



Rapport final PAi n°10 :
Identification de pathologies à partir des
médicaments délivrés aux patients

Guillaume Barral
Camille Douillet
Romain Jacquot
Lais Valho de Mesquita
Zoé Neirac
Camille Perrotte

Commanditaires IMS Health : Baudouin Petitpré
Philippe Lejeune

SOMMAIRE

Résumé.....	3
Introduction	4
I - ELABORATION DES ARBRES THEORIQUES	4
1. DEFINITION DU CAHIER DES CHARGES.....	4
i. Objectifs du projet	4
ii. Présentation du cahier des charges	5
iii. Déroulement du projet	5
2. CONTEXTE MEDICAL	6
i. Présentation des pathologies AIB.....	6
ii. Présentation médicaments.....	9
3. ELABORATION D'UN ARBRE	11
i. Nos critères	11
ii. Les paniers traceurs	11
iii. Exemple de construction d'un arbre	12
iv. Problèmes rencontrés.....	13
II. VALIDATION DES ARBRES PAR LES MEDECINS	14
1. LA PRISE DE RENDEZ-VOUS.....	14
i. Mise en œuvre de la phase de contact	14
ii. Obtention de rendez-vous par spécialité	15
2. LES INFORMATIONS IMPORTANTES RETENUES	16
i. Rhumatologie	16
ii. Gastro-Entérologie.....	18
iii. Dermatologie.....	18
iv. Autre.....	19
III. PRESENTATION DES RESULTATS	20
<u>1.</u> LES PANIERS TRACEURS MIS A JOUR	20
2. LES ARBRES PAR MEDICAMENTS	24
CONCLUSION	24

Remerciements

En premier lieu, nous tenons tout particulièrement à remercier Mr Baudouin Petitpré et Mr Philippe Lejeune, commanditaires de ce projet, pour l'aide, l'écoute ainsi que la confiance qu'ils nous ont accordé durant ces sept mois. Leur disponibilité régulière et leurs conseils ont été précieux dans nos choix et dans la direction de ce projet.

Nous remercions par ailleurs Céline Helbert pour l'intérêt qu'elle a manifesté à l'égard de notre sujet, ses encouragements ainsi que les divers conseils qu'elle nous a prodigué aussi bien au niveau de la teneur du projet, de la prise de contact avec les professionnels de santé ainsi que pour la rédaction des compte rendus.

Enfin, nous souhaitons exprimer toute notre gratitude aux spécialistes : Dr Benmakhlof, Dr Billioud, Pr Julien, Dr Eyraud, Dr Giraud-Morelet et Dr Berthier pour avoir accepté de nous fournir leur vision professionnelle sur le sujet et pour nous avoir fourni des informations précieuses qui ont fait évoluer le projet.

Résumé

La société IMS Health a développé une base de données IMS LifeLink™ Treatment Dynamics qui collecte un identifiant patient anonymisé en pharmacie. Le suivi dans le temps des délivrances de médicaments à la pharmacie, tel qu'il est réalisé par l'étude IMS LifeLink™ Treatment Dynamics (IMS LTD ou LTD), participe au développement de nouvelles données en vie réelle. Pour approfondir leurs analyses, IMS Health nous a demandé de déterminer un algorithme permettant, à partir des médicaments délivrés aux patients, de déterminer les pathologies dont il est atteint. Le domaine de cette étude se restreint dans un premier temps aux pathologies autoimmunes. L'exploitation de la base de données avec notre algorithme, permettra d'évaluer et de comprendre les parcours de soins, de mesurer l'impact des programmes et des actions en santé, ainsi que d'évaluer les médicaments post-inscription pour ces pathologies .

Au cours de ce projet, nous avons donc déterminé quels sont les schémas thérapeutiques qui nous permettent d'affirmer qu'un patient est atteint de telle ou telle pathologie. Cette phase de recherche a à la fois été menée de façon théorique, et empirique. En effet, nous nous sommes appuyés sur l'expertise de médecin en activité, afin de recueillir un maximum d'informations, et de bénéficier du recul qu'ils avaient sur le diagnostic de ces pathologies. Ensuite, nous avons formalisé ces schémas thérapeutiques, de façon à ce qu'ils soient compréhensible pour des développeurs informatiques sans recul dans le domaine. Enfin, nous avons pris soin de laisser une trace de la façon dont nous avons procédé, afin que cette étude puisse être élargie dans les prochaines années.

Introduction

IMS Health est le leader mondial de la collecte et du traitement de l'information en santé. Leur métier est de fournir aux acteurs de santé les bonnes informations pour qu'ils prennent les bonnes décisions pour le traitement des patients et pour l'efficacité du système de santé.

Dans le cadre du projet d'application s'effectuant en deuxième année de l'École Centrale de Lyon, IMS Health a proposé un sujet dont la thématique était la déduction de pathologies à partir des médicaments délivrés aux patients. Le raisonnement est donc celui inverse de celui du médecin qui lui déduit une maladie à partir des symptômes, puis les médicaments nécessaires au rétablissement du patient suivant la maladie. Il s'agit donc d'affiner les données de délivrance des médicaments en déterminant quels sont les schémas thérapeutiques qui nous permettent d'affirmer qu'un patient est atteint de telle ou telle pathologie. Afin de mettre en place des critères de déduction de pathologies nous avons élaboré des arbres de décision. La seconde partie du projet consiste à faire valider ces arbres par les spécialistes concernés, afin d'affirmer ce raisonnement ascendant.

I - ELABORATION DES ARBRES THEORIQUES

1. DEFINITION DU CAHIER DES CHARGES

i. Objectifs du projet

Le but de l'étude est de fournir un algorithme pouvant déterminer les maladies dont un patient est atteint, en fonction des médicaments qui lui ont été prescrits dans le passé. L'algorithme appliqué à la base de donnée IMS LifeLink™ Treatment Dynamics permettra pour ces pathologies auto immunes :

- améliorer la connaissance du parcours de soins des patients :
 - nombre de consultations avec prescription chez le médecin généraliste, spécialiste ou à l'hôpital
 - séquence de ces consultations.
- évaluer le parcours patient :
 - cohérence du traitement dans le temps
 - cohérence du traitement dans le temps
 - lieu de l'escalade thérapeutique ou du changement de traitement
 - respect en aval de l'escalade thérapeutique ou du changement de traitement
- évaluer le nombre de patients traités par un médicament ou une classe thérapeutique et de suivre l'évolution, selon la qualité du prescripteur.
- étudier l'adéquation de l'usage d'un médicament en vie réelle et des recommandations de bonne pratique en termes de :

Rapport PA N10 : Identification de pathologies à partir des médicaments délivrés aux patients

- stratégies thérapeutiques : prescription en 1^{ère} intention, 2^{ème} intention
 - schémas thérapeutiques : monothérapie, bithérapie, trithérapie
 - taux de maintenance (durée de traitement)
 - adhérence au traitement (interruption de délivrance)
 - adéquation du nombre d'unités prescrites délivrées
 - observance (MRP = medical possession ratio)
 - respect des restrictions de prescription (prescription restreinte aux spécialistes, à l'hôpital)
 - nombre total de classes thérapeutiques (iatrogénie, polymédication)
 - associations médicamenteuses contre indiquées.
- Analyser le nombre et le délai des arrêts de traitement pour un médicament ou classe thérapeutique.
- initiations d'un traitement, à l'hôpital, par le spécialiste ou le généraliste
 - changements de traitement
 - renouvellements de traitement.

ii. Présentation du cahier des charges

Le cahier des charges a été établi à travers nos premiers entretiens avec nos coordinateurs d'IMS. Après une formation dispensée lors de notre premier entretien, nous avons décidé de restreindre le périmètre de l'étude aux maladies auto-immunes. Ces maladies seront présentées en détail dans la suite du rapport.

Le rendu attendu par nos commanditaires est un arbre décisionnel qui permettrait à terme, à partir de l'ordonnance d'un patient et de son historique de prescriptions, de déduire sa/ses pathologie(s).

Cet arbre décisionnel s'appuiera sur les caractéristiques recueillies par la base de données mise en place par IMS Health :

- Prescripteur, uniquement si le médicament n'a pas été prescrit dans un hôpital. Si tel est le cas, alors nous n'avons aucune information sur la spécialité du médecin qui a effectué la prescription
- Médicaments prescrits
- Date de prescription

Les principaux médicaments étudiés seront restreints à 7 médicaments : Humira, Enbrel, Orencia, Simponi, Stelara, Kineret, Cinizia. Pour résoudre le plus de cas litigieux, des paniers prescripteurs (correspondant à un historique des prescriptions, que nous verrons plus en détail dans la suite de ce rapport) seront mis en place, et essaieront de trancher les cas litigieux. Ces paniers prescripteurs pourront contenir autant de médicaments que possible, afin d'être le plus exhaustif possible.

iii. Déroulement du projet

Nous avons distingué 3 phases différentes au sein du projet :

- la familiarisation avec le domaine médical, et la définition des limites de l'étude, des résultats attendus et des moyens employés
- la constitution des arbres de décisions théoriques. Nous allons réaliser 2 types d'arbres différents : le premier à destination d'IMS Health, qui sera vu du point de vue du médicament. Le second, que nous proposerons aux médecins lors des entretiens
- la confrontation de ces arbres avec les expériences pratiques des médecins. Nous devons ensuite intégrer dans nos arbres de décisions les remarques faites par les médecins. Nous avons fixé comme objectif de rencontrer 2 médecins de chaque spécialité.

Vous trouverez notre GANTT, représentant les différentes étapes du projet, en [annexe 1](#).

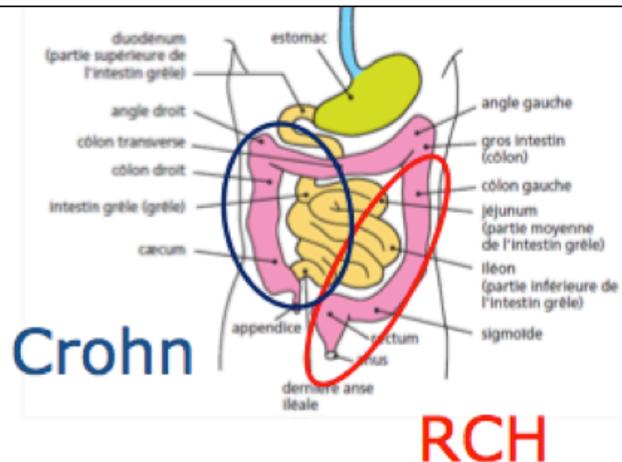
2. CONTEXTE MEDICAL

i. Présentation des pathologies AIB

Notre étude est restreinte aux « **AutoImmune Biologics** ». Les maladies auto-immunes apparaissent lorsque le système immunitaire s'attaque à l'organisme, entraînant des endommagements de cellules et de tissus. Elles entraînent donc des réactions inflammatoires. Les AIB sont les médicaments conçus pour cibler les composants du système immunitaire afin de limiter de façon partielle ou totale sa réaction. Les AIB permettent le traitement de 7 maladies principales. Suite à des formations sur ces maladies, nous avons établi des fiches résumées.

