

## Etude PHAREO

### Prophylaxie et traitement à la demande des personnes atteintes d'Hémophilie et autres déficits de la coagulation : Comparaison de l'Accessibilité Ressentie Et Observée en Auvergne-Rhône-Alpes

#### Résumé

TITRE	Prophylaxie et traitement à la demande des personnes atteintes d'hémophilie et autres déficits de la coagulation : Comparaison de l'accessibilité ressentie et observée en Auvergne-Rhône-Alpes
ACRONYME	PHAREO
PROMOTEUR	RESeau Cardiologie Urgence, RESCUe CH Lucien Hussel, Montée du Dr Chapuis BP 127, 38209 Vienne
INVESTIGATEUR COORDINATEUR	Valérie Chamouard
VERSION DU PROTOCOLE	V9 du 26/02/2020
JUSTIFICATION / CONTEXTE	<p>L'hémophilie et autres déficits de la coagulation sont des maladies hémorragiques constitutionnelles rares dont la prise en charge médicamenteuse repose sur l'utilisation d'un traitement substitutif chronique à vie. Le traitement de référence repose sur l'utilisation de ces médicaments en prophylaxie nécessitant des injections répétées plusieurs fois par semaine selon un schéma personnalisé. La mise en œuvre et le suivi des traitements, ainsi que la rétrocession du médicament, s'effectuent au sein de structures de soins spécialisées hospitalières affiliées au centre de référence national.</p> <p>Le recours systématique des patients à l'équipe hospitalière spécialisée est un fardeau. Le renouvellement mensuel des traitements représente une contrainte organisationnelle majeure pour les patients et leurs aidants. Diverses réflexions doivent être entreprises parmi lesquelles celle relative à l'accessibilité au médicament.</p> <p>L'évolution des formes galéniques permettant l'emploi d'injection et le développement de systèmes d'information garantissant la mise en œuvre d'un travail multidisciplinaire en réseau avec accès à l'expertise hospitalière permettent d'entrevoir la possibilité d'une évolution du parcours de soins. Un grand nombre d'études, notamment anglo-saxonnes, se sont intéressées à la mesure de l'accès aux soins et aux médicaments. Dans une précédente étude [Leroy et al.], l'accessibilité géographique des patients hémophiles de Rhône-Alpes aux pharmacies hospitalières a été étudiée. Cependant cette seule approche ne tient pas compte de la perception des patients vis-à-vis de l'accès au médicament.</p>

OBJECTIF PRINCIPAL	Evaluer la perception des personnes atteintes d'hémophilie et autres déficits de la coagulation vis-à-vis de l'accessibilité aux traitements prophylactiques
OBJECTIFS SECONDAIRES	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Identifier les déterminants favorisant ou limitant le ressenti vis-à-vis de l'accessibilité aux traitements prophylactiques</li> <li>- Identifier des populations spécifiques</li> </ul>
CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL	Ecart entre l'accessibilité ressentie et l'accessibilité observée des personnes atteintes d'hémophilie et autres déficits de la coagulation vis-à-vis de l'accessibilité aux traitements prophylactiques
CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Modéliser la perception des personnes atteintes d'hémophilie et autres déficits de la coagulation (accessibilité ressentie/observée) en fonction des données démographiques, de la pathologie, des conditions d'accès à la Pharmacie à Usage Intérieur (PUI), de leur autonomie, de la disponibilité de la PUI</li> <li>- Caractériser les données en stratifiant sur des sous-populations (exemple : type de pathologie, sévérité, âge, antériorité du diagnostic)</li> </ul>
METHODOLOGIE	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Coordination des investigateurs</li> <li>2) Administration des questionnaires de satisfaction</li> <li>3) Collecte et saisie des données</li> <li>4) Analyses statistiques &amp; géographiques</li> <li>5) Restitution des résultats</li> <li>6) Publication</li> </ol>
POPULATION CONCERNEE	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Personnes atteintes d'hémophilie (Type A ou B) ou autres déficits de la coagulation (Maladie de Willebrand type 1, 2 ou 3, déficit en fibrinogène ou facteur XIII ou autre)</li> <li>- Traitées par traitements antihémorragiques en prophylaxie ou à la demande</li> <li>- Statut vivant à la date de début d'étude</li> <li>- Point de retrait au sein des PUI du réseau HESora (Hémophilie Soins Rhône Alpes)</li> </ul>
ORIGINE ET NATURE DES DONNEES RECUEILLIES	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pour les personnes atteintes d'hémophilie ou autres déficits de la coagulation : questionnaire de satisfaction anonymes auto-administrés et recueillis auprès des PUI ou envoyés à RESCUE par courrier postal</li> <li>- Pour les référents des PUI : questionnaire relatif à l'organisation et l'accessibilité de la PUI</li> </ul>
NOMBRE DE PATIENTS	500 patients

DUREE DE LA RECHERCHE	5 mois (hors délais relatif à l'obtention des autorisations règlementaires)
METHODE D'ANALYSE DES DONNEES	Partie 1 : Mesure de la qualité du recueil et d'exhaustivité Partie 2 : Analyse du ressenti (perçu) Partie 3 : Comparaison ressenti-réalité (perçu vs observé)
RETOMBES ATTENDUES	- Apporter une meilleure compréhension des besoins et du ressenti des personnes atteintes d'hémophilie vis-à-vis de l'accès au traitement prophylactique - Proposer des solutions de dispensation du médicament adaptées aux besoins identifiés

## Table des matières

### Résumé 1

1.	Rationnel et originalité .....	5
2.	Bénéfices Attendus .....	6
3.	Partenaires impliqués dans l'étude .....	7
4.	Méthodologie.....	8
a.	Type d'étude .....	8
b.	Objectifs & critères de jugement .....	8
c.	Population Etudiée .....	8
d.	Investigateurs PUI .....	9
5.	Déroulement de l'étude .....	14
a.	Etape 1 : Coordination de l'étude .....	14
b.	Etape 2 : Coordination des investigateurs locaux .....	15
c.	Etape 3 : Administration des questionnaires de satisfaction via les PUI .....	17
d.	Etape 4 : Collecte des données .....	17
e.	Etape 5 : Centralisation et saisie des données .....	18
f.	Etape 6 : Analyses statistiques & géographiques.....	18
g.	Etape 7 : Restitution des résultats .....	21
h.	Etape 8 : Publication .....	21
6.	Données Recueillies .....	21
a.	Fiche de correspondance standardisée.....	21
b.	Questionnaire patient.....	21
c.	Questionnaire PUI.....	21
d.	Note d'information individuelle.....	21
7.	Calendrier prévisionnel.....	22
9.	Règles de publication.....	23
10.	Références.....	23

