



# **Développement d'une intervention offerte en pharmacie communautaire visant à favoriser l'adhésion à l'hormonothérapie adjuvante chez des femmes ayant eu un cancer du sein non-métastatique**

**Mémoire**

**Mauranne Labonté**

**Maîtrise en sciences pharmaceutiques - avec mémoire**  
Maître ès sciences (M. Sc.)

Québec, Canada

© Mauranne Labonté, 2018

**Développement d'une intervention offerte en pharmacie  
communautaire visant à favoriser l'adhésion à  
l'hormonothérapie adjuvante chez des femmes ayant eu  
un cancer du sein non-métastatique**

**Mémoire**

**Mauranne Labonté**

Sous la direction de :

Sophie Lauzier, directrice de recherche  
Laurence Guillaumie, codirectrice de recherche

## Résumé

L'hormonothérapie adjuvante (HA) est prescrite aux femmes ayant un cancer du sein hormonosensible afin de réduire les risques de récurrence et de décès. Cependant, l'adhésion à l'HA est sous-optimale pour de nombreuses femmes. À ce jour, peu d'interventions visant à améliorer l'adhésion à l'HA ont été évaluées et aucune n'a montré de bénéfices. De plus, aucune n'a été offerte en pharmacie communautaire. Cette étude décrit le développement d'une intervention visant à améliorer l'adhésion à l'HA et à être offerte en pharmacie communautaire. L'approche en six étapes de l'*Intervention Mapping* (IM) a guidé le développement de l'intervention : 1) l'analyse des besoins; 2) la formulation d'objectifs; 3) la sélection des méthodes et stratégies d'intervention; 4) la planification de la séquence et du contenu; 5) de l'implantation; et 6) de l'évaluation de l'intervention. Un comité consultatif composé de chercheurs, de cliniciens et de femmes ayant reçu une prescription d'HA a été consulté à des moments clés. Les besoins des femmes ont été identifiés à partir de la littérature et d'une étude qualitative (Étape 1). L'objectif de l'intervention est que chaque femme ayant une nouvelle prescription d'HA soit adhérente à son traitement. Précisément, il est attendu que la femme : acquiert des connaissances sur la maladie et l'HA; prenne une décision éclairée quant à l'initiation et la persistance avec l'HA; respecte les modalités d'administration; et compose avec les effets indésirables (Étape 2). Les principes de l'entretien motivationnel guident la consultation du pharmacien (Étape 3). L'intervention est brève et adaptée aux visites touchant l'initiation de l'HA et son suivi. Des outils standardisés soutiennent les consultations (Étape 4). Un plan d'implantation a été établi et une formation en ligne a été conçue pour soutenir le pharmacien (Étape 5). Un essai contrôlé et randomisé par grappes sera planifié pour évaluer l'intervention (Étape 6). Le développement collaboratif et structuré de l'intervention augmente son potentiel d'être implantée, efficace et adaptable à d'autres traitements oraux en oncologie.

## Abstract

Adjuvant endocrine therapy (AET) is prescribed for 5 or 10 years to women with non-metastatic breast cancer to reduce recurrence and mortality risks. However, AET adherence is suboptimal for many women. The few AET adherence-enhancing interventions evaluated to date have provided inconclusive results. None was offered in the community pharmacy setting. Our objective is to describe the development of a community pharmacy intervention to enhance AET adherence. The development of the intervention was guided by the six-step approach of *Intervention Mapping*: development of a logic model (Step 1); formulation of objectives (Step 2); selection of intervention methods and practical applications (Step 3); development of the intervention (Step 4); planning of its implementation (Step 5); and its evaluation (Step 6). Researchers, pharmacists and women prescribed AET took part in a planning group that was consulted at key moments. The logic model was developed based on women's needs identified through a literature review and a qualitative study (Step 1). The behavioral outcome of the intervention is that each woman with a new AET prescription is adherent to the treatment. She is expected to: acquire knowledge about AET; make an informed decision about AET initiation and persistence; respect administration modalities and cope with side effects (Step 2). Motivational interviewing principles guide the pharmacists' counseling (Step 3). The intervention is brief and tailored to initiation and follow-up visits. Standardized intervention tools are available as support for pharmacists during consultations (Step 4). An implementation plan was established and a web-based training was designed to train the pharmacists (Step 5). A cluster-randomized controlled trial will be designed to evaluate the intervention (Step 6). The systematic approach used for the development of the intervention may increase its potential for being implementable, effective and adaptable to other oral anticancer medications.

## Table des matières

Résumé .....	iii
Abstract.....	iv
Table des matières .....	v
Liste des tableaux .....	vii
Liste des figures.....	viii
Liste des abréviations .....	ix
Remerciements .....	x
Avant-propos .....	xi
Introduction .....	1
Chapitre 1 : État des connaissances.....	3
1.1 Hormonothérapie adjuvante et cancer du sein.....	3
1.1.1 Cancer du sein .....	3
1.1.2 Cancer du sein hormonosensible .....	3
1.1.2 Bénéfices de l'hormonothérapie adjuvante .....	4
1.1.3 Effets indésirables de l'hormonothérapie adjuvante .....	5
1.2 Non-adhésion à l'hormonothérapie adjuvante et ses conséquences.....	6
1.3 Facteurs influençant l'adhésion à l'hormonothérapie adjuvante.....	7
1.3.1 Facteurs sociaux et économiques .....	7
1.3.2 Facteurs liés à la condition de santé de la femme.....	8
1.3.3 Facteurs liés à la femme .....	8
1.3.4 Facteurs liés au traitement de la femme .....	9
1.3.5 Facteurs liés à l'équipe soignante et au système de santé .....	9
1.4 Interventions visant à favoriser l'adhésion à l'hormonothérapie adjuvante.....	9
1.4.1 Limites du développement et de l'évaluation des interventions visant à favoriser l'adhésion à l'HA.....	13
1.5 Rôle potentiel du pharmacien communautaire pour favoriser l'adhésion à l'HA .....	15
1.7 Objectif.....	17
1.8 Pertinence de l'étude .....	18
Chapitre 2 : Méthodologie.....	19
2.1 Étape préliminaire : Mise en place d'un comité consultatif.....	19
2.2 Étape 1 : Modèle logique du problème.....	21
2.3 Étape 2 : Identification des objectifs de l'intervention.....	22
2.4 Étape 3 : Sélection des méthodes théoriques et des applications pratiques.....	22
2.5 Étape 4 : Développement de l'intervention .....	23
2.5.1 Évaluation des composantes de l'intervention dans la perspective des pharmaciens communautaires.....	24
2.5.2 Participants .....	24
2.5.3 Collecte de données .....	25
2.5.4 Analyse .....	25
2.5.5 Considérations éthiques.....	25
2.5.6 Évaluation des composantes de l'intervention dans la perspective des femmes ayant reçu une prescription d'HA.....	26
2.6 Étape 5 : Développement d'un plan d'implantation.....	26
2.7 Étape 6 : Développement d'un plan d'évaluation .....	27
Chapitre 3 : Article de recherche.....	28

Résumé .....	29
Development of a Community Pharmacy Intervention to Enhance Adherence to Adjuvant Endocrine Therapy among Women with Non-Metastatic Breast Cancer: A Step-by-Step Demonstration of the Intervention Mapping Approach.....	30
Abstract.....	32
Introduction .....	33
Methods .....	34
Results .....	38
Discussion.....	70
Conclusion .....	73
Chapitre 4 : Discussion et conclusion.....	76
4.1 Travail avec le comité consultatif.....	77
4.2 Conceptualisation de l'intervention : élaboration du modèle logique du problème, d'une matrice d'objectifs et sélection des méthodes d'intervention.....	79
4.3 Production et évaluation des outils de l'intervention .....	81
4.4 Planification de l'implantation et de l'évaluation de l'intervention .....	82
Bibliographie .....	86
Annexe B : Termes utilisés pour la revue de la littérature sur l'adhésion à l'HA (PubMed, Embase, PsycINFO et CINAHL) .....	99
Annexe C : Formulaire d'information et de consentement .....	100
Annexe D : Formulaire d'engagement à la confidentialité.....	104
Annexe E : Guide d'entretien .....	105
Annexe F : Feuille de conseil – Première rencontre.....	108
Annexe G : Feuille de conseil – Rencontre de suivi .....	113
Annexe H : Mécanismes d'action.....	120
Annexe I : Liste des fiches développées.....	122
Annexe J : Fiche-solution : Bouffées de chaleur (Version longue pour le pharmacien)....	123
Annexe K : Fiche-solution : Bouffées de chaleur (Version courte pour la femme).....	127

## Liste des tableaux

Table 1. Matrix of change objectives .....	44
Table 2. Theoretical method, definition, parameters, practical applications and steps and communication techniques (Based on Bartholomew <i>et al.</i> 2016) .....	50
Table 3. Intervention sequence and tools .....	52
Table 4. Intervention tools: Reported strengths and improvements to be made based on pharmacists' feedback (n=9) .....	56
Table 5. Matrix of change objectives for implementation.....	59
Table 6. Theoretical methods, definitions, parameters and practical applications for implementation (Based on Bartholomew <i>et al.</i> 2016).....	62
Table 7. Web-based training program: Reported strengths and improvements to be made based on pharmacists' feedback (n=9) .....	65
Table 8. Web-based training program: Potential facilitators and barriers to implementation as seen by pharmacists (n=9).....	68

Liste des figures

Figure 1. Steps from the Intervention Mapping approach (Adapted from Bartholomew *et al.* 2016).....35

Figure 2. Logic model based on the needs assessment and the Theory of Planned Behavior (Step 1 of *Intervention Mapping*) .....42

## Liste des abréviations

AET	Adjuvant endocrine therapy
EM	Entretien motivationnel
HA	Hormonothérapie adjuvante
IA	Inhibiteur de l'aromatase
IAs	Inhibiteurs de l'aromatase
IC	Intervalle de confiance
IM	Intervention Mapping
IPM	Indice de possession de médicament
MI	Motivational interviewing
PO	Performance objective
RC	Rapport de cotes
RH	Rapport de hasards
RR	Rapport de risques
TCP	Théorie du comportement planifié
TMA	Traitement médicamenteux antidépresseur
TPB	Theory of planned behavior

## Remerciements

Avec ces remerciements s'achèvent deux années de maîtrise au cours desquelles j'aurai énormément appris, tant sur les plans académique, professionnel que personnel. Je tiens d'abord à remercier ma directrice de recherche, Sophie Lauzier, pour sa confiance, sa disponibilité et son appui constants depuis notre toute première rencontre. Contribuer à ce projet et apprendre comme je l'ai fait sous sa supervision aura été un privilège. Je remercie également ma co-directrice de recherche, Laurence Guillaumie, pour son soutien et ses précieux conseils, ainsi que Véronique Turcotte, pour ses suggestions et ses encouragements.