- Les maladies traitées par un Gastro-Entérologue :

Maladie de Crohn (Cro) et la Rectocolite hémorragique (RCH)	
localisation	<p>Intestin</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cro : anus (95% des cas) et reste de l'intestin • RCH : rectum et colon
Caractérisation	Cause inconnue. Hypothèse : réponse immunitaire de l'intestin vis-à-vis de la flore bactérienne .
Population touchée	60 000 patients par an environ pour chaque maladie
Age	Enfants (10%) et jeunes adultes (30 ans)
sexe	Femmes plus légèrement touchées que les hommes



- Les maladies traitées par un Dermatologue :

Psoriasis (Pso)	
localisation	Peau
Caractérisation	<ul style="list-style-type: none"> - Développement de plaques de peau épaisse et rouge dû à la prolifération de kératinocytes. - 5 à 10% se développent en Rpso
Population touchée	2 à 4% de la population
Age	
sexe	Autant les hommes que les femmes

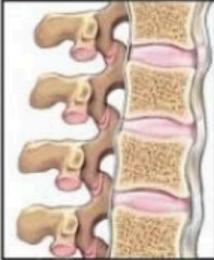
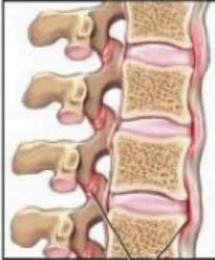
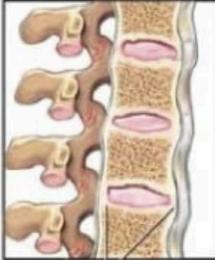


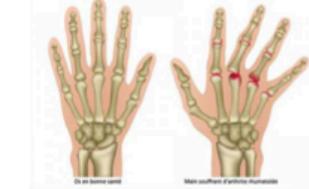
- Les maladies traitées par un Rhumatologue:

Rhumatisme psoriasique (RPso)	
localisation	Articulations périphériques, colonne vertébrale et intersection des tendons
Caractérisation	<ul style="list-style-type: none"> - Douleur, enflure, rougeur et rigidité des articulations - Cause inconnue - dérive du Psoriasis - type de spondylarthrite
Population touchée	0,2% de la population adulte
Age	Entre 20 et 50 ans
sexe	Autant les hommes que les femmes



Le Rpso est une pathologie difficile à identifier à partir des prescriptions puisque c'est une forme de spondylarthrite qui dérive du psoriasis.

Spondylarthrite ankylosante (Spa)		
localisation	Souvent : colonne vertébrale, articulation du bassin Autres : peau, œil, système digestif	<div style="display: flex; justify-content: space-around; text-align: center;"> <div> <p>Colonne vertébrale normale</p>  </div> <div> <p>Spondylarthrite ankylosante débutante</p>  </div> <div> <p>Spondylarthrite ankylosante avancée</p>  </div> </div> <p style="text-align: center; margin-top: 10px;">Inflammation Fusion</p>
Caractérisation		
Population touchée	0,4% de la population adulte	
Age	Entre 18 et 30 ans	
sexe	Autant les hommes que les femmes	

Polyarthrite rhumatoïde (PR)		
localisation	Articulations	<div style="display: flex; justify-content: space-around;">   </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; margin-top: 10px;">   </div>
Caractérisation	Prolifération du tissu synovial (tissus dans lequel plongent les articulations) et destruction progressive des cartilages articulaires et des extrémités articulaires des os.	
Population touchée	0,5%	
Age	Entre 40 et 60 ans	
sexe	80% des patients sont des femmes	

Arthrite juvénile idiopathique (AJI)		
localisation	Diverse suivant le type d'AJI	
Caractérisation	<ul style="list-style-type: none"> - Atteinte inflammatoire articulaire sans cause reconnue - Trouble de la croissance, déformations et impotence fonctionnelle 	
Population touchée	0,02 à 0,04% des enfants	
Age	Avant 16 ans	
sexe	Autant les hommes que les femmes	

Nous étudions donc 7 maladies différentes :

- La maladie de Crohn (Cro)
- La rectocolite hémorragique (RCH)
- Le psoriasis (Pso)
- Le rhumatisme psoriasique (RPso)
- Spondylarthrite ankylosante (Spa)
- La polyarthrite rhumatoïde (PR)
- L'arthrite juvénile idiopathique (AJI)

ii. Présentation médicaments

Les lymphocytes sont des leucocytes (ou globules blancs) ayant pour rôle de reconnaître les cellules tumorales ou infectées. Dans le cas des maladies auto-immunes, ces derniers reconnaissent des éléments du corps comme des éléments étrangers. Une réaction inflammatoire est alors engagée, entraînant la mobilisation d'anticorps et de cytokines (comme les interleukines notés IL ou la TNF alpha).

Notre étude s'étend sur 7 médicaments :

- 4 anti-TNF alpha : Enbrel, Cimzia, Humira, Simponi
- 2 anti-IL : Kineret, Stelara
- 1 anti-lymphocyte : Orencia

Nous disposons avec la documentation d'IMShealth des prescriptions de ces médicaments en fonction des spécialités du prescripteur et de la pathologie :

Rapport PA N10 : Identification de pathologies à partir des médicaments délivrés aux patients

Labo	Nom	Molécule	Action	Admin.	Indications							
					Rhumato				DE	GE		
					PR	AJI	SpA	Rpso	Pso	Cro	RCH	
Abbvie	Humira	adalimumab	Anti-TNF	SC								
MSD	Remicade Ⓜ	infliximab	Anti-TNF	IV								
Pfizer	Enbrel	étanercept	Anti-TNF	SC								
MSD	Simponi	golimumab	Anti-TNF	SC								
UCB	Cimzia	certolizumab pégol	Anti-TNF	SC								
Janssen	Stelara	ustekinumab	Anti-IL-12/23	SC								
BMS	Orencia	abatacept	Lympho T	IV et SC								
Roche	RoActemra Ⓜ	tocilizumab	Anti-IL-6	IV								
Amgen	Kineret	anakinra	Anti-IL-1	SC								
Roche	Mabthera Ⓜ	rituximab	Lympho B	IV								

PR : Polyarthrite rhumatoïde Rpso : Rhumatisme psoriasique Cro : Maladie de Crohn Pso : Psoriasis
 AJI : Arthrite juvénile idiopathique SpA : Spondylarthrite ankylosante RCH : Rectocolite hémorragique

SC : sous-cutanée

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle.

Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes

IV : Intra-veineux

Ⓜ Réservé à l'usage hospitalier

Il nous est apparu d'emblée que les médicaments prescrits uniquement en hôpitaux (Remicade, RoActemra, Mabthera) ne pourront être mis sous forme d'arbres décisionnels étant donné qu'IMShealth ne peut remonter à la spécialité du prescripteur dès lors que la prescription est faite en hôpital. Le prescripteur étant un premier critère de sélection pour la formation des arbres, nous n'avons pas fait d'arbres pour ces médicaments. Ensuite, on a pu constater que certains médicaments permettent très facilement de remonter car ils ne sont prescrits que pour celle-ci (par exemple Kineret). D'autres permettent aussi de remonter à pathologie très simplement à partir du prescripteur (si Stelara est prescrit par un dermatologue alors le patient est atteint d'un Psoriasis, si il est prescrit par un rhumatologue alors il est atteint d'un Rhumatisme psoriasique). Enfin certains médicaments comme Humira nécessitent des critères autres que le prescripteur car ils apparaissent pour de nombreuses pathologies et nécessitent plus de travail de recherche bibliographique afin de trouver d'autres moyens de tri pour remonter à la pathologie.

3. ELABORATION D'UN ARBRE

Dans cette partie, nous allons étudier la méthodologie utilisée pour réaliser un arbre de décision.

i. Nos critères

A partir de l'étude réalisée sur les différentes maladies les principaux critères retenus sont :

- le prescripteur (rhumatologue, dermatologue ou gastro-entérologue)
- l'âge du patient
- son panier traceur : l'ensemble des médicaments pris dans le temps avant la prise du médicament étudié.

ii. Les paniers traceurs

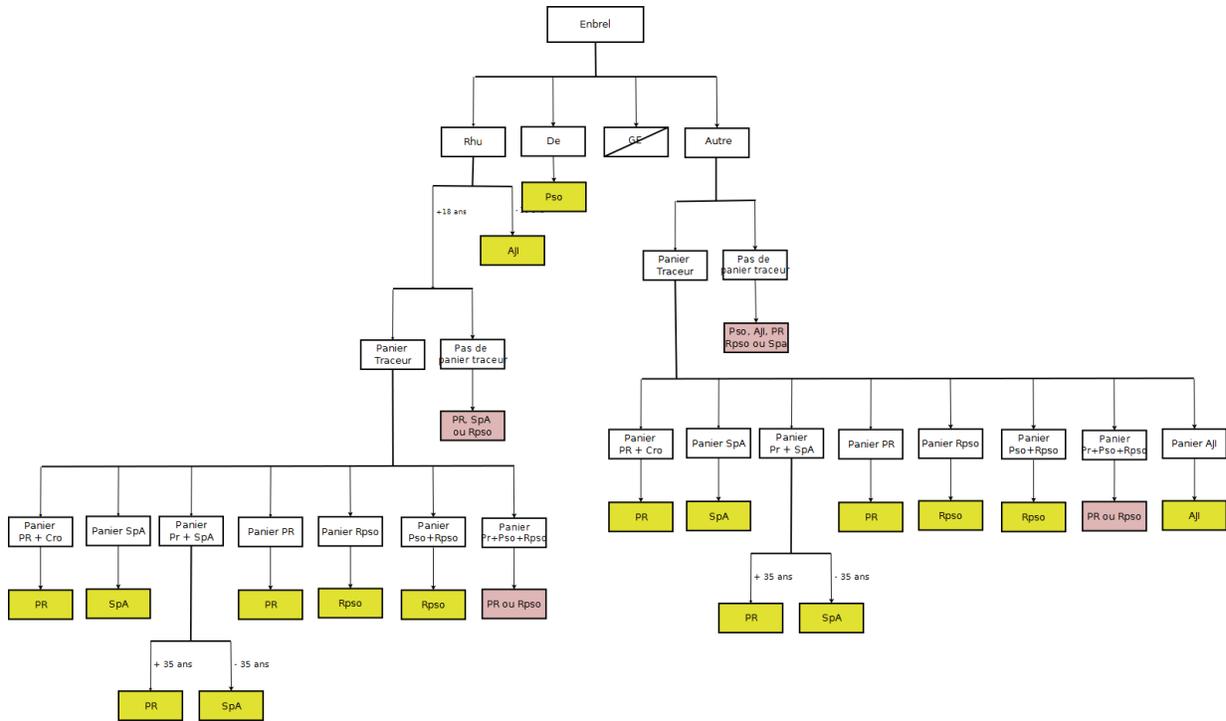
Les paniers traceurs sont l'ensemble des médicaments qui ont été prescrits au patient antérieurement. Ils peuvent devenir un critère de sélection très important dès lors qu'un médicament présent dans les prescriptions antérieures est spécifique à une maladie. Ainsi, si on y trouve un dermocorticoïde comme le Clarelux (qui est utilisé spécifiquement pour le psoriasis) dans le panier traceur d'un patient ayant reçu pour prescription de l'Humira nous pouvons directement lui attribuer la pathologie psoriasis. Pour élaborer ces paniers nous avons eu, grâce à IMS Health, accès à un Vidal en ligne. Nous avons donc accès aux prescriptions courantes pour les maladies que nous étudions. Nous avons classés les médicaments trouvés par classe thérapeutique selon la volonté d'IMS Health. La *figure 1* représente l'exemple du panier traceur du psoriasis.

