affects Sustained Viral Response Rates to Direct Acting Agent Therapy for Hepatitis C. *Dig Dis Sci* [Internet]. 20 août 2018 [cité 24 août 2018]; Disponible sur: <https://doi.org/10.1007/s10620-018-5247-5>
 23. Adherence to Pangenotypic Glecaprevir/Pibrentasvir Treatment and SVR12 in HCV-infected Patients: An Integrated Analysis of the Phase 2/3 Clinical Trial Program [Internet]. [cité 16 sept 2018]. Disponible sur: http://www.natap.org/2017/AASLD/AASLD_32.htm
 24. Points_de_repere_n_44_-_Antiviraux_a_action_directe_et_hepatite_C_-_corrige.pdf.pdf [Internet]. [cité 11 déc 2017]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Points_de_repere_n_44_-_Antiviraux_a_action_directe_et_hepatite_C_-_corrige.pdf.pdf

25. Lehmann A, Baudrant-Boga M, Allenet B, Calop J. Optimisation de la dispensation des médicaments hospitaliers aux patients ambulatoires Première partie : conception d'un outil d'information destiné au patient. 2008;27:11.
26. Elkout H, Helms PJ, Simpson CR, McLay JS. Adequate Levels of Adherence with Controller Medication Is Associated with Increased Use of Rescue Medication in Asthmatic Children. PLOS ONE. 27 juin 2012;7(6):e39130.
27. Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, Bräu N, Gane EJ, Pianko S, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 2 and 3 Infection. N Engl J Med. 31 déc 2015;373(27):2608-17.
28. Hezode C, Reau N, Svarovskaia ES, Doehle BP, Shanmugam R, Dvory-Sobol H, et al. Resistance analysis in patients with genotype 1-6 HCV infection treated with sofosbuvir/velpatasvir in the phase III studies. J Hepatol. mai 2018;68(5):895-903.
29. Adhésion des patients porteurs chroniques de l'hépatite B au traitement par nalaogues nucléosidiques ou nucléotidiques en situation de soins courants en région Rhône-Alpes Bailly F, Hilleret MN, Baudrant Boga M
30. Keast SL, Holderread B, Cothran T, Skrepnek GH. Assessment of the effect of an enhanced prior authorization and management program in a United States Medicaid program on chronic hepatitis C treatment adherence and cost. J Am Pharm Assoc JAPhA. 19 juill 2018;



Serment de Galien



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

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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

RESUME

Depuis 20 ans, les traitements contre le Virus de l'Hépatite C ont beaucoup évolué et ont permis d'obtenir des taux de guérison croissants pouvant atteindre les 100% associés à une amélioration notable de la tolérance. Dans ce contexte, l'observance médicamenteuse des patients paraît cruciale. Peu de données sur ce sujet sont disponibles dans la littérature. Une étude rétrospective sur l'observance médicamenteuse des patients VHC traités par AAD suivis au CHU de Grenoble et son impact sur l'efficacité du traitement a donc été réalisée sur une durée de 3 ans (Juillet 2013 à Juillet 2016) à partir des données de dispensations des AAD disponibles à la pharmacie hospitalière. L'utilisation du MPR et du calcul des GAPs ont été retenus comme méthode indirecte de mesure de l'observance médicamenteuse. 454 patients ont été inclus (66% d'hommes ; âge moyen de 57 ans ; 51,8% F4). Seuls 12 patients sont qualifiés de « non-observants » avec un MPR<80%, mais tous ont guéris avec une RVS positive : l'observance médicamenteuse n'influencerait donc pas l'efficacité du traitement. Ces résultats montrent une pardonance des traitements AAD quant à l'impact sur l'efficacité (RVS12). Cependant, l'influence négative de la durée du traitement et la présence du génotype 3 sont en faveur d'un accompagnement éducatif des patients afin d'optimiser leur adhésion. L'élargissement de la dispensation au secteur ambulatoire, donne une place au pharmacien d'officine comme un nouveau maillon du parcours de soin. Une approche qualitative ciblant la compréhension des patients « non observants » et « rechuteurs » pourrait être envisagée afin d'adapter le suivi éducatif pluriprofessionnel de ces patients.

Mots-clés : Hépatite C, VHC, Observance médicamenteuse, étude de cohorte rétrospective, AAD, Antiviraux à Action Directe, CHU de Grenoble