Au nom de toute l'équipe, je remercie l'Équipe de Recherche Michel-Sarrazin en Oncologie psychosociale et Soins palliatifs (ERMOS) pour l'octroi de la subvention qui nous a permis de réaliser ce projet. Je remercie également le Réseau québécois de recherche sur le médicament, Abbvie Canada et la Faculté de pharmacie de l'Université Laval pour les bourses d'étude qu'ils m'ont octroyées.

De nombreuses personnes m'ont épaulée dans la réalisation de ce projet. Je remercie mes parents, Laurence et Félix qui me soutiennent et m'encouragent toujours à persévérer, même à distance. Merci à Étienne, Marie-Pier et Marie-Claude qui, chacun à leur façon, ont su égayer mes semaines et m'apporter le support dont j'avais besoin. Un grand merci à Laurence pour son écoute et son appui qui font d'elle une collègue et, surtout, une amie en or. Cette maîtrise et ces deux dernières années n'auraient pas été les mêmes sans elle. Enfin, cette dernière année aura été d'autant plus inspirante grâce à toi, Alexandre. Merci pour tout.

Je tiens finalement à remercier sincèrement tous ceux ayant participé de près ou de loin à la réalisation de ce projet : les co-chercheurs, les pharmaciens communautaires et les femmes membres du comité consultatif ayant généreusement partagé leur expérience, ainsi que les pharmaciens communautaires ayant participé au pré-test d'avoir offert leur temps et leurs idées. Votre collaboration et votre dévouement auront fait toute la différence.

## Avant-propos

### *Contribution à l'étude*

Ce mémoire porte sur le développement d'une intervention à être offert en pharmacie communautaire et visant à favoriser l'adhésion à l'hormonothérapie adjuvante chez les femmes atteintes d'un cancer du sein non-métastatique. Ces travaux de maîtrise s'inscrivent dans l'étude « Développement d'une intervention offerte en pharmacie communautaire visant à favoriser l'adhésion à l'hormonothérapie adjuvante chez les femmes ayant eu un cancer du sein » dirigée par ma directrice de recherche, Dre Sophie Lauzier (chercheure principale), et réalisée en collaboration avec ma co-directrice, Dre Laurence Guillaumie, et d'autres chercheurs (Anne Dionne, B. Pharm., Michel Dorval, Ph.D., Hermann Nabi, Ph.D., Julie Lemieux, M.D., M.Sc., F.R.C.P.C., Louise Provencher, M.D., M.Sc., F.R.C.S.C.).

Le premier chapitre introduit la problématique, l'état des connaissances et les objectifs du mémoire. Le deuxième chapitre décrit de façon détaillée la méthodologie utilisée. Le troisième chapitre est constitué du manuscrit intitulé « Development of a Community Pharmacy Intervention to Enhance Adherence to Adjuvant Endocrine Therapy Among Women with Non-Metastatic Breast Cancer: A Step-by-Step Demonstration of the Intervention Mapping Approach ». Le quatrième chapitre discutera les résultats, forces et faiblesses du développement de cette intervention. En tant que première auteure de ce manuscrit, j'ai été responsable, sous la supervision de l'équipe de chercheurs, de la planification et de la gestion des rencontres du comité consultatif, de la conception des différentes composantes de l'intervention et de son implantation, de la création des outils nécessaires, de la coordination et du recrutement des pharmaciens consultés, de la réalisation des entrevues individuelles auprès d'eux et de l'analyse des données issues de ces rencontres. J'ai rédigé la première version en langue anglaise du manuscrit et j'ai révisé celui-ci en intégrant les commentaires effectués par ma directrice et ma co-directrice. L'article a été corrigé par une traductrice professionnelle. Enfin, l'article présenté dans ce mémoire a été transmis aux co-auteurs (Laurence Guillaumie, Ph.D., Anne Dionne, B. Pharm., Michel Dorval, Ph.D., Hermann Nabi, Ph.D., Julie Lemieux, M.D., M.Sc., F.R.C.P.C., Louise Provencher, M.D., M.Sc., F.R.C.S.C., Sophie Lauzier, Ph.D.) et j'ai intégré les commentaires

de ces derniers. Il sera soumis à la revue *Research in Social and Administrative Pharmacy*.

J'ai également présenté ces travaux lors des évènements suivants :

- **Labonté M**, Guillaumie L, Dionne A, Lemieux J, Dorval M, Nabi H, Provencher L, Lauzier S. Développement d'une intervention offerte en pharmacie communautaire visant à favoriser l'adhésion à l'hormonothérapie adjuvante chez des femmes ayant eu un cancer du sein non-métastatique. 8<sup>e</sup> édition du Colloque annuel du Réseau québécois de recherche sur les médicaments (RQRM), Montréal (QC), 19 octobre 2018. (Présentation orale)
- **Labonté M**, Guillaumie L, Dionne A, Lemieux J, Dorval M, Nabi H, Provencher L, Lauzier S. Development of a community pharmacy-based intervention to enhance adherence to adjuvant endocrine therapy in women with non-metastatic breast cancer. 5<sup>e</sup> Journée de la recherche des étudiants de l'Axe Santé des populations et pratiques optimales en santé, Université Laval, Québec (QC), 8 juin 2018. (Présentation par affiche)
- **Labonté M**, Guillaumie L, Dionne A, Lemieux J, Dorval M, Nabi H, Provencher L, Lauzier S. Development of a community pharmacy-based intervention to enhance adherence to adjuvant endocrine therapy in women with non-metastatic breast cancer. Congrès 2018 de l'Association canadienne en oncologie psychosociale (ACOP), Toronto (ON), 30 mai 2018-2 juin 2018. (Présentation orale rapide)
- **Labonté M**, Guillaumie L, Dionne A, Lemieux J, Dorval M, Nabi H, Provencher L, Lauzier S. Development of a community pharmacy-based intervention to enhance adherence to adjuvant endocrine therapy in women with non-metastatic breast cancer. Journées de la recherche en santé de l'Université Laval, Québec (QC), 23-24 mai 2018. (Présentation par affiche – Prix d'excellence de communication scientifique)
- **Labonté M**, Guillaumie L, Dionne A, Lemieux J, Dorval M, Nabi H, Provencher L, Lauzier S. Développement d'une intervention offerte en pharmacie communautaire visant à favoriser l'adhésion à l'hormonothérapie adjuvante. 17<sup>e</sup> Journée de la recherche de la Faculté de pharmacie de l'Université Laval, Québec (QC), 30 novembre 2017. (Présentation par affiche – Deuxième prix pour la meilleure présentation par affiche, catégorie Maîtrise en sciences pharmaceutiques – Groupe 2)
- **Labonté M**, Guillaumie L, Dionne A, Lemieux J, Dorval M, Nabi H, Provencher L, Lauzier S. Développement d'une intervention offerte en pharmacie communautaire visant à favoriser l'adhésion à l'hormonothérapie adjuvante chez les femmes ayant eu un cancer du sein. 1<sup>ère</sup> Journée de la recherche du Réseau québécois de recherche en soins palliatifs et de fin de vie (RQSPAL), Université Laval, Québec (QC), 3 novembre 2017. (Présentation par affiche)
- **Labonté M**, Guillaumie L, Dionne A, Lemieux J, Dorval M, Nabi H, Provencher L, Lauzier S. Développement d'une intervention offerte en pharmacie communautaire visant à favoriser l'adhésion à l'hormonothérapie adjuvante chez les femmes ayant eu un cancer du sein. 7<sup>e</sup> édition du Colloque annuel du Réseau québécois de recherche sur les médicaments, Château Laurier, Québec (QC), 30 septembre 2017. (Présentation par affiche – Prix de la meilleure présentation par affiche)

### *Financement*

Le projet présenté dans ce mémoire a été réalisé dans le cadre d'une subvention obtenue de l'Équipe de Recherche Michel-Sarrazin en Oncologie psychosociale et Soins palliatifs (ERMOS) (chercheuse principale : Sophie Lauzier, Ph.D.; 18 500\$). L'ERMOS est une équipe de recherche ayant pour mission d'améliorer la qualité des soins offerts aux personnes atteintes de cancer, aux personnes recevant des soins palliatifs et à leurs proches. La réalisation de ce projet a également été rendue possible grâce à l'octroi d'une bourse de maîtrise du Réseau québécois de recherche sur le médicament et d'Abbvie Canada (7 500\$).