	Dermocorticoïdes	Kératolytiques	Dérivés de la vitamine D	Tazarotène (rétinoïde)	Acitrétine (rétinoïde par voie générale)
PSO	<ul style="list-style-type: none"> dermocorticoïdes d'activité très forte Betamethasone (DIPROLENE) Propiolate de Clobetazol (CLARELUX CLOBETASOL CLOBEX DERMOVAL DERMOVAL) dermocorticoïdes d'activité forte NERISONE (++) DIPROSONE (++) LOCATOP EPITOPIC FLIXOVATE FLUTICASONE EFFICORT LOCOID BETESIL dermocorticoïdes d'activité modérée LOCAPRED TRIDESONIT 	DIPROSALIC (+) NERISALIC LOCALONE	DAIVOBET (+++) DAIVONEX XAMIOL SILKIS APSOR	ZORAC	SORIATANE

Figure 1 : Panier traceur du psoriasis

iii. Exemple de construction d'un arbre

Les arbres ont été réalisés par médicament, d'après les critères mentionnés ci-dessus. Nous avons choisi comme exemple l'arbre de l'Enbrel, prescrit pour plusieurs pathologies auto-immunes : la Polyarthrite Rhumatoïde (PR), l'Arthrite Juvénile Idiopathique (AJI), la Spondylarthrite Ankylosante (SpA), le Rhumatisme Psoriasique (Rpsa) et le Psoriasis (Pso).



Dans un premier temps on vérifie le prescripteur, ce qui restreint les pathologies possibles. Comme le médicament n'est pas prescrit pour des pathologies dans le domaine de la gastro-entérologie, nous ne nous intéressons pas à cette spécialisation. Si le médecin est un dermatologue, la pathologie peut être directement déduite : c'est un Pso. Si le médecin est un rhumatologue, nous nous appuyons sur l'âge du patient comme deuxième critère : s'il a moins de 18 ans, la pathologie désignée est l'AJI, sinon nous passons au troisième critère : les paniers traceurs.

Si le patient n'a pas de panier traceur, nous nous trouvons alors dans une situation indéterminée, et on ne peut affirmer s'il a PR, SpA ou RpsO. En revanche, la présence de paniers traceurs permet soit d'identifier la pathologie, soit de restreindre le nombre de pathologies possibles.

Pour finir, si nous ne connaissons pas la spécialisation du prescripteur nous ne pouvons pas partir sur le deuxième critère de l'âge pour déterminer la pathologie AJI, vu que le patient peut aussi avoir le Pso avant 18 ans. Dans ce cas, il faut passer directement au troisième critère, c'est-à-dire, analyser les paniers traceurs.

iv. Problèmes rencontrés

- Pour les arbres :

Le premier problème que nous avons rencontré a été la forme des arbres, et notamment trouver un logiciel adapté à leur mise en forme. En effet, nous avons tout d'abord envisagé de créer un unique arbre sur lequel figureraient tous les médicaments mais la taille et la complexité de celui-ci rendait impossible son formalisme sur ordinateur (nous ne trouvons pas de logiciel qui puisse le faire apparaître en entier). Ensuite, nous ne savons pas si IMS

Health voulait une étude statistique à travers ces arbres et nous ne savions pas si nous avions une marge d'erreur sur la détermination de la pathologie. IMS Health nous ayant informé que nous n'avions pas d'études statistiques, nous faisons face à des médicaments qui mènent toujours à une indétermination de la pathologie notamment parce-que les critères de l'âge ne jouent pas et parce-que les paniers traceurs sont communs (cf. ce qui suit).

- Pour les paniers traceurs :

Ceux-ci restent un bon moyen de sélection. Cependant lorsque nous avons recherché les prescriptions à partir du Vidal, il nous est apparu que beaucoup de médicaments restent communs à au moins 2 maladies. Par exemple, il n'existe pas de médicaments prescrits pour la polyarthrite rhumatoïde uniquement. Tous sont aussi prescrits pour au moins une autre maladie. On voit donc apparaître des paniers traceurs communs à deux ou trois maladies, ce qui peut éliminer certaines pathologies de départ mais n'aboutit pas à la reconnaissance d'une unique pathologie. De plus, comme on peut le constater dans l'exemple du panier traceur pour le psoriasis, certains médicaments (comme la crème Nérisone ou Locatop) peuvent être utilisés très couramment pour des blessures bénignes telles que les piqûres de moustique. Il faut donc préciser pour ces médicaments qu'ils doivent figurer à usage fréquent dans les paniers traceurs pour que ces derniers fassent réellement figure de critère de sélection. Il nous a aussi fallu beaucoup de temps pour déceler ces médicaments en étudiant tout leur cas de prescription sur le Vidal.

II. VALIDATION DES ARBRES PAR LES MEDECINS

1. LA PRISE DE RENDEZ-VOUS

i. Mise en œuvre de la phase de contact

Pour entamer la phase de contact avec des spécialistes nous avons constitué une liste qui regroupe tous les médecins de la région, spécialistes en rhumatologie, gastroentérologie et dermatologie. Dans cette liste apparaissent : nom du docteur, sa spécialité, son téléphone, son lieu de travail et si possible son adresse mail. Cette liste a servi de référence et permettait de rendre compte en temps réel des médecins déjà contactés et de se répartir les appels entre membres du projet.

Afin d'optimiser l'approche aux médecins et d'augmenter nos chances d'obtenir un rendez-vous nous avons préparé des fiches par spécialité qui nous guidaient lors des appels et nous permettaient d'anticiper les réponses des interlocuteurs. Aussi nous avons élaboré un planning récapitulatif des disponibilités de chacun de nous sur l'ensemble des semaines de la phase du projet, pour bien délimiter nos disponibilités et pouvoir rencontrer les médecins en dehors de nos créneaux de travail.

Dans la quasi-totalité des appels c'est à une secrétaire que nous avons eu affaire. Le principal objectif de l'appel est de pouvoir parler en direct au médecin pour être le plus convaincant possible. Mais comme nous nous y attendions, cela était bien souvent impossible. Les différentes options que peut nous donner une secrétaire sont : prendre notre nom,

numéro de téléphone et thématique du projet et demander au médecin de nous rappeler ou bien nous communiquer une adresse mail à laquelle nous pourrions rentrer en contact avec lui. Le problème rencontré est qu'autant par mail que par téléphone nous sommes très rarement recontactés. Nous sommes alors contraints de rappeler les semaines suivantes, souvent pour le même résultat. D'autre part nous n'avons presque jamais été recontactés pour une réponse négative, ou bien nous n'avons pas de réponse ou bien la réponse était positive. Comme nous avons affaire à une secrétaire et que le médecin était en général en consultation, il était difficile de rentrer directement en contact avec le médecin. Souvent la secrétaire nous disait directement que le médecin n'était pas intéressé sans lui demander, par souci de temps ou parce qu'elle n'avait pas bien saisi notre approche. Quand elle prenait notre numéro, il était rare que le médecin nous rappelle, nous devons donc recommencer le processus et la rappeler la semaine suivante en essayant de changer notre approche et en lui proposant d'autres alternatives. Il est arrivé de réussir à parler avec le médecin en personne et que celui-ci nous dise qu'il n'était pas intéressé ou bien qu'il n'était pas assez expert pour nous recevoir, et qu'il nous donne des numéros de confrères susceptibles d'être intéressés.

ii. Obtention de rendez-vous par spécialité

	Appels téléphoniques			Mails		
	Réalisés	Réponse négative	Recontactés	Envoyés	Pas de réponse	Réponse positive
Rhumatologues	15	13	2	6	6	0
Gastroentérologues	24	24	0	11	9	2
Dermatologues	35	34	1	7	6	0

Tableau 1 : Récapitulatif des contacts avec les médecins

Le nombre d'appels réalisés est estimé à une centaine (des médecins ont été relancés plus de cinq fois), et le nombre de mails envoyés est autour de la trentaine.

Nous nous sommes concentrés tout d'abord sur les appels consacrés aux rhumatologues car ils constituent l'ensemble plus complexe de notre projet, qui regroupe le plus de maladies ainsi que de médicaments. Nous avons décroché deux rendez-vous à un jour d'intervalle ce qui nous a empêché de faire un retour complet pour préparer le deuxième, mais les deux rendez-vous se sont révélés riches en information.

Dans un deuxième temps nous sommes rentrés en contact essentiellement avec des gastroentérologues car leurs arbres étaient à priori plus complexes que ceux des dermatologues. Cette fois-ci les mails se sont révélés beaucoup plus efficaces et nous avons obtenu deux rendez-vous. Sur le tableau de la figure on peut voir que le nombre de mails envoyés est pourtant peu élevé mais c'est parce que des médecins travaillent dans le même cabinet, ainsi certains mails ont servi à rentrer en contact avec près de 8 médecins (c'était

spécialement le cas dans les centres hospitaliers). Les deux rendez-vous décrochés se sont déroulés dans des centres hospitaliers.

Enfin, après avoir obtenu quatre rendez-vous avec rhumatologues et gastroentérologues, il nous manquait l'objectif fixé à 2 dermatologues. Le contact avec les dermatologues était plus difficile d'autant plus qu'une bonne partie d'entre eux étaient spécialisés dans l'esthétique et n'avaient pas forcément de compétences larges dans le domaine des maladies auto-immunes. Devant le manque de résultats nous nous sommes tournés vers le réseau de Centraliens et nous avons eu une réponse presque instantanée.

Quand la réponse des médecins était positive, ils nous proposaient un entretien assez rapidement (dans la semaine ou deux semaines plus tard). Une fois les rendez-vous fixés il a fallu préparer chacun de nos entretiens car nous avons fixé la durée maximale à trente minutes. Le plan de l'entretien a été établi de la manière suivante:

Première partie: Présentation très brève de notre projet, sans donner de détails. Le but est que le médecin nous explique sa démarche lors de la détection des maladies étudiées et de la prescription de traitements et qu'ils nous donnent ses modes de traitement sans être influencé par le travail que nous avons fait au préalable.