## 1. Rationnel et originalité

L'hémophilie est une maladie hémorragique constitutionnelle rare dont la prise en charge médicamenteuse repose sur l'utilisation d'un traitement substitutif chronique à vie de Facteur VIII (hémophilie A) ou de Facteur IX (hémophilie B). Les principaux signes cliniques sont des manifestations hémorragiques musculaires et, ou articulaires qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital pour les formes sévères et, ou fonctionnel à long terme nécessitant alors le recours précoce à la chirurgie orthopédique. Depuis de nombreuses années, le traitement de référence notamment chez les enfants repose sur l'utilisation des médicaments anti hémophiliques en prophylaxie nécessitant des injections réitérées plusieurs fois par semaine selon un schéma personnalisé [Meunier et al.]. Par opposition, le traitement à la demande est de moins en moins utilisé particulièrement chez les patients présentant une forme sévère. Le diagnostic clinique, biologique ainsi que la mise en œuvre et le suivi des traitements s'effectue au sein de structures de soins spécialisées hospitalières affiliées au centre de référence national. Les médicaments quant à eux sont dispensés dans le cadre des rétrocessions hospitalières. Cette organisation impose aux patients et à leurs aidants des contraintes liées à leur accessibilité restreinte [PNDS hémophilie].

Le fardeau lié à cette maladie est sans aucun doute dû au recours systématique des patients à l'équipe hospitalière spécialisée comme les médecins, les infirmiers pour l'apprentissage de l'auto injection par exemple, et des pharmaciens. Il semble désormais important d'engager une réflexion sur l'évolution des parcours patient autrefois exclusivement hospitalo-centré vers l'ambulatoire. Pour cela, diverses réflexions doivent être entreprises parmi lesquelles celle relative à l'accessibilité au médicament. En effet, les renouvellements mensuels de ces traitements chroniques contraignent les patients et leur aidant comme les parents des enfants à se rendre à l'hôpital fréquemment alourdissant l'organisation de la vie quotidienne et professionnelle. L'accès des médicaments anti hémophiliques avaient été restreinte initialement aux seules rétrocessions hospitalières notamment pour des raisons liées à leur traçabilité sanitaire rigoureuse, aux risques de survenue de tension d'approvisionnement, à la nécessité d'un suivi rapproché en coordination avec l'équipe médicale spécialisée [PNDS hémophilie].

Désormais, l'évolution des formes galéniques permettant l'emploi d'injection sous cutanée de mise en œuvre plus aisée, le développement de systèmes d'information garantissant la mise en œuvre d'un travail multidisciplinaire en réseau avec accès à l'expertise hospitalière permettent d'entrevoir la possibilité d'une évolution du parcours de soins. La géographie de la santé largement employée dans les pays anglo-saxons a permis de quantifier l'accessibilité spatiale à des structures de soins telles que celles prenant en charge par exemple des accidents vasculaires cérébraux [Freysse et al.] mais aussi l'accès au médicament. Dans une précédente étude, nous avons démontré que l'accessibilité spatiale aux médicaments anti hémophiliques en Rhône Alpes des patients de la cohorte de Lyon pouvait être qualifiée de bonne (97% des patients HA et HB de forme sévère localisés entre 15 à 20 min d'une pharmacie hospitalière) [Leroy et al.]. Cependant cette seule approche utilisée

par les autorités de santé dans un objectif de répartition des ressources de soins ne tient pas compte de la perception des patients d'accès au médicament dont les difficultés peuvent être liées à un handicap physique, à une indisponibilité aux horaires restreints d'ouverture des pharmacies hospitalières, etc...

Notre objectif est d'investiguer cette perception des patients quant à l'accès aux médicaments anti hémophiliques en regard d'une évaluation de l'accessibilité spatiale factuelle en région Auvergne Rhône Alpes afin d'envisager le cas échéant, des pistes d'amélioration du parcours des patients et de leurs aidants.

## **2. Bénéfices Attendus**

Les bénéfices attendus de l'étude sont de disposer : 1) d'une description exhaustive de l'accessibilité spatiale de la cohorte des personnes vivant avec une hémophilie au médicament anti hémophile au sein de la région Auvergne Rhône Alpes et 2) d'apporter une meilleure compréhension de leurs besoins et de leur ressenti vis-à-vis de l'accès à ce traitement prophylactique. Les résultats obtenus pourront aboutir à être force de proposition pour la modification éventuelle du parcours des patients en proposant par exemple la mise en place d'un nouveau schéma de dispensation de ces médicaments.

### 3. Partenaires impliqués dans l'étude

Affiliations	Equipe & Contact	Rôle
CRH - Centre Coordonnateur du Centre de Référence Hémophilie et autres déficits constitutionnels en protéines de la coagulation	Valérie Chamouard, Pharmacien PH <a href="mailto:valerie.chamouard@chu-lyon.fr">valerie.chamouard@chu-lyon.fr</a> 04 72 11 88 29	Investigateur coordinateur
- RESCUE	Carlos El Khoury	Promoteur de l'étude
- HESPER EA 7425	<a href="mailto:c.elkhoury@resuval.fr">c.elkhoury@resuval.fr</a>	
- Médipôle Lyon-Villeurbanne	<a href="mailto:rescue@ch-vienne.fr">rescue@ch-vienne.fr</a>	
- RESCUE	Laurie Fraticelli	Méthodologiste - référente scientifique RESUVal
- P2S EA 4129	<a href="mailto:l.fraticelli@resuval.fr">l.fraticelli@resuval.fr</a>	
- RESCUE	Julie Freyssenge	Géographe de la santé
- HESPER EA 7425	<a href="mailto:j.freyssenge@resuval.fr">j.freyssenge@resuval.fr</a>	
- RESCUE	Clément Claustre <a href="mailto:c.claustre@resuval.fr">c.claustre@resuval.fr</a>	Statisticien
- RESCUE	Alexandra Peiretti <a href="mailto:a.peiretti@resuval.fr">a.peiretti@resuval.fr</a>	Volet réglementaire
- Centre de Référence	Pr Claude Négrier <a href="mailto:clauden.negrier@chu-lyon.fr">clauden.negrier@chu-lyon.fr</a>	Médecin Lyon
- CRC-MHC	Dr Aurélien Lebreton <a href="mailto:a.lebreton@chu-clermontferrand.fr">a.lebreton@chu-clermontferrand.fr</a>	Médecin Clermont Ferrand
	Dr Valérie Gay <a href="mailto:Valerie.Gay@ch-metropole-savoie.fr">Valerie.Gay@ch-metropole-savoie.fr</a>	Médecin Chambéry
- CR/ CRC-MHC	Dr Stéphanie Bourget <a href="mailto:sbourget@ch-valence.fr">sbourget@ch-valence.fr</a>	Pharmacien Valence
	Dr Sandrine Bagel <a href="mailto:sbagel@chu-clermontferrand.fr">sbagel@chu-clermontferrand.fr</a>	Pharmacien Clermont Ferrand
- AFH Association Française des Hémophiles	Nicolas Giraud Gaetan Duport <a href="mailto:gaetan.duport@gmail.com">gaetan.duport@gmail.com</a> Francis Gress <a href="mailto:francis.gress@afhrhonealpes.fr">francis.gress@afhrhonealpes.fr</a> Daniel Garnier <a href="mailto:garnier.cedre@wanadoo.fr">garnier.cedre@wanadoo.fr</a>	Président national  Président Comité Rhône Alpes Président Comité Auvergne