## Introduction

Les médicaments oraux sont de plus en plus utilisés en oncologie (1) et offrent plusieurs avantages, dont celui de la commodité (2, 3). Ces traitements posent cependant des défis aux patients qui doivent gérer leur médication de façon autonome et aux professionnels de la santé qui doivent accompagner ces patients alors qu'ils sont dans la communauté (2, 3). L'hormonothérapie adjuvante (HA), l'un des premiers traitements oraux à avoir été offert en oncologie (4), est recommandée pour une période de cinq ou dix ans aux femmes ayant eu un cancer du sein hormonosensible (5). Pris sur une base quotidienne, ce traitement contribue à réduire les risques de récurrence et de mortalité (6). De nombreuses études indiquent que l'adhésion à l'HA est sous-optimale pour une proportion importante de femmes (7). Il est estimé que 31 à 47% d'entre elles ne persistent pas avec l'HA pour les cinq années minimalement prescrites (8). La non-adhésion à l'HA est influencée par de nombreux facteurs, tels que les effets indésirables, les croyances envers l'HA ou le soutien de la part des professionnels de la santé (9). Certaines études indiquent que les femmes ayant une faible adhésion (prise de <80% des doses prescrites) ont également un risque plus élevé de décès comparativement aux femmes ayant une adhésion plus élevée ( $\geq 80\%$ ) (10).

À ce jour, peu d'interventions (11-15) visant à favoriser l'adhésion à l'HA ont été développées et évaluées. Il ressort de l'évaluation de la grande majorité de ces interventions qu'elles n'ont pas permis d'améliorer l'adhésion à l'HA. À notre connaissance, aucune de ces études n'a utilisé une approche structurée reconnue pour guider les différentes étapes du développement et de l'évaluation de ces interventions. Par ailleurs, aucune de ces interventions n'a été offerte dans le contexte de la pharmacie communautaire. Les pharmaciens communautaires ont pourtant le potentiel d'accompagner les femmes ayant une prescription d'HA en raison de leur expertise sur le traitement médicamenteux, leurs contacts fréquents avec ces femmes ainsi que leur capacité à détecter les problèmes liés au traitement et à proposer des stratégies pour en optimiser l'usage (16).

Ce mémoire porte sur le développement d'une intervention à être offerte en pharmacie communautaire et visant à favoriser l'adhésion à l'HA. L'intervention a été développée en suivant l'approche de l'*Intervention Mapping* (17), une approche permettant d'intégrer les

données probantes issues de la littérature, les théories psychosociales et les informations fournies par les populations ciblées par l'intervention (18). Si une telle intervention s'avérait efficace, elle pourrait contribuer à améliorer l'expérience des femmes ayant une prescription d'HA et à optimiser les bénéfices de ce traitement. Elle contribuerait également à enrichir la pratique des pharmaciens communautaires.

## Chapitre 1 : État des connaissances

### 1.1 Hormonothérapie adjuvante et cancer du sein

#### 1.1.1 Cancer du sein

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme au Canada. Selon les plus récentes statistiques canadiennes sur le cancer (19), une femme sur huit recevra un diagnostic de cancer du sein au cours de sa vie, tandis qu'une femme sur 31 en décèdera<sup>1</sup>. En 2017, 26 300 nouveaux cas de cancer du sein étaient attendus au Canada, alors que le taux d'incidence standardisé pour l'âge était de 130,3 cas par 100 000 femmes (20). Selon ces mêmes prévisions, les Canadiennes âgées entre 60 et 69 représenterait le groupe d'âge le plus touché avec 7 200 nouveaux cas projetés, suivi par les femmes âgées entre 50 et 59 ans et les femmes âgées entre 70 et 79 ans, avec respectivement 6 100 et 5 300 nouveaux cas projetés (20). Depuis les 20 dernières années, le taux de mortalité par cancer du sein ajusté pour l'âge est passé de 41,7 décès par 100 000 femmes en 1988 à 23,2 décès par 100 000 femmes en 2017, ce qui représente une baisse de 44% (20).

#### 1.1.2 Cancer du sein hormonosensible

Selon les recommandations de *l'American Society of Clinical Oncology* (ASCO) (21, 22), la prise en charge du cancer du sein non-métastatique peut inclure différentes modalités de traitement : la chirurgie au sein (pouvant aussi inclure la chirurgie des ganglions et/ou un évidement axillaire), la chimiothérapie, la radiothérapie, la thérapie ciblée et l'HA. La suppression ovarienne pourrait également être considérée dans certains cas (22). Le choix de ces modalités de traitement est défini en fonction de l'état de santé de la femme, du statut ménopausique, du stade du cancer, du risque de récurrence, du statut HER-2 et du statut hormonosensible de la tumeur (23).

Un cancer est dit hormonosensible lorsque les récepteurs de l'œstrogène (ER+) et/ou de la progestérone (PR+) de la tumeur sont positifs (24). Le cancer du sein hormonosensible représente 60 à 75% des cas de cancer du sein (5). L'HA est recommandé aux femmes ayant

---

<sup>1</sup> Ces données excluent les cas du Québec.

ce type de cancer lorsque les autres traitements sont terminés (i.e. chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie). L'HA vise à réduire la présence des hormones féminines dans le corps, de sorte à ce qu'une cellule cancéreuse ne puisse plus être stimulée par ces hormones (5). En fonction de leur statut ménopausique, les femmes pourraient se voir prescrire comme HA un modulateur sélectif des récepteurs des œstrogènes (MSRE), le tamoxifène ou des inhibiteurs de l'aromatase (IA) (exémestane, anastrozole ou létrozole) (5). Pris sur une base quotidienne, le traitement d'HA était initialement prescrit pour une durée de cinq ans (25). Toutefois, selon des lignes directrices plus récentes (5), le traitement peut être recommandé pour une période de 10 ans. Chez les femmes préménopausées, on recommande la prise du tamoxifène pour une période de 10 ans, tandis que chez les femmes postménopausées, différents scénarios sont possibles : 1) la prise d'IA pendant cinq ans, 2) la prise séquentielle de tamoxifène et d'IA pendant cinq ans, 3) la prise de tamoxifène pendant 10 ans ou 4) la prise de tamoxifène pendant cinq ans suivie par la prise d'un IA jusqu'à 10 ans (5). Outre le statut ménopausique, d'autres facteurs peuvent être considérés dans le choix de l'HA et de sa durée (i.e. historique médical, intolérances, contre-indications) (26).

### 1.1.2 Bénéfices de l'hormonothérapie adjuvante

L'HA permet de réduire le risque de récurrence et de mortalité chez les femmes ayant eu un cancer hormonosensible non-métastatique (5). En effet, les résultats d'une méta-analyse de 20 essais contrôlés à répartition aléatoire (n=21 457) indiquent que chez les femmes ayant reçu le tamoxifène pendant cinq ans, le risque de récurrence était réduit de 47 % au cours des quatre années suivant l'initiation du traitement (Rapport de risques Risques relatifs (RR) =0,53; Intervalle de confiance (IC) à 95 % : 0,48-0,57) et de 32 % entre la cinquième et la neuvième année suivant l'initiation (RR=0,68; IC à 95 % : 0,60-0,78), comparativement aux femmes ayant reçu le placebo (6). De plus, le risque de mortalité par cancer du sein des femmes ayant reçu le tamoxifène était réduit de 29 % (RR=0,71; IC à 95 % : 0,62-0,80) au cours des quatre années suivant l'initiation du traitement et de 34 % (RR=0,66; IC à 95 % : 0,58-0,75) entre la cinquième et la neuvième année suivant le début du traitement, comparativement aux femmes ayant reçu le placebo (6). Selon de récentes estimations (27), l'efficacité des IAs serait égale ou même supérieure à celle du tamoxifène en termes de réduction du risque de récurrence et de mortalité à quinze ans.

### 1.1.3 Effets indésirables de l'hormonothérapie adjuvante

L'HA est associée à certains effets indésirables graves mais rares (5). Tout d'abord, selon les résultats de cette même méta-analyse (6), le tamoxifène augmenterait le risque de développer un cancer utérin, surtout chez les femmes âgées entre 55 et 69 ans. En effet, l'incidence de cancer utérin à 15 ans était de 3,8 % chez les femmes ayant reçu le tamoxifène pendant cinq ans, comparativement à 1,1 % chez les femmes du même âge ayant reçu le placebo, ce qui représente une différence absolue de 2,6 % (IC à 95 % : 1,4-3,8). Dans une étude (28) ayant évalué l'effet du tamoxifène chez des femmes âgées entre 35 et 70 ans (n=7 154), la survenue d'évènements thromboemboliques veineux était plus élevée chez les femmes ayant eu du tamoxifène pendant cinq ans que chez les femmes ayant reçu un placebo après un suivi de 10 ans (1,4 % chez les femmes dans le groupe tamoxifène comparativement à 0,8 % chez les femmes du groupe placebo, Rapport de cotes (RC) = 1,73; IC à 95 % : 1,07-2,8).

Par ailleurs, les IAs peuvent aussi présenter certains risques pour la santé de la femme. Dans une étude (29) ayant évalué l'effet du létrozole chez des femmes postménopausées (n=1 918), plus de nouveaux cas d'ostéoporose ont été rapportés chez les femmes ayant été assignées au groupe létrozole, que chez les femmes du groupe placebo (11 % chez les femmes du groupe létrozole comparativement à 6 % chez les femmes du groupe placebo, valeur-p <0,001). De plus, un nombre plus important de femmes ont présenté des fractures osseuses dans le groupe ayant reçu du létrozole comparativement aux femmes du groupe placebo (14 % chez les femmes du groupe létrozole comparativement à 9 % chez les femmes du groupe placebo, valeur-p=0,001) (29).