Deuxième partie: Explication détaillée de notre démarche, correction des paniers traceurs, des critères utilisés dans les arbres, questions pour améliorer les arbres et les relations entre spécialités.

Ce plan a été détaillé dans les fiches d'entretien (par spécialité) que nous avons constituées pour avoir une référence de questions caractéristiques des médicaments et spécificités des spécialités.

Nous étions deux à chaque entretien pour être le plus efficaces possible et pouvoir enchaîner les questions. Nous avons enregistré la totalité des entretiens pour pouvoir reprendre les informations car il était impossible de prendre des notes efficaces étant donnée la rapidité des réponses et les nombreux termes techniques employés.

2. LES INFORMATIONS IMPORTANTES RETENUES

i. Rhumatologie

Lorsque nous avons présenté les maladies étudiées aux rhumatologues ils nous ont tout de suite spécifié qu'ils ne traitaient quasiment jamais d'AJI. Ces patients sont orientés vers des pédiatres et sont pris en charge par des rhumatologues uniquement lors des complications (autres maladies rhumatologiques) à l'âge adulte.

Sans avoir présenté les médicaments étudiés, les médecins nous ont expliqué leurs méthodes de fonctionnement qui se sont révélées similaires. Les biothérapies ont de suite été citées par les médecins avant même qu'on ne les introduise : elles sont très utilisées. En 1^{ère} intention les médicaments mis en jeu sont le méthotrexate ou l'arava, la salazopyrine ou encore le plaquenil. Ce dernier est seulement utilisé si le médecin a un doute avec une pathologie lupique associée. Le salazopyrine et le plaquenil sont moins prescrits car ils sont plus anciens. En 2^{ème} intention le médecin donne des biothérapies comme les anti TNF (Embrel, Humira, Cimzia, Simponi,

Rapport PA N10 : Identification de pathologies à partir des médicaments délivrés aux patients

Remicade), Orenzia, RoActemra, Mabthera. Elles sont souvent associées au méthotrexate, mais ne le remplace pas.

Les rhumatologues ont tous les deux insisté sur le fait qu'il fallait différencier les spondylarthrites axiales et périphériques. La spondylarthrite ankylosante est par exemple une spondylarthrite axiale. Nous avons donc dû le prendre en compte dans nos arbres de décision. Elles se différencient ainsi :

Forme axiale : Cette forme touche principalement la colonne vertébrale et le bassin. D'abord le médecin prescrit des anti inflammatoires. Au bout de 3 qui ne marchent pas, on passe aux anti TNF en 2^{ème} intention. Mais pour prescrire les anti TNF il faut bien vérifier certains critères (syndrome inflammatoire biologique,...).

Forme périphérique: Le Méthotrexate, l'Arava, ou la Salazopyrine (moins utilisé). Si ça ne suffit pas on associe le méthotrexate à la biothérapie.

Le méthotrexate n'étant pas utilisé pour la forme axiale, il constitue l'élément clef du panier traceur pour différencier les deux formes de spondylarthrites dans nos arbres.

En mentionnant la spondylarthrite ankylosante, les médecins ont expliqué que le groupe des spondylarthrites était très vaste. Le Rhumatisme psoriasique en fait partie. C'est une forme périphérique, mais qui peut être liée aux formes axiales. Son nom provient du fait qu'il est souvent associé à un psoriasis cutané, mais on peut avoir un rhumatisme psoriasique sans jamais développer de psoriasis, et vice versa. On l'appelle psoriasis pour le distinguer des autres spondylarthrites car il a des caractères spécifiques. Les inflammations de l'œil (uvéïte) et des intestins (maladie de Crohn, rectocolite hémorragique) font aussi partis des spondylarthrites. Toutes ces pathologies ayant une génétique semblable, cela explique pourquoi des médicaments similaires sont utilisés et pourquoi elles sont difficilement discernables dans nos arbres de décisions. La polyarthrite est, elle, bien à part.

Ces rendez-vous ont aussi permis de mettre en évidence les médicaments présents dans le Vidal mais plus utilisés en pratiques comme les sels d'or. Nous avons aussi fait des erreurs. L'ensemble des modifications des paniers traceurs opérées à partir de ces rendez-vous est détaillé dans les comptes-rendus de rendez-vous en annexe 3. Voici un résumé sous forme de tableaux avec les notations ci-contre :

= « autant prescrit pour ... que pour ... »

> « Plus prescrit pour ... que pour ... »

< « moins prescrit pour ...que pour ... »

Médicaments	Dr Giraud-Morelet	Dr Berthier	Modifications
Salazopyrine	SpA>PR	SpA=PR	Indétermination, nécessite un avis supplémentaire. Les HAS l'indiquent pour Cro-RCH et PR uniquement. Nous l'utilisons comme indetermination PR-SpA dans le cas d'un Rhumatologue
Plaquenil	Lorsque tous les critères de la PR ne sont pas réunis	Jamais prescrit pour SpA	à mettre dans le panier PR si pas dans RPso non plus
Roactemra	Pas utilisé en SpA	PR>SpA	-Enlever Roactemra dans les paniers guidant à SpA -Mettre dans PR si pas dans RpsO
Arava- Leflunomide	Pas SpA PR mais moins qu'avant	RPso=SpPéri ph=PR	- Enlever Arava dans les paniers guidant à SpA

Rapport PA N10 : Identification de pathologies à partir des médicaments délivrés aux patients

Endoxan, Kineret, Mabthera		PR>SpA	Comment quantifier si cela caractérise un panier PR ?
Méthotrexate	Uniquement SpPériph RPso en est une) mais pas SpA		Le méthotrexate est un critère à rajouter uniquement en cas d'indétermination SpA-RPso mais ne permet pas de déduire une autre maladie,

Tableau 2 : Confrontation des informations pour le panier théorique SpA-PR

Pour le Panier PR nous avons eu des confirmations de l'utilisation exclusive des médicaments Plaquenil, Kineret et Mathera.

Le docteur Berthier avait avancé que les anti-inflammatoires non stéroïdiens n'étaient pas utilisables pour la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique, ce qui a plus tard été confirmé par les Gastro-entérologues.

ii. Gastro-Entérologie

Les deux spécialistes n'ont pas pu nous donner d'autres critères en plus des paniers traceurs pour déterminer Cro ou RCH. En effet, les signes pathologiques sont identiques pour les deux maladies. Seule une coloscopie permet de différencier les deux en constatant les organes touchés. Le schéma de prescription classique a été confirmé par les deux spécialistes à savoir : lorsqu'un patient malade arrive, on lui prescrit un des « 5 ASA » (Pentasa, Rowasa, Fivasa etc.) et des corticoïdes dès le début pour traitement en urgence, puis biothérapie pour un traitement en longueur, une rémission prolongée. Enfin prescription d'immunosuppresseurs selon le profil du malade. Les 5 ASA sont prescrits en per os ou par lavement, anti inflammatoires (stéroïdiens et non stéroïdien). Les lavements sont uniquement utilisés pour la RCH dont les atteintes sont basses. Ils peuvent donc constituer un panier traceur spécifique de la RCH. Enfin, les «5 ASA » sont plutôt prescrits pour les RCH désormais. La nouvelle génération de médecins a donc tendance à plus les prescrire pour les RCH cependant des médecins peuvent continuer à les prescrire pour la maladie de Crohn.

iii. Dermatologie

Les dermatologues nous ont fourni des données intéressantes pour modifier nos paniers traceurs notamment en nous donnant des prescriptions hors AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) ainsi que des noms de nouvelles molécules et de nouveaux médicaments qui vont sortir fin 2015/ début 2016. La difficulté des paniers traceurs dans la branche de la dermatologie résidait dans l'utilisation de crème et de médicaments qui sont utilisés pour de multiples pathologies liées aux dermatoses et pas seulement le psoriasis (Comme la nérisonne, la Locapred ou la diprosalic). Les deux entretiens avec les dermatologues ont permis de déterminer une prédominance de certaines crèmes : La Diprosone et la Nérisonne sont très utilisées pour le psoriasis et sont favorisées par les dermatologues car elles sont très bien remboursées. La Nérisonne est même plus utilisée que la Diprosone car a un effet moins allergisant. Enfin, le Daivobet est le médicament le plus prescrit dans le cas d'un psoriasis car il peut aussi bien traiter des psoriasis légers que des psoriasis lourds. Enfin nous avons eu des informations que les recherches bibliographiques ne pouvaient nous fournir. Le Protopic et le

Toctino qui ont seulement l'AMM pour des exémas sont aussi favorisés par les dermatologues dans le cas d'un psoriasis car ils ont moins d'effets secondaires (cf Annexe "Fiche Résumé Dr Eyraud"). Le Cosentyx va également faire son apparition prochainement en tant que médicament remboursé et prescrit dans le cas d'un Psoriasis ou d'une Polyarthrite rhumatoïde.

iv. Autre

Comme les arbres le présentent dans la partie suivante, ces médicaments sont souvent utilisés hors AMM car les causes et les limites des pathologies étudiées sont encore mal définies dans le milieu médical. Il est donc d'autant plus difficile de les discerner et prévoir l'utilisation des médicaments.

De plus, pour approfondir notre étude, il faudrait prendre en compte d'autres spécialités comme l'ophtalmologie par exemple. En effet les médicaments étudiés sont aussi utilisés dans le cas de l'uvéïte. L'oncologie serait aussi intéressante car les immunosuppresseurs sont largement utilisés dans ce domaine.

Enfin, il faut veiller à bien suivre dans le temps les AMM car certains médicaments non autorisés aujourd'hui pourront bientôt l'être. On peut par exemple citer le Simponi qui pourra peut-être être prescrit par des gastroentérologues à l'avenir.