## 4. Méthodologie

### a. Type d'étude

Etude observationnelle multicentrique à l'échelle régionale

### b. Objectifs & critères de jugement

	Objectifs	Critères de jugement
Principal	Evaluer la perception des personnes atteintes d'hémophilie et autres déficits de la coagulation vis-à-vis de l'accessibilité aux traitements antihémorragiques en prophylaxie ou à la demande	Comparer l'accessibilité ressentie et l'accessibilité observée des personnes atteintes d'hémophilie et autres déficits de la coagulation vis-à-vis de l'accessibilité aux traitements antihémorragiques en prophylaxie ou à la demande
Secondaires	Identifier les déterminants favorisant ou limitant le ressenti vis-à-vis de l'accessibilité aux traitements antihémorragiques en prophylaxie ou à la demande	Modéliser la perception des personnes atteintes d'hémophilie et autres déficits de la coagulation (accessibilité ressentie/observée) en fonction des données démographiques, de la pathologie, des conditions d'accès à la PUI, de leur autonomie, de la disponibilité de la PUI
	Identifier des populations spécifiques	Caractériser les données en stratifiant sur des sous-populations (exemple : type de pathologie, sévérité, âge, antériorité du diagnostic)

### c. Population Etudiée

Inclusion :

- Personnes vivantes à la date de début d'étude atteintes d'hémophilie ou autres déficits de la coagulation
- Traités par traitements antihémorragiques en prophylaxie ou à la demande
- Lieu de dispensation des médicaments au sein des PUI du réseau HEsora (Hémophilie Soins Rhône Alpes) : 27 PUI éligibles en Rhône-Alpes + <10 PUI éligibles en Auvergne

Exclusion :

- Portage domicile (non inclus dans l'étude via PUI)



#### d. Investigateurs PUI

Num	Hôpital	Région	Pharmacien référent	Adresse	Téléphone	Adresse électronique
1	Aix les Bains	Rhône Alpes	François Serratrice	49 avenue Grand Port BP 604 73106 Aix les Bains cedex	04 79 88 61 56 04 79 88 61 05	<a href="mailto:francois.serratrice@ch-metropole-savoie.fr">francois.serratrice@ch-metropole-savoie.fr</a>
2	Albertville	Rhône Alpes	Thomas Gaillard	Ch d'Albertville 253 av Pierre de Coubertin 73208 Albertville	04 79 89 55 87	<a href="mailto:t.gaillard@cham-savoie.fr">t.gaillard@cham-savoie.fr</a>
3	Annecy	Rhône Alpes	Christelle Roch	1 Av de l'Hôpital Metz-Tessy BP 90074 74374 PRINGY CEDEX	04 50 63 60 92	<a href="mailto:croch1@ch-annecygenevois.fr">croch1@ch-annecygenevois.fr</a> <a href="mailto:pharmacie.retrocession@ch-annecygenevois.fr">pharmacie.retrocession@ch-annecygenevois.fr</a>
4	Annonay/CH Ardèche Nord	Rhône Alpes	Sophie Vernardet	CH Annonay BP 119 07103 Annonay Cedex	04 75 67 89 01	<a href="mailto:svernardet@ch-annonay.fr">svernardet@ch-annonay.fr</a>
5	Aubenas	Rhône Alpes	Alain Lenoir	Centre hospitalier d'ardèche méridionale 16 avenue Bellande 07200 Aubenas Cedex	04 75 35 61 00	<a href="mailto:alain.lenoir@ch-ardeche-meridionale.fr">alain.lenoir@ch-ardeche-meridionale.fr</a>
6	Beaujeu	Rhône Alpes	Rémi Vial	Hôpital de beaujeu Avenue du Dr Giraud 69430 Beaujeu	04 74 69 56 15	<a href="mailto:Rvial@hopital-beaujeu.fr">Rvial@hopital-beaujeu.fr</a>
7	Belley	Rhône Alpes	Karen Waton	CH de Belley 52 rue Georges Girerd BP 139	04 79 42 59 92	<a href="mailto:karen.waton@ch-belley.fr">karen.waton@ch-belley.fr</a>