Les femmes peuvent également éprouver des effets indésirables affectant leur qualité de vie. Certains symptômes apparentés à ceux de la ménopause sont communs au tamoxifène et aux IAs, tels que les bouffées de chaleur ou la sécheresse vaginale (30). D'autres symptômes sont plus fréquemment rapportés selon le type d'HA. Par exemple, les écoulements vaginaux ou les dysfonctions sexuelles sont plus fréquents chez les femmes prenant du tamoxifène, tandis que les douleurs musculaires et articulaires sont plus rapportées par les femmes prenant des IAs (30).

## 1.2 Non-adhésion à l'hormonothérapie adjuvante et ses conséquences

Selon une taxonomie publiée en 2012 par Vrijens et ses collaborateurs, l'adhésion au traitement médicamenteux est définie comme le processus au cours duquel le patient prend son traitement tel que recommandé (31). De façon plus spécifique, l'adhésion au traitement médicamenteux se divise en trois composantes. Premièrement, l'*initiation* correspond à l'action de débiter le traitement (31). Une femme initie l'HA lorsque sa première prescription est réclamée à la pharmacie et qu'elle prend une première dose de ce médicament. Deuxièmement, la *persistance* correspond à la période de temps entre l'initiation et le moment où une dernière dose est prise (31). Ainsi, une femme est considérée persistante si elle prend toujours l'HA cinq ou 10 ans suivant l'initiation de son traitement, selon la durée prescrite. Troisièmement, l'*observance (implementation)* correspond au respect des modalités de prise recommandées par le prescripteur (fréquence, dose, horaire) (31). Dès l'initiation et au cours de toute la durée prescrite, la femme sera considérée observante à l'HA si les doses sont prises quotidiennement, qu'elles ne sont pas réduites ni doublées et qu'elles sont prises environ à la même heure chaque jour, tel que recommandé.

De nombreuses études se sont intéressées à l'adhésion à l'HA et celles-ci indiquent que l'adhésion à l'HA est sous-optimale pour une proportion importante de femmes (7, 8, 32, 33). Pour ce qui est de la non-persistance, les résultats d'une méta-analyse (8) comprenant 26 études indiquent que 11,7 % (IC à 95 % : 9,4-14,4) des femmes ayant initié un IA ne complètent pas la première année de traitement, tandis que 31,3 % (IC à 95 % : 25,9-37,5) des femmes ne persistent pas avec leur traitement pour la période minimale de cinq ans. Chez les femmes ayant initié un traitement par tamoxifène, 13,6 % (IC à 95 % : 11,4-16,2) d'entre elles ne complètent pas la première année de traitement et 47,1 % (IC à 95 % : 41,1-53,5) ne persistent pas avec le traitement pour les cinq années recommandées. Finalement, selon les résultats d'une revue systématique (7), les études ayant évalué l'observance pour des périodes supérieures à quatre ans révèlent que 28 à 59 % des femmes ayant initié l'HA seraient non-observantes du traitement, c'est-à-dire qu'elles ne prendraient pas le traitement quotidiennement.

Dans la littérature, la non-adhésion à l'HA est associée à des conséquences négatives (10, 34). Dans une étude réalisée à partir des dossiers de pharmacie de 8 769 femmes ayant reçu un diagnostic de cancer du sein hormonosensible non-métastatique et ayant initié l'HA, le risque de mortalité de toutes causes à 10 ans était plus élevé chez les femmes ayant cessé le traitement prématurément comparativement aux femmes ayant persisté avec l'HA pour la période étudiée de 4,5 ans (Rapport de hasards (RH)=1,26; IC à 95 % : 1,09-1,46) (10). Le risque de mortalité de toutes causes était également plus élevé chez les femmes ayant une adhésion sous-optimale (définie comme avoir réclamé <80 % des doses au cours des 4,5 années suivant l'initiation), comparativement aux femmes ayant réclamé ≥80 % des doses prescrites (RH=1,49; IC à 95 % : 1,23-1,81) (10). Une adhésion plus faible, correspondant à la réclamation de <80 % des doses au cours du suivi est également associée à une diminution de la qualité de vie (34) et à une hausse des coûts pour le système de santé (34), comparativement à une adhésion élevée (réclamation de ≥80 % des doses).

### 1.3 Facteurs influençant l'adhésion à l'hormonothérapie adjuvante

L'adhésion à l'HA est un phénomène complexe et multifactoriel (35). Différents facteurs peuvent influencer l'une ou l'autre des trois composantes de l'adhésion, (initiation, persistance et observance) telles que définies à la section 1.2, (31) ou ces trois composantes à la fois. Dans cette section du mémoire, les facteurs identifiés dans les revues systématiques portant sur l'adhésion à l'HA (9, 36) ont été regroupés sans distinction quant à la composante de l'adhésion étudiée pour des fins de simplification. De plus, ces facteurs sont présentés selon la classification proposée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (37) afin de faciliter l'interprétation. Lorsqu'adaptés à l'adhésion à l'HA, ces cinq catégories de facteurs sont : les facteurs sociaux et économiques, les facteurs liés à la condition de santé de la femme, les facteurs liés à la femme, les facteurs liés au traitement de la femme ainsi que les facteurs liés à l'équipe soignante et au système de santé.

#### 1.3.1 Facteurs sociaux et économiques

Selon plusieurs études (7, 9, 32, 33, 38), les femmes appartenant aux groupes d'âge extrêmes (<50 ans ou >65 ans) seraient moins adhérentes à l'HA que les femmes des autres groupes d'âge. Toutefois, d'autres études affirment l'inverse (39-41). Les femmes afro-

américaines semblent moins adhérentes que les femmes caucasiennes selon quatre études (10, 42-44), mais d'autres études n'ont rapporté aucune association statistiquement significative à ce sujet (45-47). Le statut marital présente aussi des résultats inconsistants selon les études (43, 44, 48-51). Avoir des coûts de santé mensuels plus élevés serait associé à la non-adhésion à l'HA (43-45, 52), tandis que le statut socio-économique est associé à la non-adhésion à l'HA de façon inconsistante (42, 45). De plus, les femmes ayant complété des études secondaires et post-secondaires seraient plus adhérentes à l'HA que les femmes n'ayant pas atteint ce niveau d'étude (49). Enfin, percevoir peu de soutien social de la part des proches est associé à la non-adhésion à l'HA dans de nombreuses études (9, 32, 33, 36, 38, 53, 54).

### 1.3.2 Facteurs liés à la condition de santé de la femme

Les résultats de plusieurs études indiquent que les femmes présentant un nombre élevé de comorbidités seraient plus susceptibles d'être non-adhérentes à l'HA (42, 45, 48, 54-59). Dans certaines études, éprouver des symptômes de dépression (52, 60) ou d'anxiété (53, 61) est associé à la non-adhésion à l'HA. Un nombre élevé d'hospitalisations est aussi associé à la non-adhésion selon quelques études (49, 52, 62-65). Enfin, les femmes ayant un historique familial de cancer seraient plus adhérentes à l'HA que celles n'en ayant pas un, selon une étude (65).

### 1.3.3 Facteurs liés à la femme

Ne pas craindre la récurrence (33, 36, 38) ou percevoir autant ou davantage de risques que de bénéfices liés à l'HA (66, 67) sont associés négativement à l'adhésion. Selon deux études, avoir des préoccupations (68) ou des émotions négatives envers l'HA (60) est aussi associé à la non-adhésion. Par ailleurs, il a été rapporté dans une étude que les femmes préménopausées au moment d'initier le traitement persistaient moins avec le traitement que les femmes ménopausées (60). Toutefois, d'autres études n'ont observé aucun effet (9).

#### 1.3.4 Facteurs liés au traitement de la femme

Éprouver des effets indésirables est associé à la non-adhésion de façon constante dans la littérature (69, 70). Notamment, le fait d'éprouver des effets indésirables graves (66, 71) ou des symptômes liés à la ménopause (54, 72) est associé à la non-adhésion. Les femmes ayant peu de modalités de traitement (radiothérapie, chimiothérapie ou chirurgie) en plus de l'HA seraient moins adhérentes au traitement selon certaines études (7, 9, 38). Quant au traitement prescrit, la prise d'IAs plutôt que de tamoxifène est associée négativement à l'adhésion dans certaines études (49, 68, 73), mais positivement dans d'autres (60, 62, 74, 75). Les résultats sont aussi inconsistants quant à l'influence du passage d'un type d'HA à un autre (48, 49, 61, 68, 73, 74, 76).

#### 1.3.5 Facteurs liés à l'équipe soignante et au système de santé

Les femmes suivies par un généraliste plutôt que par un spécialiste seraient moins adhérentes à l'HA selon des études (43, 77-80). Une communication jugée inadéquate par la femme avec les professionnels de la santé (32, 33), être peu impliquées dans le processus décisionnel (38) ou ne pas avoir l'opportunité de poser des questions (36, 38) sont des facteurs associés à la non-adhésion à l'HA. Enfin, recevoir des informations insuffisantes sur l'HA et ses effets indésirables potentiels (80) ou percevoir peu de soutien de la part des médecins et des autres professionnels de la santé (71) sont associés à la non-adhésion selon des études.