III. PRESENTATION DES RESULTATS

1. LES PANIERS TRACEURS MIS A JOUR

- Dermatologie Uniquement :

	Dermocorticoïdes	Kératolytiques	Dérivés de la vitamine D	Tazarotène (rétinoïde)	Acitrétine (rétinoïde par voie générale)
PSO	<ul style="list-style-type: none"> • dermocorticoïdes d'activité très forte Betamethasone (DIPROLENE) Propiolate de Clobetazol (CLARELUX CLOBETASOL CLOBEX DERMOVAL DERMOVAL) • dermocorticoïdes d'activité forte NERISONE (++) DIPROSONE (++) LOCATOP EPITOPIC FLIXOVATE FLUTICASONE EFFICORT LOCOID BETESIL • dermocorticoïdes d'activité modérée LOCAPRED TRIDESONIT 	DIPROSALIC (+) NERISALIC LOCALONE	DAIVOBET (+++) DAIVONEX XAMIOL SILKIS APSOR	ZORAC	SORIATANE

- Gastro-entérologie Uniquement :

	Anti TNF	Anti-inflammatoires	Corticoïdes
Cro RCH	ENTYVIO	PENTASA FIVASA ROWASA	BETNESOL 5mg/100ml solution rectale en poche COLOFOAM Mousse rectale

Cro	Corticoïde (anti-inflammatoire stéroïdien)
	ENTOCORT RAFTON MIKICORT (anti-inflammatoire intestinal)
RCH	Anti-inflammatoires
	QUADRASA DIPENTUM

- Rhumatologie uniquement :

	Immunosuppresseur	Anti-inflammatoires	Corticoïdes	Antalgique
PR	KINERET MABTHERA	<ul style="list-style-type: none"> • Hydroxychloroquine sulfate PLAQUENIL • Léflunomide : ARAVA à une posologie 10- 20mg/jour (La posologie 20mg/jour étant réservé au Rpso on peut considérer Arava > PR si la posologie est < à 18mg/jour par exemple) 	BETNESOL 4mg/ml solution injectable	HUVANOF 3-6g/j en 3 à 4 prises (Différent de l'enfant : 50-100 mg/kg/j en 4 à 6 prises)

	Immunosuppresseur	Corticoïde	Antalgique
AJI	ILARIS 150mg poudre pour solution injectable	HEXATRIONE 2% injectable intra articulaire (nourrisson dès 1an)	HUVANOF 50-100mg/kG/j en 4 à 6 prises (Différent de l'adulte : 3-6g/j en 3 à 4 prises)

	Immunosuppresseur	Immuno-modulateur	Antalgique
PR AJI	ORENCIA ROACTEMRA	ENDOXAN à faible dose	HUVANOF en 4 prises Adulte (PR): 3-6g/j en 3 à 4 prises Enfant (AJI) : 50-100 mg/kg/j en 4 à 6 prises

	Anti-inflammatoire
PR Rpso	ARAVA à 20 mg/jour laisse une indétermination Rpso : 20 mg/jour PR : 10-20 mg/jour

Rapport PA N10 : Identification de pathologies à partir des médicaments délivrés aux patients

PR SpA RPso	Anti TNF	Anti-inflammatoire
	CIMZIA	APRANAX (naproxène) Suspension buvable 500mg comprimé pelliculé sécable 550mg comprimé 750mg

PR AJI SpA RPso	Anti-inflammatoire
	APRANAX (naproxène) Suspension buvable 250 mg comprimé pelliculé sécable 275mg

- En commun Dermatologie – Rhumatologie :

RPso Pso	Immunosuppresseur
	STELARA

PR AJI RPso Pso	Immunosuppresseur
	METHOTREXATE ou METOJECT

PR AJI SpA RPso Pso	Anti TNF
	ENBREL

- En commun Gastro-entérologie – Rhumatologie :

Cro RCH PR spA	Anti-inflammatoires	Anti-inflammatoires stéroïdiens
	SALAZOPYRINE (sulfasalazine) D'après HAS : PR + Cro + RCH D'après les rhumatologues : utilisé aussi pour SpA	CORTANCYL

RCH PR spa RPso	Anti-TNF
	SIMPONI

Cro RCH PR	Anti-inflammatoires	Immunosuppresseur	Anti-inflammatoires stéroïdiens
	BETNESOL 0,5mg effervescent	IMUREL (Azathioprine)	SOLUPRED (Prednisolone) en traitement long uniquement >10 jours

- En commun pour les trois spécialités :

PR SpA RPso Pso Cro RCH	Anti-TNF
	REMICADE

PR Pso Cro	Anti-TNF
	<p>SANDIMMUN (Ciclosporine)</p> <p>PR : dose initiale : 3mg/kg/j pdt 6 semaines dose Max : 5mg/kg/j Mais peu utilisé depuis 23/07/2014</p> <p>Pso : dose initiale : 2,5mg/kg/j dose max ; 5mg/kg/j</p> <p>Crohn : non démontré mais utilisé parfois</p>

2. LES ARBRES PAR MEDICAMENTS

Les arbres par médicaments sont présentés en annexe 3, à partir de la page 34 de ce rapport. Nous avons pris soin de représenter cet arbre de décision sous la forme d'un arbre de recherche informatique. En effet, cet arbre devra ensuite être codé par un informaticien, qui n'aura aucun recul sur la façon dont ces arbres ont été construits. De plus, un arbre de décision présenté tel quel est assez facile à coder dans la pratique (boucles récursive pour parcourir les paniers prescripteurs, et boucles If then pour déterminer les pathologies).

<u>Annexe 3 : Les arbres par médicament</u>	35
<u>Annexe 3.1 : Cinzia</u>	35
<u>Annexe 3.2 : Enbrel</u>	36
<u>Annexe 3.3 : Humira</u>	36
<u>Annexe 3.4 : Kineret</u>	36
<u>Annexe 3.5 : Orencia</u>	37
<u>Annexe 3.6 : Simponi</u>	37
<u>Annexe 3.7 : Stelara</u>	37

CONCLUSION

L'objectif de ce projet était de mettre en place des arbres de décision et d'affiner les paniers traceurs permettant de remonter à la pathologie d'un patient suivant le type de médicament délivré. A l'issue de la rédaction de ce projet, nous sommes convaincus de la complexité de ce schéma de raisonnement inverse et qu'il est difficile de mettre la médecine en équation. Certaines pathologies (comme le psoriasis) se sont avérées plus faciles à gérer que d'autres (comme les pathologies gastroentérologiques qui sont très proches au niveau du diagnostic et des médicaments délivrés). Cependant, à force d'affinement des données auprès des professionnels de santé on peut estimer que nous aboutissons à des arbres assez précis ainsi que des paniers traceurs correspondant aux schémas de prescriptions actualisés par l'interview des spécialistes. Travailler activement avec les commanditaires ainsi que les spécialistes médicaux nous a permis de travailler nos compétences en matière de communication et de présentation.

De l'avis général, nous avons consolidé nos connaissances dans le monde de la santé et appris à gérer le lien que nous pouvions créer avec le monde de l'ingénierie.

ANNEXES

Annexe 1 : GANTT.....	25
Annexe 2 : Comptes rendus des rendez-vous	25
Annexe 2.1 : Dr Berthier	26
Annexe 2.2 : Dr Giraud Morelet	28
Annexe 2.3 : Dr Billioud	30
Annexe 2.4 : Dr Benmakhlouf.....	32
Annexe 2.5 : Dr Eyraud.....	33
Annexe 2.6 : Professeur Julien	34
Annexe 3 : Les arbres par médicament	35
Annexe 3.1 : Cinzia.....	35
Annexe 3.2 : Enbrel.....	36
Annexe 3.3 : Humira	36
Annexe 3.4 : Kineret	36
Annexe 3.5 : Orencia	37
Annexe 3.6 : Simponi.....	37
Annexe 3.7 : Stelara.....	37

Annexe 1 : GANTT

	Octobre		Novembre				Décembre					Janvier				Février				Mars					Avril			
	23	30	4	11	18	25	2	9	16	23	30	6	13	20	27	3	10	17	24	3	10	17	24	31	7	14	21	
I - Définition du projet																												
I.1 : Présentation																												
I.2 : Formation		V				V					V				P			V										V
I.3 : Recherche de logiciel																												
I.4 : Critères et résumés																												
II - Réalisation des arbres																												
II.1 : Paniers traceurs																												
II.2 : Arbre global																												
II.3 : Arbres par médicaments		V				V					V				P			V										V
II.4 : Arbres par généraliste																												
III - Prise de contacts avec les médecins																												
III.1 : Recherche de contact																												
III.2 : Préparation du guide d'appel																												
III.3 : Préparation du guide d'entretien		V				V					V				P			V										V
III.4 : Prise de rendez-vous																												
III.5 : Rencontre professionnels																												
IV - Soutenances																												
IV.1 : Préparation RVP		V				V					V																	V
IV.2 : Préparation soutenance finale																												

Annexe 2 : Comptes rendus des rendez-vous

- Les rhumatologues

Annexe 2.1 : Dr Berthier

Fiche résumé entretien Dr Berthier

Nom: Dr Michel Berthier - Spécialité: Rhumatologie - Date de la rencontre : 11/02/2015

Pathologies propres à la rhumatologie :

- Spondylarthrite ankylosante
- Polyarthrite rhumatoïde
- Rhumatisme psoriasique
- (Arthrite juvénile idiopathique)

Médicaments étudiés :

SIMPONI CIMZIA ENBREL HUMIRA KINERET STELARA ORENCIA

Quels médicaments prescrivez-vous pour chacune des maladies ?

L'Arthrite juvénile idiopathique est peu rencontrée par les rhumatologues car ils interviennent uniquement à l'âge adulte. Une prise en charge plus jeune se fait grâce aux pédiatres.

Pour toutes ces maladies la démarche du médecin est la même. D'abord il faut valider le diagnostic, afin de mettre en place un traitement anti-inflammatoire puis un traitement de fond. Ce dernier permet d'arrêter l'inflammation afin d'éviter les conséquences structurales.

Il existe des traitements plus ou moins lourds

- les médicaments plus anciens comme le PLAQUENIL ou la SALAZOPYRINE
- Les médicaments actuels dont le plus connu est le METHOTREXATE, utilisé sous différentes formes.
- Les traitements plus lourds comme les biothérapies. Ce sont les traitements récents auxquels nous nous intéressons le plus.

Explication du projet, présentation de l'arbre de la spécialité du médecin et des paniers traceurs

Panier SpA-PR

- L'ACADIONE, le TROLOVOL et les Sels d'or sont quasiment abandonnés car ce sont de très vieux traitements.
- Le PLAQUENIL n'est jamais prescrit pour de la Spondylarthrite ankylosante
- La SALAZOPYRINE est effectivement prescrite pour les deux pathologies et ne permet pas la différenciation.
- Le ROACTEMRA, l'ENDOXAN, le KINERET et le MABTHERA sont plus prescrits pour PR que SpA.
- L'ARAVA et le LEFLUNOMIDE (générique) sont autant prescrits pour le Rhumatisme psoriasique que pour les atteintes périphériques de la Spondylarthrite, ou Polyarthrite rhumatoïde.

Panier PR

- Le ROACTEMRA n'a été validé que pour PR et pas pour le psoriasis. Sa validation a aussi échoué pour le traitement de la spondylarthrite ankylosante. Le MABTHERA et l'ORENCIA sont aussi spécifiques au traitement de PR.
- Le QUINERET n'a pas pu être développé pour le psoriasis et la spondylarthrite ankylosante. Il reste très peu utilisé.

PR - maladie de Crohn

- Les anti-inflammatoires sont utilisés pour la Polyarthrite rhumatoïde mais peu en gastroentérologie (Crohn).
- L'ORENCIA n'est pas un anti-inflammatoire, et n'est pas utilisé dans maladie de Crohn

Comment gérer les médicaments à usage fréquent ?