				01306 Belley Cedex		
<b>8</b>	Bourg en Bresse CH de Fleyriat	Rhône Alpes	Stéphanie Claveranne	Hôpital de Fleyriat 900 route de Paris 01012 Bourg en Bresse Cedex	04.74.45.42.39 /36 (secretariat) 04.74.45.42.22 (poste direct)	<a href="mailto:sclaveranne@ch-bourg01.fr">sclaveranne@ch-bourg01.fr</a>
<b>9</b>	Bourg Saint Maurice	Rhône Alpes	Magali Ferro Valérie Chaminant	CH Bourg St Maurice BP 11 73704 Bourg St Maurice	04 79 41 79 80	<a href="mailto:m.ferro@ch-bsm.fr">m.ferro@ch-bsm.fr</a> <a href="mailto:v.chaminant@ch-bsm.fr">v.chaminant@ch-bsm.fr</a>
<b>10</b>	Bourgoi n Jallieu CH Pierre Oudot	Rhône Alpes	Bettina Colombet	Hôpital de Bourgoin Jallieu BOP 348 38317 Bourgoin Jallieu	04 69 15 74 65 (secrétariat)	<a href="mailto:bettina.colombet@ghnd.fr">bettina.colombet@ghnd.fr</a>
<b>11</b>	CHAL Alpes Léman/ Hôpital de Bonnevi lle	Rhône Alpes	Catherine Diakhate	558 route de Findrol 74130 Contamines sur Arves	04 50 82 20 81 (secrétariat)	<a href="mailto:cdiakhate@ch-alpes-leman.fr">cdiakhate@ch-alpes-leman.fr</a>
<b>12</b>	Chambé ry	Rhône Alpes	Séverine Liardot Ludovic Sylvestre	Hôpital de Chambéry BP 1125 73011 Chambéry cedex	04 79 96 51 96	<a href="mailto:ludovic.sylvestre@ch-metropole-savoie.fr">ludovic.sylvestre@ch-metropole-savoie.fr</a> <a href="mailto:severine.liardot@ch-metropole-savoie.fr">severine.liardot@ch-metropole-savoie.fr</a>
<b>13</b>	Evian/ Thonon	Rhône Alpes	Denis Hardelin	Hôpitaux du Léman 3 avenue Dame 74203 Thonon Cedex	04 50 83 21 90 (secrétariat) 04 50 83 21 92 (PPH)	<a href="mailto:d-hardelin@ch-hopitauxduleman.fr">d-hardelin@ch-hopitauxduleman.fr</a>
<b>14</b>	Feurs	Rhône Alpes	Marie-Odile Daurat Coline Colomb Hadyl Asfari Agathe Viard	Hôpital de Feurs BP 102 26 rue Camille Pariat 42110 Feurs	04 77 27 54 38	<a href="mailto:Marie-Odile.Daurat@ch-forez.fr">Marie-Odile.Daurat@ch-forez.fr</a> <a href="mailto:Coline.Colomb@ch-forez.fr">Coline.Colomb@ch-forez.fr</a> <a href="mailto:hadyl.asfari@ch-forez.fr">hadyl.asfari@ch-forez.fr</a> <a href="mailto:agathe.viard@ch-forez.fr">agathe.viard@ch-forez.fr</a>
<b>15</b>	Grenobl e	Rhône Alpes	Audrey Lehmann Cerana Sophie	Hôpital Grenoble Alpes	04 76 76 75 69 04 76 76 51 76	<a href="mailto:ALehmann@chu-grenoble.fr">ALehmann@chu-grenoble.fr</a> <a href="mailto:retrocession@chu-grenoble.fr">retrocession@chu-grenoble.fr</a>

				Pavillon Vercors Service pharmacie BP 217 CHRU de Grenoble 38700 Grenoble Cedex 09		
<b>16</b>	Lyon GHN	Rhône Alpes	Anne-Claire Uhrès	Batiment L 103 Grande-Rue de la Croix- Rousse 69317 Lyon	37 19 90	<a href="mailto:anne-claire.uhres@chu-lyon.fr">anne-claire.uhres@chu-lyon.fr</a>
<b>17</b>	Lyon GHE	Rhône Alpes	Valérie Chamouard	Hôpital Cardiologique Louis Pradel 59 bd Pinel 69577 Bron cedex	04 72 11 88 29	<a href="mailto:valerie.chamouard@chu-lyon.fr">valerie.chamouard@chu-lyon.fr</a>
<b>18</b>	Lyon HEH	Rhône Alpes	Audrey Janoy Dumenil	Hôpital Edouard Herriot Pavillon K Place d'Arsonval 69437 Lyon Cedex 03	04 72 11 09 98	<a href="mailto:audrey.janoly-dumenil@chu-lyon.fr">audrey.janoly-dumenil@chu-lyon.fr</a>
<b>19</b>	Lyon PC	Rhône Alpes	Isabelle Carpentier	57 rue F. Darcieux CS 60004 69 563 ST GENIS LAVAL	34 28 70	<a href="mailto:isabelle.carpentier@chu-lyon.fr">isabelle.carpentier@chu-lyon.fr</a>
<b>20</b>	Montbri son	Rhône Alpes	Marie-Odile Daurat Coline Colomb Hadyl Asfari Agathe Viard	CH du FOREZ Avenue des monts du soir 42605 Montbrison cedex	04 77 96 78 37 04 77 96 75 36	<a href="mailto:Marie-Odile.Daurat@ch-forez.fr">Marie-Odile.Daurat@ch-forez.fr</a> <a href="mailto:Coline.Colomb@ch-forez.fr">Coline.Colomb@ch-forez.fr</a> <a href="mailto:hadyl.asfari@ch-forez.fr">hadyl.asfari@ch-forez.fr</a> <a href="mailto:agathe.viard@ch-forez.fr">agathe.viard@ch-forez.fr</a>
<b>21</b>	Montéli mar	Rhône Alpes	Jeremy Rolain	Route de Sauzet BP 249 26216 Montélimar Cedex	04 75 53 41 27 04 75 53 41 48	<a href="mailto:Jeremy.ROLAIN@gh-portesdeprovence.fr">Jeremy.ROLAIN@gh-portesdeprovence.fr</a>

22	Moutiers	Rhône Alpes	Pascale Zouaoui	rue de l'école des mines 73600 Moutiers	04 79 09 60 31	<a href="mailto:p.zouaoui-gavelle@cham-savoie.fr">p.zouaoui-gavelle@cham-savoie.fr</a>
23	Oyonnax	Rhône Alpes	Nathalie Dey	CH d'Oyonnax route de Veyziat 01108 Oyonnax	04 74 73 11 06 04 74 73 11 04	<a href="mailto:n.dey@ch-hautbugey.fr">n.dey@ch-hautbugey.fr</a>
24	Privas	Rhône Alpes	Dominique Quinard	2 avenue Pasteur BP707 07000 Privas	04 75 20 21 73	<a href="mailto:d.quinard@ch-privas.fr">d.quinard@ch-privas.fr</a>
25	Roanne	Rhône Alpes	Maud Rossignol	28 rue de Charlieu BP 511 42328 Roanne Cedex	04 77 44 31 28	<a href="mailto:maud.rossignol@ch-roanne.fr">maud.rossignol@ch-roanne.fr</a>
26	Romans	Rhône Alpes	Xavier Cussoneau	Hôpitaux Drôme Nord (HDN) Route de Tain BP 102 26100 Romans	04 75 05 75 46 04 75 05 75 56	<a href="mailto:l.maakel@hopitaux-drome-nord.fr">l.maakel@hopitaux-drome-nord.fr</a>
27	Saint Etienne	Rhône Alpes	Monnier Gwenaël Boussetta Jihen	CHU St Etienne Hôpital Nord Service pharmacie 42055 Saint Etienne cedex 2	04 77 82 80 52 04 77 82 80 70 04 77 82 94 90 (E Odouard)	<a href="mailto:gwenael.monnier@chu-st-etienne.fr">gwenael.monnier@chu-st-etienne.fr</a> <a href="mailto:Jihen.Boussetta@chu-st-etienne.fr">Jihen.Boussetta@chu-st-etienne.fr</a>
28	Saint Julien en Genevois	Rhône Alpes	Alexandra Combes	Pharmacie / BP 110 74 164 SAINT JULIEN EN GENEVOIS	04 50 49 66 16	<a href="mailto:acombes@ch-annecygenevois.fr">acombes@ch-annecygenevois.fr</a>
29	Sallanches	Rhône Alpes	Marie-France Allard	CH Sallanches 380 rue de l'hôpital / BP 118 74703 Sallanches	04 50 47 30 65	<a href="mailto:mf.allard@ch-sallanches-chamonix.fr">mf.allard@ch-sallanches-chamonix.fr</a> <a href="mailto:pharmaciens@ch-sallanches-chamonix.fr">pharmaciens@ch-sallanches-chamonix.fr</a>
30	Tarare	Rhône Alpes	Christine Vray	Ch Tarare 6 bd Garibaldi 69170 Tarare	04 74 05 48 71	<a href="mailto:cvcray@lhospitalnordouest.fr">cvcray@lhospitalnordouest.fr</a>