#### 1.4 Interventions visant à favoriser l'adhésion à l'hormonothérapie adjuvante

À ce jour, très peu d'interventions visant à favoriser l'adhésion à l'HA ont été développées et évaluées (11-15). La revue systématique d'Ekinci *et al.* publiée en 2018 (81) et nos propres recherches ont permis d'identifier cinq études ayant évalué de telles interventions. Certaines interventions ont été évaluées en Allemagne (11, 12), en Chine (15), aux États-Unis (14) et une autre dans un cadre international (13). Ces interventions étaient offertes à des femmes postménopausées seulement (11, 13, 15) ou à des femmes pré- et postménopausées (12, 14). En ce qui concerne l'HA prescrite, les interventions ont été offertes à des femmes ayant un IA (12, 15), un IA non-stéroïdien (anastrozole et létrozole) (13), de

l'anastrozole uniquement (11) ou à des femmes ayant un IA ou du tamoxifène (14). Toutes ces interventions incluaient la distribution de matériel éducatif (11-15), certaines ayant utilisé également d'autres stratégies telles que des appels téléphoniques visant à donner de l'information sur l'HA (12, 14) ou à rappeler à la femme de prendre son médicament (15). Au terme des analyses primaires, aucune de ces interventions (11-15) n'a amélioré l'adhésion à l'HA de façon statistiquement significative par rapport aux groupes contrôle. Des analyses secondaires ont toutefois démontré le potentiel de l'intervention de Ziller *et al.* (12) pour améliorer l'adhésion à l'HA. Dans cette section, nous présentons chacune de ces interventions et le résultat de leur évaluation pour ensuite discuter de leurs limites.

Un essai contrôlé, ouvert et à répartition aléatoire multicentrique réalisé en Allemagne en 2013 (11) a permis d'évaluer l'effet du programme PACT (Patient's Anastrozole Compliance to Therapy). Dans cette étude, Hadji *et al.* (2013) ont évalué l'effet d'offrir du matériel éducatif sur l'observance aux IAs au cours de la première année de traitement chez des femmes postménopausées ayant reçu un diagnostic de cancer du sein hormonosensible non-métastatique. En plus des soins habituels, les femmes du groupe intervention (n=1 401) ont reçu par la poste neuf paquets personnalisés comprenant des brochures éducatives sur des difficultés liées au traitement, des lettres de survivantes du cancer et des cadeaux de valeur modeste (ex. pilulier, baume à lèvres, disque de musique de relaxation). Des rappels mensuels étaient également effectués, mais leur nature n'est pas précisée dans l'article (77). Les femmes du groupe contrôle (n=1 339) ont reçu les soins habituels. Le matériel éducatif a été développé en collaboration avec des survivantes du cancer du sein et portait sur des difficultés liées au traitement d'IAs. Le suivi était d'une durée d'un an. L'observance a été mesurée de deux façons. D'abord, les femmes devaient indiquer dans un questionnaire complété 12 mois après l'entrée dans l'étude si elles avaient pris tous ou presque tous les comprimés d'IAs au cours de l'année précédente. Ensuite, des informations sur les réclamations d'HA, telles que documentées par les investigateurs de l'étude, étaient utilisées pour déterminer si la femme avait récupéré 365 comprimés d'IAs sur une période de 12 mois. Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes lorsque l'observance était mesurée à partir du questionnaire, alors que 88,8 % femmes du groupe intervention et 88,5 % du groupe placebo ont rapporté avoir réclamé 80 % ou plus des doses prescrites (valeur-p=0,81).

Aucune différence n'a non plus été observée lorsque l'observance était mesurée à partir des dossiers de pharmacie (43,0 % dans le groupe intervention comparativement à 40,5 % dans le groupe contrôle, valeur-p=0,18).

Dans une étude multicentrique contrôlée, à répartition aléatoire réalisée dans 18 pays (13), Markopoulos *et al.* (2015) ont évalué l'effet d'un programme similaire au programme PACT (77) sur l'observance et la persistance aux IAs chez des femmes postménopausées ayant reçu un diagnostic de cancer du sein non-métastatique (11). Le programme visait l'apport de matériel éducatif via des envois postaux pour l'adhésion à l'HA. Le matériel éducatif a été développé à partir du matériel conçu pour le programme PACT (77) et portait sur les connaissances liées à l'HA, telles que les effets indésirables, l'exercice physique et la sexualité. Le matériel a ensuite été envoyé aux collaborateurs des pays participants afin de leur permettre de les réviser et de les traduire. Les femmes du groupe intervention (n=1 122) ont reçu le matériel éducatif par la poste à neuf reprises, tandis que les femmes du groupe contrôle ont reçu les soins habituels (n=1 120). L'observance et la persistance étaient toutes deux mesurées à partir d'un questionnaire auto-rapporté. Au terme d'un suivi d'un an, les résultats se sont avérés similaires à ceux obtenus par Hadji *et al.* (11) En effet, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre l'observance des participantes des deux groupes, alors que 82 % des femmes du groupe intervention et 81 % des femmes du groupe contrôle ont rapporté avoir pris  $\geq 80$  % des doses prescrites au cours de la dernière année (valeur-p=0,45). De plus, 86 % des femmes du groupe intervention ont rapporté toujours prendre leur médicament un an après l'avoir commencé, comparativement à 84 % des femmes du groupe contrôle (valeur-p=0,14).

La troisième intervention a été développée et évaluée par Yu *et al.* en Chine en 2012 (15) auprès de femmes postménopausées ayant reçu une prescription d'IAs à la suite d'un cancer du sein non-métastatique. Dans un essai avec groupe contrôle, mais sans répartition aléatoire, l'adhésion à un an a été comparée entre les femmes recevant les soins habituels jumelés à un programme de soutien de la patiente (n=252) et les femmes du groupe recevant seulement les soins habituels (n=264). Le programme de soutien consistait en l'envoi d'un paquet de bienvenue comprenant un dépliant avec des informations sur la maladie et le programme

proposé ainsi qu'un service d'appels téléphoniques visant à rappeler à la femme de prendre les IAs. Le contenu, la fréquence et le type de professionnel responsable du service d'appels téléphoniques ne sont pas précisés dans l'article. Une femme était considérée comme adhérente si la proportion de jours couverts (PJC) par l'IA était  $\geq 80$  % à partir des réclamations en pharmacie. Un an après l'initiation du traitement, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre l'adhésion des femmes des deux groupes, alors que 95,8 % des femmes du groupe intervention et 95,9 % du groupe contrôle avaient récupéré  $\geq 80$  % des doses prescrites à la pharmacie (valeur-p=0,95).

Une quatrième intervention a été évaluée par Wagner *et al.* aux États-Unis en 2016. Dans une étude pilote multicentrique prospective (14), l'effet d'appels téléphoniques informatifs sur l'adhésion à l'HA (tamoxifène et IA confondus) a été évalué. Les femmes du groupe intervention (n=36) recevaient des appels téléphoniques informatifs (n=36), tandis que les femmes du groupe contrôle recevaient les soins habituels (n=31). Au cours de l'appel effectué par un représentant du plan d'assurance santé, les lignes directrices de l'usage de l'HA étaient mentionnées, la couverture du coût de l'HA par le plan d'assurance était confirmée et la femme était référée à son médecin si elle souhaitait parler du traitement (81). Les femmes étaient considérées adhérentes à l'HA si leur indice de possession de médicament (IPM) était  $\geq 80$  %. Les données utilisées pour calculer l'IPM provenaient des réclamations inscrites au dossier Medicaid des participantes. Après un suivi de six mois, 50 % des femmes du groupe recevant les appels téléphoniques avaient dorénavant un IPM  $\geq 80$  %, contrairement à 25 % des femmes du groupe contrôle. La différence entre les deux groupes n'était pas statistiquement significative (valeur-p=0,11).

Une cinquième intervention a été évaluée par Ziller *et al.* en Allemagne en 2013 auprès de femmes ayant reçu une prescription d'IAs. Dans un essai contrôlé à répartition aléatoire à trois bras (12), les chercheurs ont évalué l'impact potentiel de la distribution de matériel éducatif et/ou de rappels téléphoniques sur l'adhésion. Le premier groupe (n=57) recevait des lettres de motivation personnalisées et des brochures d'information sur le cancer du sein à huit reprises sur une période d'un an. Le deuxième groupe (n=57) recevait des appels guidés par les principes de l'entretien motivationnel de la part d'une infirmière. Ces appels avaient

lieu à huit reprises sur une période d'un an. Des questions étaient posées à la participante et des stratégies étaient proposées pour assurer une prise régulière du traitement. Le troisième et dernier groupe (n=57) recevait les soins habituels. Les participantes étaient considérées adhérentes si l'IPM était  $\geq 80\%$ , tel que calculé à partir des réclamations d'HA en pharmacie. Au terme d'un suivi d'un an, 64,7 % des femmes recevant des lettres personnalisées et des brochures d'information avaient un IPM  $\geq 80\%$ , contrairement à 62,7 % des femmes du groupe recevant des appels téléphoniques de l'infirmière et à 48,0 % des femmes du groupe recevant les soins habituels (valeur-p non-présentée dans l'article). Toutefois, à la suite d'analyses secondaires combinant les deux groupes d'intervention, la proportion de femmes adhérentes à l'HA était significativement plus élevée pour ces deux groupes combinés que celle du groupe de femmes ayant reçu les soins habituels (valeur-p=0,039).