La cortisone est de moins en moins utilisée car il existe désormais d'autres traitements plus efficaces. Il peut être prescrit en début de maladie, en cas de complications (arrêt de traitement de fond à cause d'un problème) ou pour des cas particuliers (personnes âgées par exemple)

La cortisone n'est pas utilisée pour spondylarthrite, peu pour le rhumatisme psoriasique mais très souvent pour la polyarthrite. Elle est aussi massivement utilisée pour les maladies digestives.

Le METHOTREXATE est commun à la fois aux 3 pathologies articulaires, à la maladie de Crohn et au psoriasis cutané. Cependant, ce n'est pas un traitement de fond de référence pour spondylarthrite ankylosante **axiale** Lorsqu'il est prescrit sous anti inflammatoire non cortisonique ou sous biothérapie anti-TNF, cela implique une spondylarthrite ankylosante axiale.

Avez-vous un certain recul vis-à-vis des autres maladies étudiées ?

Les relations entre rhumatologie et autres spécialités :

Le Groupe des « spondilo-arthrites », dont la Spondylarthrite ankylosante fait partie, rassemble plusieurs maladies. En effet le rhumatisme psoriasique est presque un sous-groupe des spondylarthrites avec les inflammations de l'œil (uvéïte) et des intestins (maladie de Crohn, rectocolite hémorragique). Toutes ces maladies ont donc une génétique semblable et sont donc difficilement discernables dans nos arbres de décisions. La polyarthrite est à part.

Parfois des patients sont atteints de maladies à différents endroits : le diagnostic en rhumatologie est alors plus facile à faire. Par exemple si une uvéïte ou une maladie de Crohn se déclare, on surveillera la prédisposition du patient à la spondylarthrite.

La gestion des prescriptions des différentes spécialités :

Rapport PA N10 : Identification de pathologies à partir des médicaments délivrés aux patients

- Dans les traitements de fond : les immunosuppresseurs (ARAVA et METHOTREXATE) sont utilisés dans toutes les maladies articulaires inflammatoires, par le gastroentérologues, et pour le psoriasis.
- SIMPONI, CIMZIA, HUMIRA, REMICADE (hôpital), sont des anti-TNF validés dans les 3 maladies articulaires mais aussi dans maladies digestives et cutanées. ENBREL ne marche pas dans le tube digestif.
- L'HORENCIA, le MABTHERA et le ROACTEMRA ont pour cible les globules blancs, et ne sont pas efficaces pour la spondylarthrite.
- Le KINERET cible les interleukines 1 et STELARA les interleukines 23

Nos critères sur l'âge vous semblent-ils pertinents ?

Les maladies auto-immunes apparaissent chez des gens jeunes. La Spondylarthrite apparaît vers 27 ans chez les hommes et est généralement diagnostiqué 7 ans après. La Spondylarthrite tardive est beaucoup plus rare. La Polyarthrite se déclare vers la trentaine, la quarantaine ou vers la ménopause pour les femmes. Il peut être pertinent de faire un clivage vers 35 ans comme critère pour séparer spondylarthrite de la polyarthrite. Il y aurait moins de gens exclus de la pathologie spondylarthrite (faut négatif spondylarthrite) que de gens mal placés dans le cas de l'arthrite (faut positif arthrite).

Discussion sur arbres et facteurs de décisions

- On pourrait utiliser les ratios de femmes/hommes touchés par les pathologies. Par exemple il y a autant d'hommes que de femmes concernées par la spondylarthrite et le rhumatisme psoriasique, alors que 2/3 des patients atteints de polyarthrite sont féminins.
- Il est difficile de lever l'indétermination lié aux autres prescripteurs. Par exemple les internistes prennent en charge de nombreuses maladies variées. Cependant normalement le prescripteur hospitalier est identifié avec notamment un numéro SIRET
- Il faudrait étendre l'étude à d'autres spécialités comme l'ophtalmologie pour l'Uvéite.

Se renseigner

Recommandations HAS : Haute Autorité de Santé

Recommandations SFR : Société Française de Rhumatologie –

Les informations qui y sont données sont en lien avec les pratiques des médecins et peuvent donc nous aider à faire des arbres cohérents avec les prescriptions réelles et non seulement idéalisées à partir du Vidal.

Annexe 2.2 : Dr Giraud Morelet

Fiche résumé entretien Dr Giraud Morelet

Nom: Dr Giraud Morelet- Spécialité: Rhumatologie - Date de la rencontre : 10/02/2015

Quels médicaments prescrivez-vous pour chacune des maladies ?

- Arthrite juvénile idiopathique : Elle n'en voit que très peu. Elle en voit plus chez les adultes, mais ce sont des maladies très parallèles chez les enfants ou chez les adultes.
- Polyarthrite rhumatoïde : 1^{ère} intention : méthotrexate ou arava, salazopyrine (moins utilisés) ou encore plaquenil mais seulement si on a un doute avec une pathologie lupique associée, 2^{ème} intention : biothérapie (anti TNF (Embrel, Humira, Cimzia, Simponi, Remicade), Orencia, RoActemra, Mabthera). Biothérapie souvent associée au méthotrexate, ne le remplace pas.
- Arthrite juvénile idiopathique : Elle n'en voit que très peu, mais ce sont des maladies très parallèles chez les enfants ou chez les adultes.

Mêmes anti-TNF que pour la polyarthrite rhumatoïde mais en doses moindres, RoActemra. Mais ça arrive, surtout dans les protocoles hospitaliers, d'utiliser des traitements hors AMM. Ca ne se produit pas beaucoup en libéral car ils sont très surveillés, même si ils ne respectent simplement pas les doses recommandées ils ont des problèmes. Contournent parfois les choses. Beaucoup de molécules sont en cours, elle ne les utilise pas car ils ne sont donc pour la plupart pas remboursés par la sécu en libéral, mais elles sont utilisées dans les milieux hospitaliers.

- Spondylarthrite : plusieurs formes
 - Forme axiale : 1^{ère} intention : anti-inflammatoires. Au bout de 3 qui ne marchent pas, on passe aux anti TNF (les mêmes que ci-dessus) en 2^{ème} intention. Mais pour prescrire les anti-TNF il faut bien vérifier certains critères (syndrome inflammatoire biologique,...)
 - Forme périphérique : Méthotrexate (pas efficace pour forme axiale) ou Arava, Salazopyrine (moins utilisés), si ça ne suffit pas on associe le méthotrexate à la biothérapie.
- Rhumatisme psoriasique : ça fait partie des spondylarthropathies, c'est une forme périphérique, mais qui peut être associée aux formes axiales. Pourquoi ce nom ? Car c'est souvent associé à un psoriasis cutané, mais on peut avoir un rhumatisme psoriasique sans jamais développer de psoriasis, et vice versa. On l'appelle psoriasis pour le distinguer des autres spondylarthrites car il a des caractères spécifiques. Mais prise en charge similaire. 1^{ère} intention : Méthotrexate, si ça ne suffit pas biothérapie (anti TNF seulement) en 2^{ème} intention. Mais un diagnostic certain n'est pas évident pour cette maladie car elle peut ressembler à une spondylarthrite ou à un rhumatisme.

Il y a beaucoup de critères qui vont lui faire choisir tel ou tel traitement (exemple : si femme qui a un désir de grossesse, elle se verra prescrire les quelques médicaments qui sont tolérés pendant la grossesse).

Elle nous a parlé des traitements de fond, mais ne nous a pas parlé de la cortisone, qui est un peu prescrite en 1^{ère} intention, mais qui ne se donne plus à haute dose.

Liste de tous les médicaments sur lesquels on travaille. Elle n'utilise pas du tout Stelara. Explication du projet et présentation de l'arbre de la spécialité du médecin et des paniers prescripteurs.

Panier SpA-PR : Certains médicaments ne sont plus utilisés (Acadione, Trolovol, sels d'or,...) La Salazopyrine plus utilisée dans SpA que pour PR. Elle le prescrirait plutôt pour les femmes qui veulent avoir un enfant. Le Plaquenil est utilisé quand on n'a pas tous les critères de la

polyarthrite, avant de donner quelque chose de plus fort. Le Méthotrexate est le médicament le plus utilisé en 1^{ère} intention par tout le monde pour la polyarthrite. Pour les spondylarthrites, ceux qui sont sous Méthotrexate sont ceux qui ont une spondylarthrite périphérique (pas axiale). L'Arava est moins utilisé qu'avant pour les polyarthrites, et pas utilisé pour les spondylarthrites. Mais pas très fréquent, plutôt utilisé avant de passer à la biothérapie si le Méthotrexate n'est pas efficace ou est mal supporté. Le Méthotrexate existe sous deux formes : en per os et sous cutané. Les médecins en général ont l'impression que sous cutané, le médicament est plus efficace plus rapidement, mais les deux formes sont également utilisées et avec les mêmes quantités. Le RoActemra, n'est pas utilisé dans les SpA. L'Endoxan est peu utilisé. Kineret plutôt utilisé chez les enfants mais plus pour les adultes, car le médicament n'est pas très efficace. Mabthera utilisé que pour les polyarthrites. SpA : il y a aussi les anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Comment gérer les médicaments à usage fréquent ?

Prescrivent surtout Cortancyl et Solupred pour les rhumatismes, mais jamais de grosses doses.

Un critère que nous n'avons pas pris en compte peut être l'infiltration (à la place d'un traitement de fond).

Avez-vous un certain recul vis-à-vis des autres maladies étudiées ?

Oui car elle a un certain nombre de patients qui combinent Spa et maladie de Crohn, combinaison assez fréquente. Panier prescripteur : on évite tous les anti-inflammatoires non stéroïdiens avec la maladie de Crohn.

Nos critères sur l'âge vous semblent-ils pertinents ?

Portrait robot d'un patient atteint de SpA : homme jeune
Portrait robot d'un patient atteint de la polyarthrite : femme autour de la ménopause
Mais dans la « vraie vie » ça n'est pas aussi schématique.

On aura toujours des indéterminations car ce sont des maladies difficiles à diagnostiquer, qui évoluent, ...

- Les gastro-entérologues

Annexe 2.3 : Dr Billioud

Fiche résumé entretien Dr Billioud

Nom: Dr Samir Benmakhlouf - Spécialité: Gastro Entérologue - Date de la rencontre : 03/03/2015

Pathologies propres à la gastro entérologie :

- Rectocolite hémorragique (RCH)
- Maladie de Crohn (Cro)

Médicaments étudiés : HUMIRA, SIMPONI

Rapport PA N10 : Identification de pathologies à partir des médicaments délivrés aux patients

Après une présentation suffisamment brève de notre étude (pour ne pas biaiser le point de vue du docteur) le docteur nous a d'abord présenté les médicaments qu'elle avait l'habitude de prescrire **pour les 2 pathologies**. Dans l'ordre (suivant la gravité thérapeutique) :

- Les « 5 ASA » : pentasa, rowasa, fivasa, quadrasa,
- Les corticoïdes
- Les immuno-suppresseurs : imurel,
- Anti TNF : Humira, Remicade. **Arrivée de nouvelles molécules qui commencent à être prescrite: Védolizumab, Simponi** (prescrits que dans la RCH).