<b>31</b>	Valence	Rhône Alpes	Stéphanie Bourget	179 boulevard Maréchal Juin 26953 Valence Cedex 9	04 75 75 73 92 04 75 75 73 94 04 75 75 74 61 (S. Bourget)	<a href="mailto:sbourget@ch-valence.fr">sbourget@ch-valence.fr</a>
<b>32</b>	Vienne	Rhône Alpes	Anne Sophie Leromain	Pharmacie CH Lucien Hussel BP127 38209 Vienne Cedex	04 37 02 10 51 04 74 31 32 86 04 74 31 33 84	<a href="mailto:as.leromain@ch-vienne.fr">as.leromain@ch-vienne.fr</a>
<b>33</b>	Villefran che Sur Saône (Hopital Nord Ouest)	Rhône Alpes	Benoit Falquet	CH de Villefranche BP 436 69655 Villefranche	04 74 09 29 73	<a href="mailto:BFalquet@lhospitalnordouest.fr">BFalquet@lhospitalnordouest.fr</a>
<b>34</b>	Voiron	Rhône Alpes	Jean Denis Coupé	route des GorgesBP 1438506 Voiron	04 76 67 15 45	<a href="mailto:pharmacie.coupe@ch-voiron.fr">pharmacie.coupe@ch-voiron.fr</a>
<b>35</b>	Clermo nt Ferrand	Auvergn e	Sandrine Bagel	Secteur Médicaments Achats- Approvisionnem ent CHU Gabriel Montpied, BP69 63003 Clermont- Ferrand	04.73.75.17.65	<a href="mailto:sbagel@chu-clermontferrand.fr">sbagel@chu-clermontferrand.fr</a>
<b>36</b>	Moulins	Auvergn e	Antonin Glemet		04 70 35 76 32	<a href="mailto:a.glemet@ch-moulins-yzeure.fr">a.glemet@ch-moulins-yzeure.fr</a>
<b>37</b>	Montluç on	Auvergn e	Carole RIMPICI	Pharmacie 18 Avenue du 8 Mai 1945 03100 MONTLUCON	04 70 02 16 03	<a href="mailto:c.rimpici@ch-montlucon.fr">c.rimpici@ch-montlucon.fr</a>
<b>38</b>	Issoire	Auvergn e	Isabelle Foury Daures	Centre hospitalier Paul Ardier (Issoire) 13, rue du Docteur Sauvat 63503 Issoire	04 73 71 88 22	<a href="mailto:idaures@ch-issoire.fr">idaures@ch-issoire.fr</a>

39	Aurillac	Auvergne	Catherine Amalric Valérie Millot	Centre hospitalier Henri Mondor d'Aurillac 50, avenue de la République BP 229 15 002 Aurillac Cedex	04 71 46 47 39	<a href="mailto:c.amalric@ch-aurillac.fr">c.amalric@ch-aurillac.fr</a> <a href="mailto:v.millot@ch-aurillac.fr">v.millot@ch-aurillac.fr</a>
40	Saint Flour	Auvergne	Cécile Lechevalier	Centre Hospitalier de Saint Flour - 2 avenue du Dr Mallet - 15100 SAINT FLOUR	04 71 60 64 92	<a href="mailto:clechevalier@ch-stflour.fr">clechevalier@ch-stflour.fr</a>
41	Vichy	Auvergne	Rull Espagnol Françoise Jérôme Tavernier	Centre hospitalier de Vichy Boulevard Denière, BP 2757 03207 Vichy Cédex	04 70 97 33 93	<a href="mailto:francoise.rull-espagnol@ch-vichy.fr">francoise.rull-espagnol@ch-vichy.fr</a>
42	Brioude	Auvergne	Aline Bonnet Pascaline Guyot	CH de Brioude 2 rue Michel de l'Hospital BP 140 43100 Brioude	04 71 50 98 07	<a href="mailto:abonnet@ch-brioude.fr">abonnet@ch-brioude.fr</a> <a href="mailto:pguyot@ch-brioude.fr">pguyot@ch-brioude.fr</a>
43	Puy en Velay	Auvergne	Vincent Leclercq	12 Boulevard Dr André Chantemesse, 43000 Le Puy-en-Velay	04 71 04 34 49	<a href="mailto:vincent.leclercq@ch-lepuy.fr">vincent.leclercq@ch-lepuy.fr</a>
44	Thiers	Auvergne	Julie Fraysse Pellizzaro	Route de Fau, 63300 Thiers	04 73 51 10 57	<a href="mailto:j.pellizzaro@ch-thiers.fr">j.pellizzaro@ch-thiers.fr</a>
45	Ambert	Auvergne	Amélie Fontvieille	14 Avenue Georges Clemenceau 63600 Ambert	04 73 82 73 90	<a href="mailto:amelie.fontvieille@ch-ambert.fr">amelie.fontvieille@ch-ambert.fr</a>

## 5. Déroulement de l'étude

### a. Etape 1 : Coordination de l'étude

Un comité scientifique restreint (max 10 personnes) composé de :

- Pr Claude Négrier, coordinateur du CRMH et de la filière MHEMO
- RESCUE (Dr Carlos El Khoury, Laurie Fraticelli, Julie Freyssenge, Alexandra Peiretti), promoteur,
- Dr Valérie Chamouard, coordinatrice principale de l'étude
- Représentants des PUI en qualité d'investigateurs locaux : Dr Stéphanie Bourget Dr Isabelle Grémeau
- Représentants de l'AFH : 3 représentants dont 2 présidents de **comité régionaux**, 1 représentant national

Une réunion composée du comité scientifique restreint sera constituée pour :

- Informer des objectifs et du déroulement de l'étude,
- Présenter et remettre les supports d'information individuelle des patients et de collecte des données,
- Définir un calendrier prévisionnel des inclusions,
- Administration et recueil des questionnaires spécifiques à chaque PUI,
- Définir les modalités de valorisation des données (par exemple : « PHAREO investigators ») et le mode de retour d'information post-analyses.