#### 1.4.1 Limites du développement et de l'évaluation des interventions visant à favoriser l'adhésion à l'HA

En ce qui concerne le processus de développement des interventions visant à favoriser l'adhésion à l'HA ayant été évaluées à ce jour (11-15), très peu d'information est présentée dans les articles consultés. Les limites suivantes ont été identifiées. Premièrement, à la lumière des informations disponibles dans ces articles (11-15), il appert qu'aucune de ces interventions n'a été guidée par l'identification préalable des facteurs psychosociaux associés à la non-adhésion à l'HA au sein de leur population d'intérêt. L'identification de ces facteurs psychosociaux est primordiale pour le développement et l'évaluation d'interventions puisque ce sont ces facteurs, potentiellement modifiables par une intervention, qui doivent être ciblés afin d'influencer l'adhésion à l'HA. Deuxièmement, à l'exception d'une seule étude (12) précisant que les principes de l'EM avaient été utilisés comme stratégie d'intervention, le choix des méthodes d'intervention n'a pas été précisé ni justifié. En somme, l'arrimage entre les besoins des femmes, les objectifs visés par l'intervention et les méthodes d'intervention choisies et n'est pas rendu explicite par les auteurs. Troisièmement, l'ensemble des interventions étaient composées principalement d'informations sur le médicament et sur de potentielles difficultés liées à celui-ci (11-15) ou de renseignements sur d'autres domaines de la santé, tels que la nutrition ou l'activité physique (11, 13). Bien que le manque de connaissances soit associé à la non-adhésion à l'HA (54, 71, 82), d'autres facteurs ont été

identifiés dans la littérature et devraient être considérés lors du développement d'interventions (35). Quatrièmement, outre l'intervention de Ziller (12) qui proposait des appels téléphoniques personnalisés se basant sur l'EM, les interventions présentées s'adressaient aux femmes de façon générique et étaient peu adaptées à leurs besoins individuels. Une étude réalisée par l'équipe du Dre Lauzier indique pourtant que ces besoins peuvent différer d'une femme à l'autre et varier au cours de la trajectoire du traitement (82). Finalement, le soutien des professionnels de la santé est un déterminant important de l'adhésion à l'HA (36, 53). Outre l'intervention de Ziller dans laquelle certaines femmes pouvaient échanger avec une infirmière lors d'appels téléphoniques, aucune de ces interventions n'a misé sur la relation entre la femme et les professionnels de la santé. Certaines des interventions ont visé une autre forme de soutien, soit par l'envoi par la poste de lettres rédigées par des survivantes du cancer du sein (11, 13) ou par l'appel d'un agent d'assurance (14). En conclusion, la plupart de ces interventions (11-15) ne correspondent pas aux recommandations documentées dans la littérature sur l'élaboration d'interventions pour favoriser l'adhésion à des traitements médicamenteux. En effet, selon une revue systématique de 109 essais randomisés (83), les interventions ayant permis d'améliorer l'adhésion à des traitements médicamenteux pour des maladies chroniques étaient des interventions complexes impliquant entre autres des interactions fréquentes entre le patient et le professionnel de la santé, tel que le pharmacien.

L'évaluation de ces interventions (11-15) présente également quelques limites à considérer. Premièrement, une limite inhérente aux études sur l'adhésion utilisant les réclamations de pharmacie (14, 15, 77) est le fait qu'on ne peut garantir que les mesures utilisées correspondent réellement aux comportements de prise des femmes (84). Par ailleurs, en ce qui concerne la mesure de l'adhésion mesurée par questionnaire dans certaines études (11, 13), il n'est pas fait mention de la validité de ces instruments. Deuxièmement, la proportion de femmes considérées adhérentes au terme du suivi est élevée dans toutes ces études, y compris dans les groupes contrôle, à l'exception d'une seule (14). Dans la mesure où l'adhésion des participantes était déjà élevée (prise de  $\geq 80$  % des doses prescrites) au moment de leur inclusion dans l'étude et qu'elle s'est maintenue durant la période de suivi allant de six à 12 mois, il était difficile d'observer une amélioration statistiquement

significative de l'adhésion au terme de l'intervention. Ainsi, il pourrait être pertinent de cibler spécifiquement les femmes ayant une adhésion sous-optimale (par exemple, prise de <80 % des doses prescrites) dans les études futures (81). Quatrièmement, les interventions présentées comprenaient un suivi limité à six (14) ou 12 mois (11-13, 15). La littérature indique que l'adhésion à l'HA diminue au cours de chaque année suivant l'initiation (8). Ainsi, il est possible que les bénéfices potentiels des interventions concernant l'adhésion à l'HA ne se manifestent pas au cours des 12 premiers mois, mais plutôt au cours des années subséquentes. Cinquièmement, les auteurs de deux études (12, 14) ont souligné que la taille d'échantillon pourrait avoir été insuffisante pour détecter des différences statistiquement significatives entre les groupes intervention et soins habituels. Par exemple, dans l'étude de Wagner *et al.* (2016), il est possible que l'absence de résultats statistiquement significatifs soit due à la petite taille d'échantillon. En effet, la différence observée de 25 % entre les groupes d'intervention et contrôle pourrait être cliniquement significative et mériterait d'être investiguée d'avantage (81). Par ailleurs, dans l'étude de Ziller *et al.* (2013), une différence statistiquement significative de la proportion de femmes adhérentes n'a été observée qu'après des analyses *post hoc* comparant les deux groupes ayant reçu une intervention à celui ayant reçu les soins habituels. (81).

### 1.5 Rôle potentiel du pharmacien communautaire pour favoriser l'adhésion à l'HA

Alors que l'évaluation des interventions visant à favoriser l'adhésion à l'HA indique que la plupart de celles-ci n'ont pas permis d'améliorer l'adhésion à l'HA, d'autres pistes se doivent d'être explorées (81, 83). À notre connaissance, aucune intervention visant à favoriser l'adhésion à l'HA ou à tout autre traitement oral anticancéreux n'a été évaluée dans le contexte de la pharmacie communautaire. Le pharmacien communautaire a le potentiel de contribuer à l'amélioration de l'expérience et de l'usage de l'HA des femmes pour différentes raisons. D'abord, il a des contacts fréquents avec les patientes, et ce, tout au long du traitement d'une durée de cinq ou 10 ans (5). Il est souvent le dernier professionnel de la santé vu avant de débiter le traitement, et le sera fréquemment par la suite. De plus, en raison de son expertise concernant le médicament, il est à même de détecter la non-adhésion à partir des dossiers de pharmacie, de proposer des stratégies et d'en assurer le suivi. Par ailleurs, dans une étude qualitative (82) réalisée par l'équipe de Dre Sophie Lauzier auprès de 43

femmes ayant une prescription d'HA, le pharmacien communautaire a été identifié comme une personne-ressource par certaines participantes.

Bien qu'aucune intervention n'ait été réalisée en pharmacie communautaire pour favoriser l'adhésion à l'HA, l'effet des interventions du pharmacien communautaire pour favoriser l'adhésion à des traitements médicamenteux de longue durée dans le cadre de maladies chroniques a été exploré dans de nombreuses études. Selon une revue systématique de 2005 (85) comprenant dix-huit études, les interventions du pharmacien communautaire ayant eu un effet sur la persistance ou l'observance du traitement étaient celles reposant sur des rencontres hebdomadaires ou mensuelles alliant counseling, monitoring et éducation aux patients. Ces mêmes stratégies n'ont toutefois pas amélioré l'adhésion dans d'autres études (85). Plus récemment, des interventions du pharmacien communautaire ont été évaluées dans le cadre de traitements pour différentes problématiques de santé, dont les maladies pulmonaires obstructives chroniques (86), l'hypertension (87), le VIH (88) et la maladie rénale chronique (89). Parmi ces interventions ayant permis d'améliorer la persistance ou l'observance du traitement de façon statistiquement significative, certaines d'entre elles comprenaient entre autres un suivi systématique avec le pharmacien, du monitoring, du counseling, du matériel éducatif ou une formation en ligne pour le pharmacien (86-89).

Dans le domaine de l'oncologie, quelques interventions ayant pour objectif d'améliorer l'adhésion aux traitements oraux et offertes par le pharmacien d'établissement ont été évaluées (90-92). L'étude de Simons *et al.* (2011) en Allemagne (n=48) a évalué un programme de soins pharmaceutiques multidisciplinaires et intensifiés auprès de patients traités avec de la capecitabine, une chimiothérapie orale, pour un cancer colorectal ou du sein. Le programme consistait à offrir de l'information écrite et verbale. Au terme du suivi de 126 jours, l'observance était significativement plus élevée chez le groupe recevant l'intervention (96,8 %) que chez le groupe contrôle (87,2 %) (valeur-p=0,029). Toutefois, la persistance au terme du suivi n'était pas significativement plus élevée dans le groupe d'intervention (97,9 %) comparativement au groupe contrôle (90,5 %) (valeur-p=0,069) (90).

L'étude australienne de Walter *et al.* (2016) (n=48) a évalué l'effet de l'ajout d'un pharmacien spécialisé en oncologie dans une clinique ambulatoire afin de gérer les difficultés liées à leur médication et répondre aux besoins d'information des patients. Au terme du suivi, les chercheurs ont observé une hausse statistiquement significative de l'adhésion (valeur-p=0,007) par rapport au début de l'étude, ainsi qu'une hausse statistiquement significative de la satisfaction des patients (6.5/10 en début d'étude et 8.5/10 en fin d'étude, valeur-p<0,001) (91). Des résultats similaires ont été observés pour une intervention semblable réalisée par Moulin *et al.* (2017) au Brésil (n=23). Après quatre mois de suivi, l'adhésion était significativement plus élevée chez les patients suivis par le pharmacien hospitalier que chez les patients qui n'étaient pas suivis par ce dernier (valeur-p=0,0135) (92).