Commentaires réalisés sur les paniers traceurs

Pour le panier prescripteur Cro-RCH-PR :

- Nous avons noté Umirel au lieu d'Imurel (nous avons confondu avec Humirel !)
- Tous les corticoïdes (Betamathasone, Betnesol, cortancyl etc.) sont validés. Le docteur note qu'ils peuvent être prescrit en lavement, suppo, injection etc. Sauf Celestene qui n'est pas utilisé et qu'il faut retirer.
- Il manque le méthotrexate aussi qui est trop utilisé.

Pour Cro-RCH :

- **Tous les « ASA » sont plutôt prescrits pour les RCH désormais. La nouvelle génération de médecins à donc tendance à plus les prescrire pour les RCH.** Cependant des médecins peuvent continuer à les prescrire pour la maladie de Crohn.

Pour RCH-PR-Spa : pas de remarques particulières, le panier traceur est bon.

Pour PR-Cro :

- Les anti-inflammatoires sont à retirer de nos paniers traceurs car ils sont interdits dans le cas d'une maladie de Crohn.

Pour Cro : Tout est bon

Pour RCH-Cro-PR-Pso :

- Nous avons oublié l'Humira.
- Dipentum n'a pas l'air d'être très connu par le Docteur.

Commentaires réalisés sur les arbres :

Docteur Billioud a bien compris notre objectif mais n'a pas su nous donner de critères supplémentaires (comme l'âge ou le sexe) pour différencier Cro et RCH dans le cas où les

paniers traceurs antécédents sont communs. Cependant elle a donné quelques pistes : la RCH débute souvent après un arrêt du tabac (cependant cet indice semble inutilisable pour nous). Dans un deuxième temps nous avons montré les arbres par médicaments. Les arbres sont validés par le Docteur.

En conclusion il y avait quelques oublis dans nos paniers traceurs et une erreur notable sur les anti-inflammatoires qui ne sont contre-indiqués dans la maladie de Crohn. Il n'y avait pas d'erreurs notables dans nos arbres. Cependant le médecin n'était pas en mesure de nous donner des critères supplémentaires pour lever des indéterminations même si la piste de la prescription des « 5 ASA » uniquement pour la RCH par la jeune génération de médecin semble intéressante à exploiter. Etant donné que IMS Health a accès à l'âge du prescripteur les 5 ASA peut être un critère pour détecter une RCH.

Annexe 2.4 : Dr Benmakhlouf

Fiche résumé entretien Dr Benmakhlouf

Nom: Dr Samir Benmakhlouf – Spécialité : Gastro-entérologue - Date de la rencontre : 23/03/2015

Présentation des arbres :

Simponi prescrit en pharmacie : ne pas passer à RCH car il est tout nouveau pour ce domaine. Il n'a que l'AMM pour RCH mais sera probablement utilisé pour CR. Lorsqu'un patient malade arrive, il lui prescrit : 5 ASA et corticoïdes dès le début pour traitement en urgence, puis biothérapie pour un traitement en longueur, une rémission prolongée.

Présentation des paniers traceurs :

Humira et Rémicade : pour les 2 maladies ; Entocorte que pour CR

5 ASA en per os ou par lavement, anti inflammatoires (stéroïdiens et non stéroïdien), immunosuppresseurs, corticoïdes, biothérapies.

Traitement progressif : 5 ASA avec corticoïdes, puis biothérapies ; immunosuppresseurs selon le profil du malade.

A l'hôpital, les médecins mettent leur tampons sur les ordonnances donc on peut remonter à leur spécialité.

Peut-on utiliser l'âge ou le sexe comme critère de choix ?

Pics de fréquence chez l'adulte jeune mais on ne peut pas faire des généralités. Dans ¼ des cas, les gens qui ont une maladie du foie peuvent être associés à une MICI. (MICI = Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin = CR +RCH)

Souvent les atteintes RCH sont basses donc traitées par lavements. Donc uniquement des lavements (pas de comprimés) peuvent être associés plutôt à RCH mais on ne peut pas être catégorique.

- Les dermatologues

Annexe 2.5 : Dr Eyraud

Fiche résumé entretien Dr Eyraud

Nom : Delphine Eyraud- Spécialité : dermatologue -Date de la rencontre : 31/03/2015

Pathologies étudiées :

-Psoriasis (Pso)

Médicaments étudiés: HUMIRA SIMPONI STELARA

Commentaires sur les paniers traceurs :

Il peut y avoir des associations entre maladies de Cro et le Pso, comme l'Humira (Nous avons omis le panier traceur commun Cro-Pso). Les médicaments qui ne sont pas utilisés spécifiquement comme le Célestène et la Nérisonne doivent apparaître même si ils ont beaucoup d'autres utilisations. Cependant on peut noter que :

- Le célestène n'est utilisé que chez l'adulte et même chez l'enfant il n'est pas tellement prescrit pour le Psoriasis.
- Le Cortancyl est beaucoup utilisé ainsi que le Dectancyl (ce médicament n'est utilisé que pour les rhumatismes et les pathologies en gastro entérologies mais Docteur Eyraud s'est permis de nous donner son point de vue ayant eu des formations dans ces branches). Le Daivobet reste le plus utilisé.
- Betnesyl est propre au Psoriasis mais est très peu prescrit car il n'est pas remboursé.
- Nerisalic très peu utilisée.
- Zorac peu utilisé également

Conseils :

Il faudrait refaire les paniers traceurs avec le nom du principe actif car depuis janvier 2015 les médecins et surtout les dermatologues sont censés prescrire par le nom du principe actif et non le nom des médicaments.

Pour les crèmes qui sont utilisées pour tout types de maladie (comme la Nérisonne ou la Locatop) : classiquement c'est la Diprosone et la Nérisonne mais certains dermatos sont très locoïdes. C'est une question de génération et de formation. Ces crème s'utilisent sur 15 jours une fois par jour environ.

Quand on a le doute sur une allergie a la disprosone on utilise la Nérisonne.

Les habitudes de prescription :

Après avoir demandé au médecin ses habitudes de prescriptions, Dr Eyraud nous a confié que certaines prescription étaient hors AMM (Autorisation de Mise sur le marché) ainsi que des nouvelles molécules :

Rapport PA N10 : Identification de pathologies à partir des médicaments délivrés aux patients

- Protopic (Dérivé du tacrolimus qui est un immunosuppresseur local) est utilisé pour l'exéma du visage est utilisé pour le Pso
- Le toctino (dérivé l'alitrétinoïne du qui est un rétonoïde) a l'AMM pour l'exéma des mains mais est utilisé pour le Psoriasis. Il est assez facile à manier et présente peu d'effets secondaires.

Ces dernières indications sont un point important pour remplir os paniers traceurs dans le cas du psoriasis car seul un professionnel de la santé peut nous les délivrer. En effet, le Vidal ne peut nous fournir les indications hors AMM. Nous allons donc rajouter ces prescriptions à nos paniers traceurs. Les commentaires sur l'utilisation prononcée de la Diprosone et la Nérisonne rejoigne les commentaires du Professeur Julien Denis (spécialisé en dermatologie facial cf « Fiche Résumé Du Professeur Julien).

Annexe 2.6 : Professeur Julien

Fiche Résumé Professeur Julien

Nom : Professeur Denis Julien- Spécialité : Dermatologie facile- date de la rencontre : 01/04/2015

Pathologies étudiées :

-Psoriasis (Pso)

Médicaments étudiés: HUMIRA SIMPONI STELARA

Commentaires sur les paniers :

- Le daivobet est le plus utilisé (rejoint les commentaire du Dr Eyraud). Il est dans les recommandations médicales pour les psoriasis légers. Il ne sera jamais prescrit dans d'autres cas que le psoriasis.
- L'acitrétine est aussi spécifique au Psoriasis.
- Tous les autres médicaments du panier sont très utilisés dans beaucoup d'autres pathologies et d'autres dermatoses.
- Diprosone et Nérisonne sont peu chers donc assez utilisés.
- Le célestène est presque contre-indiqué pour les dermatoses. Il n'y a pas de corticothérapie orale pour le Psoriasis.

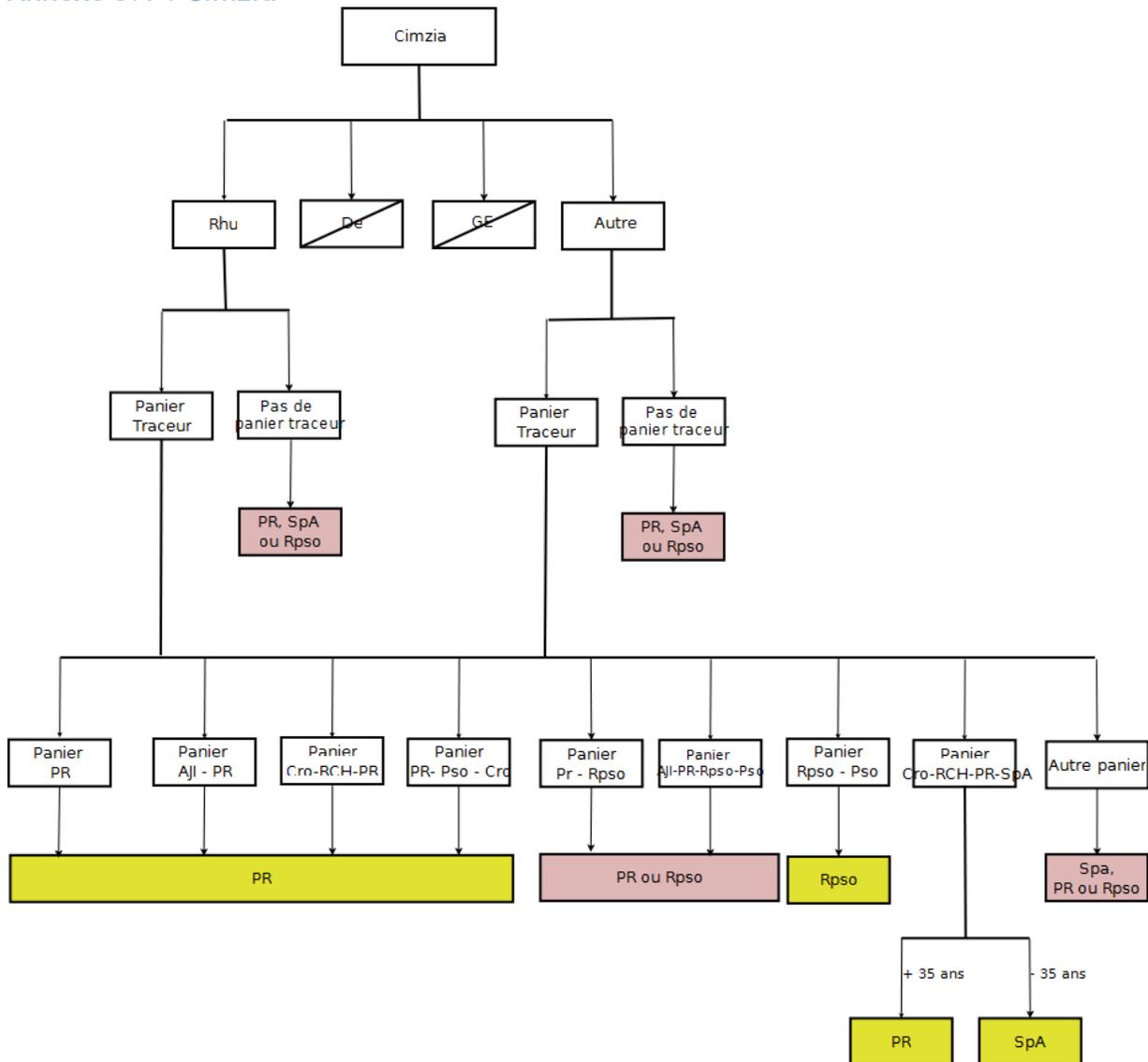
Nouveau médicament :

Cosentyx, anit M 17 de novarta (utilisé pour le PR et Pso) qui a une AMM payante.