Il sera demandé à l'AFH d'informer par mail (exemple : newsletter) le déroulement de l'étude et de sensibiliser les patients au recueil des informations via le questionnaire.

#### **b. Etape 2 : Coordination des investigateurs locaux**

Afin d'atteindre l'exhaustivité des personnes atteintes d'hémophilie et autres déficits de la coagulation, un contact téléphonique sera établi à partir de l'inventaire des 98 PUI réalisé par l'ARS ARA (dernière mise à jour : 09/01/2020). Ce contact aura pour objectif 1) d'identifier les PUI qui rétrocedent ou ne rétrocedent pas de traitements, 2) les informer de l'objectif et du déroulement de l'étude, 3) le nombre de personnes atteintes d'hémophilie et autres déficits de la coagulation concernées et 3) recueillir leur souhait participation en qualité d'investigateur local.

Au cours d'une réunion du comité scientifique élargi, le coordonnateur principal remettra à chaque PUI :

- le nombre de supports correspondants à remettre aux patients ou à son proche,
- la table de correspondance standardisée complétée de l'identifiant unique de la PUI (de A à Z)

Un support comprend :

- un questionnaire à numéroter par l'investigateur local dont le numéro est à reporter sur la table de correspondance standardisée (recto-verso),
- la lettre d'information individuelle du patient mineur / majeur (recto-verso),
- l'enveloppe pour le retour postal préaffranchi.

La table de correspondance standardisée est composée de 2 volets détachables :

- 1 volet PUI qui rassemble :
  - o l'identifiant unique de la PUI noté au préalable par l'investigateur principal (de A - Z),
  - o les informations sur les identités des patients éligibles à l'étude complétées par l'investigateur local,
  - o les numéros des questionnaires à reporter par l'investigateur local (de 1 à n) à chaque remise des supports en main propre,
- 1 volet détachable à renvoyer au promoteur à la fin de la période d'étude qui rassemble :
  - o L'identifiant unique de la PUI,
  - o les numéros des questionnaires attribués par l'investigateur local,
  - o la date de remise en main propre du support,
  - o le mode d'administration du support,
  - o Les dates de relances éventuelles.

Après remise du support auprès du patient, l'investigateur local de la PUI rapporte sur sa table de correspondance standardisée :

- Le numéro du questionnaire qu'il aura attribué,
- La date de remise du questionnaire,
- Le mode d'administration (complété sur place / remis avec pli postal).

Exemple :

- La PUI n°lambda a dénombré 15 patients éligibles.
- L'investigateur principal prépare 15 supports en 3 exemplaires (1 original + 2 relances minimum par patient), soit 45 supports au total à remettre à la PUI n°lambda.
- L'investigateur principal note sur la table de correspondance le numéro unique de la PUI et la remet à l'investigateur local.
- A chaque remise en main propre des supports, l'investigateur local note le numéro unique du questionnaire et le reporte sur la table de correspondance standardisée afin d'assurer la traçabilité.
- A la fin de l'étude, l'investigateur local découpe le volet à destination de RESCUE et envoie le feuillet anonymisé par LaPoste accompagné des questionnaires papier qui auront été complétés sur place et remis en main propre.



Note : Seul l'investigateur local de la PUI a connaissance des informations relatives aux identités des patients puisqu'elles relèvent de sa pratique professionnelle. En aucun cas, ces informations ne seront connues du promoteur ou du responsable de traitement des données de l'étude. Le volet détachable est conservé au sein de la PUI, sous la responsabilité de l'investigateur local.

### **c. Etape 3 : Administration des questionnaires de satisfaction via les PUI**

Le pharmacien de la PUI disposera des questionnaires en nombre suffisant pour le volume des patients correspondant à sa PUI. Un identifiant unique de PUI sera noté sur le coin droit supérieur de chaque questionnaire afin de rapprocher ultérieurement les questionnaires de leur PUI, tout en préservant l'anonymat des patients.

Lorsque le patient ou son aidant vient retirer le traitement antihémorragique le pharmacien remet le questionnaire de satisfaction au patient ou à son aidant ainsi que la lettre d'information individuelle. On distingue plusieurs cas :

- Le patient est majeur et vient lui-même chercher son traitement :
  - o Le patient remplit sur place le questionnaire et le remet directement au pharmacien
  - o Le patient souhaite compléter le questionnaire à son domicile : le pharmacien remet le questionnaire, la lettre d'information individuelle et une enveloppe préaffranchie.
- L'aidant vient retirer le traitement du patient majeur ou mineur :
  - o Le patient est majeur : le pharmacien remet le questionnaire, la lettre d'information individuelle et une enveloppe préaffranchie
  - o Le patient est mineur :
    - Le représentant légal remplit sur place le questionnaire et le remet directement au pharmacien
    - Le représentant légal souhaite compléter le questionnaire à son domicile : le pharmacien remet le questionnaire, la lettre d'information individuelle et une enveloppe préaffranchie.

Lorsque le pharmacien dispense le traitement et le questionnaire, il coche sur l'inventaire préétabli l'identité du patient afin de ne pas le réinclure dans l'étude ultérieurement. Cela dit, il n'est pas fait de correspondance entre le questionnaire et l'inventaire des patients afin que l'identité du patient reste anonyme de manière irréversible.

### **d. Etape 4 : Collecte des données**

Un mois après le début de l'étude, le responsable de traitement des données dresse le bilan des questionnaires réceptionnés par voie postale, et envoie par mail le nombre de questionnaires réceptionnés par numéro unique de PUI au coordonnateur principal de l'étude.

Puis, le coordonnateur principal contacte chaque investigateur local de PUI afin relever le nombre de questionnaires complétés sur place et remis en main propre. Ces deux informations sont alors comparées au nombre de patients éligibles par PUI. En fonction de l'exhaustivité mesurée, le coordonnateur principal prendra la décision d'arrêter ou de poursuivre les relances.

Exhaustivité = Nombre de patients éligibles  
= Nombre de questionnaires réceptionnés à RESCUE + Nombre de questionnaires complétés en PUI et remis en main propre auprès des investigateurs locaux + Nombre de perdus de vue ou ne souhaitant pas participer à l'étude.