Bien qu'encourageants, ces résultats doivent être nuancés avant d'être appliqués directement au contexte de la pharmacie communautaire et de l'hormonothérapie adjuvante. D'abord, le contexte de clinique ambulatoire permet l'accès en un même endroit à toute l'équipe traitante, contrairement au contexte de la pharmacie communautaire. De plus, la chimiothérapie orale ne présente pas les mêmes enjeux que l'hormonothérapie adjuvante en termes notamment de visée thérapeutique, de durée et d'effets indésirables. Enfin, il s'agit de petits échantillons en provenance d'un seul centre dans deux études sur trois (91, 92).

En conclusion, l'adhésion à l'HA est sous-optimale pour de nombreuses femmes ayant eu un cancer du sein hormonosensible. À ce jour, peu d'interventions visant à améliorer l'adhésion à ce traitement ont été évaluées et leurs résultats ne sont pas significatifs au terme des analyses primaires. À notre connaissance, aucune intervention visant à favoriser l'adhésion à l'HA ou à tout autre traitement oral anticancéreux n'a été évaluée dans le contexte de la pharmacie communautaire.

## 1.7 Objectif

Ce projet s'inscrit dans un programme de recherche plus vaste portant sur le développement et l'évaluation d'interventions visant à favoriser l'adhésion à l'HA chez les femmes ayant eu un cancer du sein non-métastatique. L'objectif du présent projet de maîtrise était de développer une intervention visant à favoriser l'adhésion à l'HA et à être offerte en

pharmacie communautaire en utilisant une approche structurée de développement d'interventions.

### 1.8 Pertinence de l'étude

Il a été largement documenté dans la littérature que l'adhésion à l'HA était sous-optimale pour une proportion importante de femmes et que celles-ci rencontraient de nombreuses difficultés avec ce traitement. De plus, il a été documenté que la non-adhésion à l'HA peut avoir des conséquences négatives en termes de récurrence (5), de mortalité (10) et de coûts pour le système de soins de santé (34). Les quelques interventions visant à favoriser l'adhésion à l'HA développées et évaluées à ce jour n'ont pas donné les résultats escomptés (81). Étant donné l'aspect multifactoriel de la non-adhésion à l'HA et le caractère potentiellement modifiable de certains des facteurs influençant l'adhésion à l'HA, il y a un besoin urgent de développer et d'implanter des interventions innovantes qui sont multifacettes (5, 32, 38, 81). À notre connaissance, aucune étude n'a évalué l'effet que pourrait avoir le pharmacien communautaire dans l'amélioration de l'adhésion à l'HA ou à tout autre traitement oral en oncologie. L'utilisation d'une approche structurée pour le développement d'interventions offertes en pharmacie communautaire pourrait contribuer à son potentiel de succès en termes de bénéfices sur l'adhésion. Si cette intervention s'avère efficace, elle pourrait améliorer l'expérience et l'usage de l'HA chez les femmes ayant eu un cancer du sein. Il serait également possible d'adapter l'intervention à d'autres traitements pharmacologiques oraux en oncologie.

## Chapitre 2 : Méthodologie

La littérature des dernières décennies indique que l'utilisation de cadres structurés pour le développement et l'évaluation d'interventions pourrait augmenter leur potentiel d'efficacité (93). Parmi ces cadres, on retrouve notamment le *UK Medical Research Council framework* (MRC) (94) et l'*Intervention Mapping* (IM) (95). À notre connaissance, aucune intervention destinée à favoriser l'adhésion à l'HA (11-15) ou à tout autre traitement oral en oncologie et offerte par des pharmaciens (90-92) n'a utilisé un tel cadre. Pour réaliser la présente étude, nous avons choisi d'utiliser l'IM puisqu'il s'agit d'une approche qui inclue les étapes allant de l'analyse des besoins jusqu'à l'implantation et l'évaluation de l'intervention. L'IM permet de guider le développement et l'évaluation d'interventions complexes en promotion de la santé (95). L'utilisation de cette démarche permet de tenir compte à la fois des fondements théoriques, des données de la littérature et de l'expérience des populations ciblées, ce qui augmente le potentiel de succès de l'intervention (18, 95). Dans la littérature, l'utilisation de l'IM a permis le développement d'interventions efficaces dans le cadre de la prévention des maladies (96) ou pour l'amélioration des pratiques des professionnels de la santé (97). Par ailleurs, le recours à cette approche pour développer des programmes ou des services offerts en pharmacie communautaire a récemment été proposée (98) puisqu'elle permettrait de composer avec les défis rencontrés dans ce contexte, tels que ceux liés à l'implantation de ces programmes.

Selon l'approche de l'IM (17), le développement de l'intervention se fait en six étapes réalisées de façon consécutive (Annexe A). La démarche encourage également un processus itératif : les planificateurs peuvent passer d'une étape à l'autre alors que l'intervention prend forme ou revenir sur certains aspects, si nécessaire. Ces étapes sont décrites en détail dans les sections qui suivent.

### 2.1 Étape préliminaire : Mise en place d'un comité consultatif

Tel que suggéré par les développeurs de l'IM (17), une approche participative a été utilisée pour développer l'intervention et planifier son évaluation. Avant d'entamer le processus, un comité consultatif (*planning group*) doit être formé. Le comité consultatif soutient l'adoption d'une vision englobante du problème de santé, grâce à sa composition qui

combine différentes perspectives. En effet, le comité regroupe des experts en lien avec la problématique à l'étude, soit des professionnels de la santé dont l'expertise s'applique à la maladie et son traitement, des patients concernés par cette maladie, des individus susceptibles d'implanter l'intervention et des individus ayant une expertise dans le développement d'interventions en santé (17). Les membres sont rencontrés à des moments-clés du développement de l'intervention, en fonction de leur expertise respective et des besoins liés à la réalisation de l'étape en cours. Le nombre approximatif de rencontres nécessaires au développement de l'intervention peut être défini *a priori*, puis ajusté ensuite en accord avec les besoins rencontrés à chacune des étapes.

Dans le cadre de ce projet, le comité consultatif ayant été formé est composé de 11 membres : des chercheurs ayant une expertise sur l'adhésion à l'HA, le développement de programme en santé à partir d'approches structurées, dont l'IM, et/ou le cancer du sein (n=4), une pharmacienne d'établissement spécialisée en oncologie et pratiquant au Centre des maladies du sein Deschênes-Fabia (n=1), des pharmaciens communautaires (n=2), des femmes prenant ou ayant pris l'HA suite à un cancer du sein non-métastatique (n=3) et une étudiante-chercheuse (n=1). Les deux pharmaciens communautaires proviennent de pharmacies de bannières différentes et ayant un type de clientèle et un volume quotidien de renouvellements distincts.

Le nombre de rencontres du comité consultatif n'a pas été défini *a priori*. Entre le 14 juin 2017 et le 18 décembre 2017, sept rencontres d'une durée moyenne de deux heures ont été organisées. Les membres du comité consultatif ont été invités à participer aux rencontres selon la pertinence de leur expertise pour l'étape concernée. Les rencontres se sont déroulées à l'Hôpital du Saint-Sacrement, à l'exclusion d'une qui a eu lieu dans un café. Des repas et breuvages ont été servis lors des rencontres impliquant les pharmaciens communautaires et les femmes ayant pris l'HA et les frais de stationnement leur ont été remboursés.

Chaque rencontre incluait la présentation d'un ordre du jour et la proposition de documents correspondant à l'étape de l'IM à être discutée. Ensuite, une discussion animée par l'étudiante-chercheuse en collaboration avec la chercheuse principale avait lieu entre les

membres présents. Un procès-verbal était rédigé par l'étudiante-chercheuse, puis transmis par courriel aux membres concernés. À partir des commentaires et suggestions recueillis, les documents de travail étaient ensuite révisés en collaboration avec la chercheuse principale (S.L.) de l'étude et la co-chercheuse principale (L.G.) afin de les présenter à la prochaine rencontre. Occasionnellement, les membres du comité étaient consultés par courriel afin de réviser certaines modifications apportées aux documents, dans le but de faciliter la préparation de la rencontre suivante.

## 2.2 Étape 1 : Modèle logique du problème

Cette étape de l'IM vise à élaborer un modèle logique du problème de santé, soit une représentation graphique et simplifiée de la relation entre le problème de santé et les facteurs pouvant le causer ou l'influencer (17). La préparation du modèle nécessite l'identification et la compréhension du problème de santé, de ses conséquences sur la qualité de vie, des facteurs comportementaux ou environnementaux ayant une influence sur ce problème ainsi que les déterminants de ces principaux facteurs (17). Une analyse des besoins à partir de données qualitatives et quantitatives est réalisée. Lorsque les informations tirées de la littérature ne permettent pas de concevoir un modèle logique complet et adéquat, des études supplémentaires peuvent être réalisées afin de recueillir davantage de données.