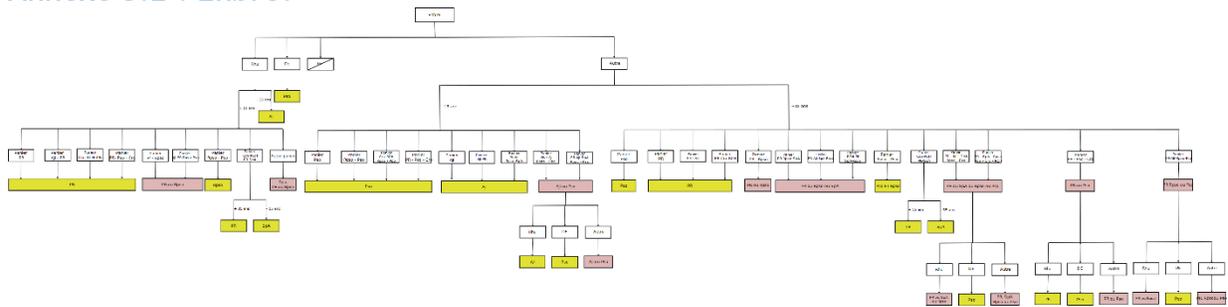
Les paniers ayant déjà été remaniés par Dr Eyraud, le professeur avait peu de rajout. Nous allons donc supprimer la corticothérapie orale pour le psoriasis puisque qu'il n'est utilisé que dans une infime partie des cas (risque d'effets secondaires très importants). Il faut mettre en avant le Daivobet ainsi que la diprosone et la Nérisonne dont l'usage ressort souvent de ces deux entretiens avec les dermatologues (cf « Fiche résumé Dr. Eyraud »)

Annexe 3 : Les arbres par médicament

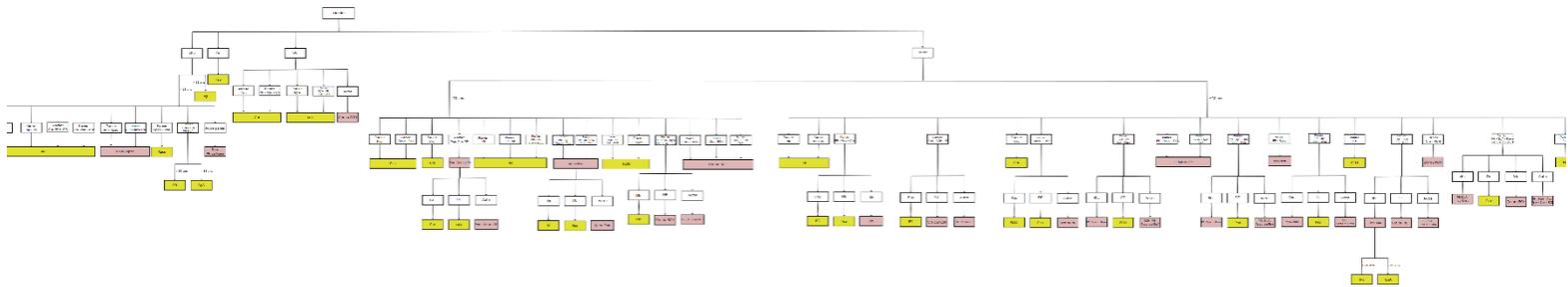
Annexe 3.1 : Cimzia



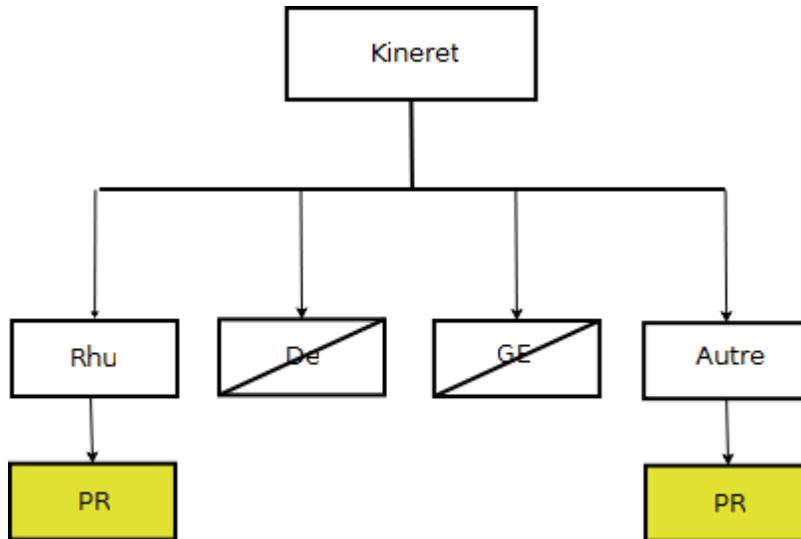
Annexe 3.2 : Enbrel



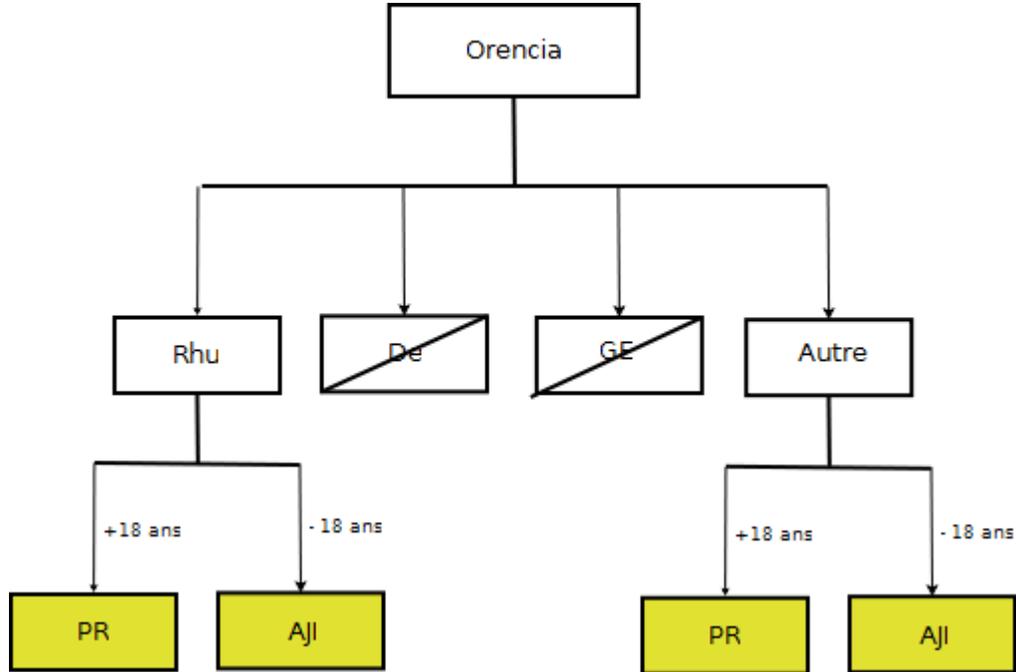
Annexe 3.3 : Humira



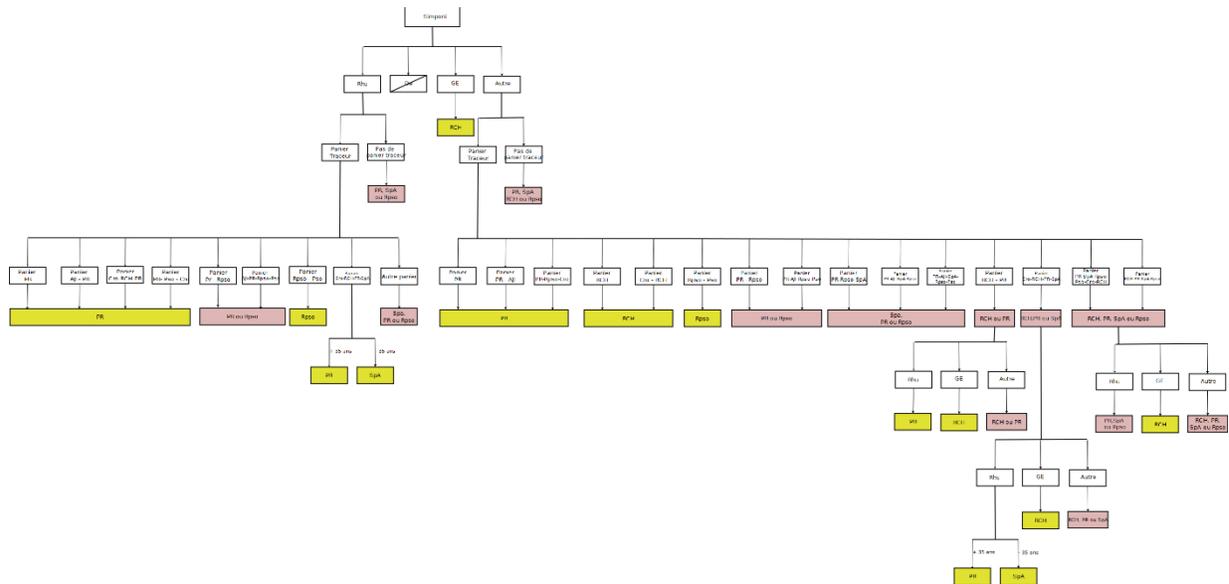
Annexe 3.4 : Kineret



Annexe 3.5 : Orenzia



Annexe 3.6 : Simponi



Annexe 3.7 : Stelara

Rapport PA N10 : Identification de pathologies à partir des médicaments délivrés aux patients