#### **e. Etape 5 : Centralisation et saisie des données**

Le mode d'arrivée des questionnaires dépend du mode d'administration :

- Les questionnaires complétés sur place à la PUI sont envoyés par courrier postal à RESCUE par l'investigateur local dans un pli global à la fin de la période d'inclusion ainsi que le volet détachable de la fiche de correspondance standardisée.
- Les questionnaires complétés au domicile du patient par le patient lui-même sont envoyés individuellement par voie postale à RESCUE au moyen de l'enveloppe préaffranchie.

L'adresse postale du promoteur de l'étude est la suivante :

RESeau Cardiologie Urgence, RESCUE  
CH Lucien Husel, Montée du Dr Chapuis  
BP 127, 38209 Vienne

Une opératrice de saisie collectera les informations recueillies dans les questionnaires sous une interface standardisée, hébergée sur le serveur sécurisé du Centre Hospitalier Lucien Husel, 38200 Vienne.

#### **f. Etape 6 : Analyses statistiques & géographiques**

- Partie 1 : Mesure de la qualité du recueil et d'exhaustivité

Avec le recensement des patients par le pharmacien du CRTH et le nombre de questionnaires réceptionnés, nous mesurerons l'exhaustivité des inclusions totales et des retours aux questionnaires. Aussi, nous observerons la couverture géographique des inclusions sur la Région Auvergne-Rhône-Alpes et la proportion de valeurs manquantes par item du questionnaire.

- Partie 2 : Analyse du ressenti (perçu)

Une analyse de chacun des items du questionnaire sera réalisée. Les données seront décrites sous la forme de fréquences et de pourcentages (dénominateur : nombre total des inclusions). Des analyses stratifiées en sous-groupes seront réalisées afin de décrire les données :

- o Selon la gravité des hémophiles (mineure, modérée, majeure)
- o Selon le type d'hémophilie (A facteur VIII ou B facteur IX) et autres déficits de la coagulation
- o Selon les tranches d'âge des patients
- o Selon la présence / absence d'un aidant
- o Selon le degré d'autonomie (niveau de handicap)
- o Selon la typologie de zonage de l'INSEE (grand pôle urbain / couronne des grands pôles urbains / moyens et petits pôles et leurs couronnes / autres communes multipolarisées ou isolées)
- o Selon l'antériorité du diagnostic

Les proportions de patients en fonction des sous-groupes seront comparées au moyen du test statistique du Khi-deux de Pearson. Le seuil de significativité retenu sera fixé à 5%.

- Partie 3 : Comparaison ressenti-réalité (perçu vs observé)

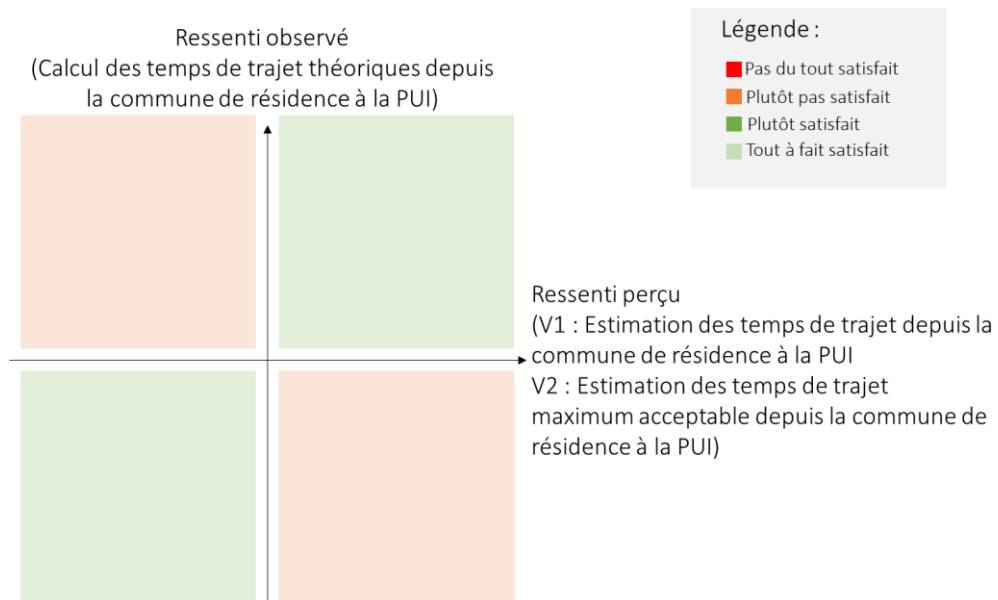
Le ressenti des patients sera comparé avec l'accessibilité géographique. Cette dernière sera calculée via un Système d'Information Géographique (SIG), notamment à partir de la commune de résidence recueillie dans le questionnaire.

Sous réserve que les données soient suffisamment complètes et exhaustives, nous réaliserons une régression multinomiale afin de prendre en compte l'ensemble des déterminants influant potentiellement sur la satisfaction des patients vis-à-vis de l'accès aux traitements prophylactiques :

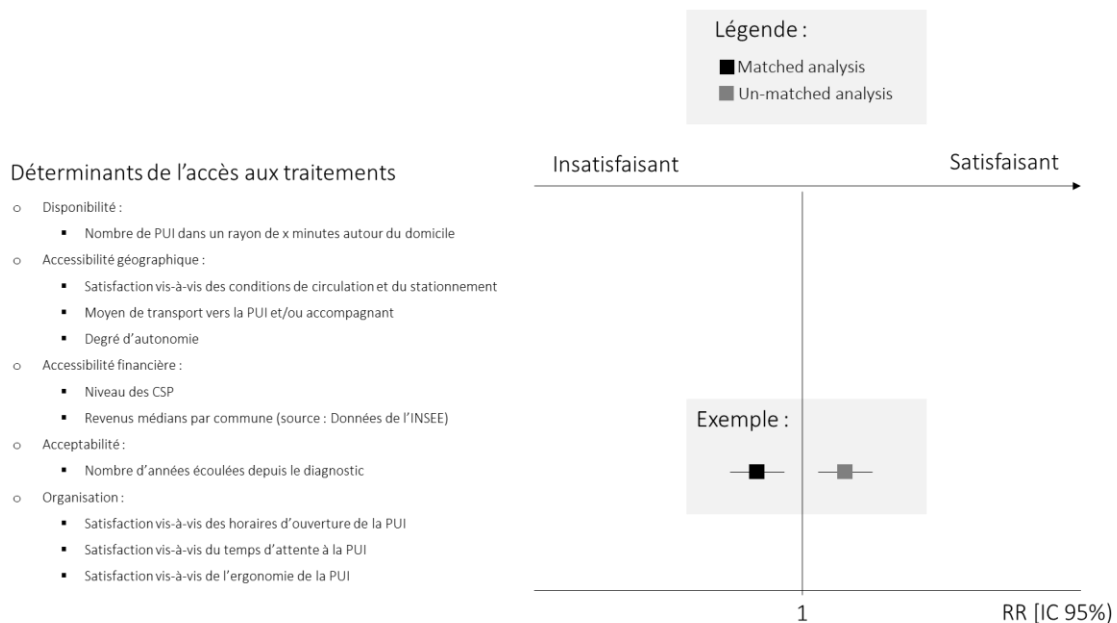
- o Disponibilité :
  - Nombre de PUI dans un rayon de x minutes autour du domicile (x étant déterminé par le temps maximum acceptable défini par chaque patient)
- o Accessibilité géographique :
  - Satisfaction vis-à-vis des conditions de circulation et du stationnement
  - Moyen de transport vers la PUI et/ou accompagnant
  - Degré d'autonomie
- o Accessibilité financière :
  - Niveau des CSP
  - Revenus médians par commune (source : Données de l'INSEE)
- o Acceptabilité :
  - Nombre d'années écoulées depuis le diagnostic
- o Organisation :
  - Satisfaction vis-à-vis des horaires d'ouverture de la PUI
  - Satisfaction vis-à-vis du temps d'attente à la PUI
  - Satisfaction vis-à-vis de l'ergonomie de la PUI

Les déterminants seront sélectionnés à partir des analyses univariées et bivariées réalisées (partie 2). Des interactions entre facteurs explicatifs de l'accessibilité perçue pourront être testées. Une analyse par matching (sur les tranches d'âge et le temps d'accès domicile-PUI par exemple) pourra être envisagée afin de rendre les populations de patients comparables.

Exemple de figure attendue concernant les temps de trajets :



Exemple de figure attendue concernant les déterminants de l'accès aux traitements prophylactiques :



#### **g. Etape 7 : Restitution des résultats**

En premier lieu, une restitution des résultats sera prévue avec le promoteur de l'étude et l'investigateur principal.

Des résultats complémentaires seront potentiellement à prévoir à la suite des échanges.

Ensuite, le comité scientifique restreint sera rassemblé afin de :

- Présenter les résultats de l'étude,
- Discuter et envisager des solutions en lien avec les résultats,
- Proposer des études ancillaires pour tester l'applicabilité et le bénéfice des solutions proposées

Un retour d'information auprès de l'AFH et des investigateurs locaux sera organisé sur la forme et sur les modalités de diffusion.

#### **h. Etape 8 : Publication**

Selon les règles de publications ci-après définies, l'investigateur principal proposera un premier draft du travail sous la forme d'un article scientifique. Le travail, une fois validé à l'ensemble des co-auteurs, sera soumis à une revue indexée PubMed.

Les tables de correspondances standardisées conservées en PUI pourront être détruites après l'étape de validation et de qualité des données saisies.

Les données anonymisées de l'étude seront conservées jusqu'à valorisation complète des données par publications.

### **6. Données Recueillies**

#### **a. Fiche de correspondance standardisée**

Annexe 1.

#### **b. Questionnaire patient**

Annexe 2.

#### **c. Questionnaire PUI**

Annexe 3.

#### **d. Note d'information individuelle**

Annexe 4.

## 7. Calendrier prévisionnel

Durée prévisionnelle de l'étude : 5 mois (hors délais relatif à l'obtention des autorisations réglementaires)

- Mois 1-2 : Comité scientifique restreint (validation des supports et modalités de distribution)
- Mois 3 : Comité scientifique élargi
- Mois 4 : Inclusion des patients via les PUI
- Mois 5 : Première relance
- Mois 6 : Deuxième relance
- Mois 7 : Saisie des données
- Mois 8 : Mesure de la qualité des données
- Mois 9-10 : Analyses statistiques et géographiques

Il est recommandé d'exclure les périodes de vacances scolaires dans la durée de l'étude pour atteindre l'exhaustivité.

## 8. Analyse des risques

	Points de vigilance	Facteurs de succès
Adhésion des PUI	Représentation et participation à la validation des supports via le comité scientifique Attention doublons	Diffusion de l'information et maintien à jour de la fiche de correspondance standardisée
Adhésion des patients	1 PUI par patient Remplissage du questionnaire	Soutien de l'AFH avant, pendant et après l'étude 2 relances

## 9. Règles de publication

Les résultats de l'étude seront publiés dans une revue internationale avec comité de lecture. Conformément aux recommandations du groupe de Vancouver, la qualification d'auteur sera basée sur une contribution substantielle en lien avec la charte de publication de RESCUE-RESUVal : [http://resuval.com/telechargement\\_resuval/](http://resuval.com/telechargement_resuval/)

Les règles de publications suivront les recommandations internationales (N Engl J Med, 1997; 336 :309-315). Les membres du comité scientifique seront signataires sous la dénomination « PHAREO investigators » et remerciés individuellement dans la section remerciements.

L'authorship respectera les places et ordres suivants :

- |  |   |
|--|---|
| - Premier auteur : Valérie Chamouard       | Ecriture principale du draft et soumission    |
| - Deuxième auteur : Laurie Fraticelli      | Méthodo / Statistiques                        |
| - Troisième auteur : Julie Freyssenge      | Analyses SIG                                  |
| - Positions intermédiaires :               | AFH, membres du comité scientifique restreint |
| - Avant-dernier auteur : Pr Claude Négrier | CRMH  |
| - Dernier auteur : Dr Carlos EL Khoury     | Promotion recherche                           |
| - Groupe PHAREO :                          | Investigateurs PUI locaux                     |

## 10. Références

Meunier S, Trossaert M, Berger C, et al. [French guidelines. Long-term prophylaxis for severe haemophilia A and B children to prevent haemophilic arthropathy]. Arch Pediatr 2009;16(12):1571-8.

PNDS hémophilie : [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_483032/fr/hemophilie](https://www.has-sante.fr/jcms/c_483032/fr/hemophilie)

Freyssenge J, Renard F, Schott AM, Derex L, Nighoghossian N, Tazarourte K, El Khoury C; Measurement of the potential geographic accessibility from call to definitive care for patient with acute stroke. Int J Health Geogr ;.2018 Jan 12;17

Leroy V et al. Access to treatment among persons with hemophilia : a spatial analysis assessment in the Rhone Alpes region, France, J Am Pharm Assoc, 2019