L'élaboration du modèle logique du problème a été réalisée en trois étapes dans le cadre de ce projet. D'abord, une exploration initiale de la littérature a permis d'identifier l'adhésion à l'HA comme un facteur d'influence de la récurrence du cancer et de ses conséquences potentielles sur la qualité de vie et la survie. Ensuite, une revue de la littérature sur l'adhésion à l'HA incluant la consultation de revues systématiques (9, 36) et d'une revue intégrative incluant des études qualitatives et quantitatives (35) a été effectuée afin d'identifier les facteurs influençant l'adhésion à l'HA. La revue a été réalisée à travers les bases de données *PubMed*, *Embase*, *PsycINFO* et *CINAHL* (Annexe B). Enfin, les besoins des femmes ont été explorés dans une étude qualitative (82) réalisée par l'équipe de Dre Lauzier. Dans cette étude, 43 femmes ayant reçu une prescription d'HA il y a moins de deux ans ont participé à des groupes de discussion (n=34) ou à des entrevues individuelles (n=9). L'étude était guidée par la Théorie du Comportement Planifié (TCP) (99). L'attitude (avantages et inconvénients

perçus d'adhérer à l'HA), les croyances normatives (perception d'approbation ou de désapprobation des personnes importantes pour l'adhésion à l'HA) et les croyances de contrôle (barrières et facteurs facilitants l'adhésion à l'HA) ont été identifiés à partir d'un guide d'entrevue semi-dirigé basé sur cette théorie.

### 2.3 Étape 2 : Identification des objectifs de l'intervention

Lors de cette étape, une matrice d'objectifs est conçue afin de préciser les changements attendus suite à l'intervention (17). Premièrement, un ou plusieurs objectifs comportementaux ou environnementaux sont déterminés. Ces objectifs constituent les cibles de l'intervention, ils représentent ce qui doit être atteint pour réussir à influencer le problème de santé. Deuxièmement, l'objectif comportemental est divisé en objectifs de performance. Les objectifs de performance réfèrent à des actions qui, de façon concrète et pratique, sont nécessaires à l'atteinte de l'objectif comportemental visé. Troisièmement, des facteurs influençant les objectifs comportementaux ou environnementaux sont sélectionnés en raison de leur degré d'influence démontré lors de l'élaboration du modèle logique et de leur potentiel de changement suite à une intervention. Enfin, des objectifs de changement sont énumérés au croisement de ces facteurs influençant les objectifs comportementaux ou environnementaux et des objectifs de performance. Les objectifs de changement correspondent à ce qui doit changer au niveau des facteurs d'influence identifiés afin que chaque objectif de performance soit atteint. La matrice d'objectifs ayant été conçue au terme de cette étape est présentée dans la section des résultats du manuscrit inclus dans ce mémoire (Chapitre 3).

### 2.4 Étape 3 : Sélection des méthodes théoriques et des applications pratiques

À cette étape, les méthodes théoriques et leurs applications pratiques devant être incluses dans l'intervention sont déterminées (17). Une méthode théorique est une technique générale ou un processus contribuant à changer les facteurs influençant le comportement tels qu'identifiés à l'Étape 1 (17). Les applications pratiques sont des techniques spécifiques tirées des modèles théoriques et qui visent à opérationnaliser les objectifs de changement (17). Par exemple, la facilitation est une méthode théorique visant à créer un environnement facilitant l'exécution de l'action ou limitant les barrières potentielles à cette action (100),

tandis que la réorganisation de l'espace de travail est une application pratique de cette méthode. La taxonomie de Bartholomew (17) propose des techniques de changement du comportement et peut être utilisée pour guider la sélection des techniques appropriées. Plusieurs méthodes théoriques y sont regroupées dans différentes classes, telles que des méthodes de base au niveau individuel ou des méthodes pour changer les attitudes, les croyances et les attentes. Les méthodes et leurs applications pratiques qui sont choisies doivent répondre aux besoins de la population qui recevra l'intervention, mais aussi de celle des intervenants. Le choix des méthodes est donc effectué en fonction de la matrice d'objectifs et des données empiriques sur l'efficacité de celles-ci. Dans le cadre de ce projet, les études portant sur l'évaluation d'interventions pour favoriser l'adhésion à l'HA (11-15) et les interventions du pharmacien communautaire pour favoriser l'adhésion à des traitements médicamenteux à long terme (101, 102) ont été analysées afin de choisir des méthodes théoriques et des applications prometteuses pour une intervention visant à améliorer l'adhésion à l'HA dans le contexte de la pharmacie communautaire et.

#### 2.5 Étape 4 : Développement de l'intervention

Le but à cette étape est de produire l'intervention (17). Sa structure, sa séquence et ses composantes sont planifiées. Le matériel nécessaire pour bien accompagner l'intervention est ensuite imaginé et produit. Ces tâches doivent se faire en cohérence avec les étapes précédentes. Une fois les composantes bien définies, il est suggéré par les développeurs de l'approche (17) de recueillir des commentaires auprès de la population ciblée. Différentes méthodes de collecte peuvent être utilisées, telles que des groupes de discussion, des entrevues ou des questionnaires auto-rapportés. La tenue d'une étude pilote en contexte réel est également recommandée. À partir des données recueillies et en collaboration avec le comité consultatif, il est défini si des ajustements sont nécessaires et, le cas échéant, quelle en est l'ampleur. Notamment, il pourrait être utile de simplifier ou de peaufiner certains outils développés afin d'assurer leur compréhension, leur pertinence ou leur facilité à être implantés. Par ailleurs, il pourrait être nécessaire de revenir en arrière afin de réviser le choix de certaines applications pratiques ou de revoir certains objectifs de changement.

### 2.5.1 Évaluation des composantes de l'intervention dans la perspective des pharmaciens communautaires

Dans le cadre de l'étape du développement de l'intervention, nous avons présenté entre mai et juillet 2018 les différentes composantes de l'intervention à des pharmaciens communautaires afin d'obtenir leurs réactions et leurs commentaires. L'adéquation et la faisabilité des composantes de l'intervention étaient évaluées au moyen d'entrevues individuelles semi-dirigées. Cette méthode de collecte a été retenue puisqu'elle permettait aux pharmaciens de s'exprimer librement.

### 2.5.2 Participants

Pour être admissibles, les participants devaient travailler à titre de pharmacien communautaire pour un minimum de 20 heures par semaine en moyenne, ou être diplômés en pharmacie, occuper un poste académique et posséder une expertise en formation de pharmaciens communautaires. Le recrutement de participants a été effectué à partir d'une liste de références établie par le comité consultatif de ce projet, puis a été complété par la méthode d'échantillonnage en boule de neige (103). Les participants ayant démontré leur intérêt à participer à l'étude ont été contactés par courriel afin de fixer un premier rendez-vous téléphonique. Une deuxième demande a été acheminée en l'absence d'une réponse à la première. Les pharmaciens ayant répondu à cette demande ont été contactés par l'étudiante-chercheuse afin de vérifier leur admissibilité et leur présenter l'étude en détail. Si le pharmacien était intéressé à participer, le contenu du formulaire d'information et de consentement (Annexe C) lui a été présenté. Ce formulaire ainsi qu'un formulaire d'engagement à la confidentialité (Annexe D) visant à prévenir l'usage et la distribution du matériel de l'intervention en développement leur étaient ensuite envoyés par courriel et devaient être retournés signés à l'équipe de recherche. Une fois les formulaires signés reçus, un lien permettant un accès d'une durée de deux mois aux composantes de l'intervention disponibles en ligne a été acheminé au participant par courriel.

### 2.5.3 Collecte de données

Un guide d'entretien (Annexe E) développé par l'équipe de recherche et testé auprès de deux pharmaciens communautaires du comité consultatif a été utilisé pour la réalisation des entrevues individuelles semi-dirigées. Ces rencontres ont été planifiées à une date et un lieu convenant au pharmacien (pharmacie du participant, Hôpital du Saint-Sacrement, Université Laval ou domicile du participant). Les entrevues semi-dirigées ont été enregistrées sur support audio et avaient une durée moyenne de 45 minutes. Les participants ont reçu 50\$ pour participer à l'entrevue et les frais de stationnement leur ont été remboursés, le cas échéant.

### 2.5.4 Analyse

Chaque entrevue a été réalisée puis analysée par l'étudiante-chercheure à partir de notes structurées prises au cours de l'entretien. Les commentaires de chacun des participants ont été incorporés à un tableau de synthèse selon les différents thèmes abordés lors de l'entrevue.

### 2.5.5 Considérations éthiques

Cette partie de l'étude impliquant le recrutement de participants a été approuvée par le Comité d'éthique de la recherche du CHU de Québec-Université Laval (Projet 2018-4129). Le consentement écrit des participants a été obtenu (Annexe C). Tous les renseignements recueillis dans le cadre de cette étude ont été traités de façon strictement confidentielle. Afin de préserver l'identité et la confidentialité des renseignements, les participants ont été identifiés par un numéro de code. La clé du code reliant le nom aux informations fournies lors des activités de recherche a été encryptée et conservée par l'étudiante-chercheure. Le formulaire d'information et de consentement ainsi que le formulaire d'engagement à la confidentialité transmis par courriel par les participants ont également été encryptés. Les notes manuscrites prises au cours des entrevues ont été conservées dans un classeur verrouillé dans un local sous clé à l'Hôpital du Saint-Sacrement jusqu'aux analyses, puis elles ont été détruites. L'ordinateur sur lequel sont stockées toutes les données de recherche rattachées à cette étude, incluant les enregistrements audio, est situé dans un local sous clé de l'Hôpital du Saint-Sacrement. Les résultats de l'étude seront diffusés sous forme globale dans des

revues spécialisées ou lors de présentations scientifiques. Aucune publication ou communication scientifique ne contiendra des informations permettant d'identifier les participants. Les documents papier et les fichiers numériques seront conservés jusqu'à cinq ans après la publication des résultats et seront ensuite détruits.

#### 2.5.6 Évaluation des composantes de l'intervention dans la perspective des femmes ayant reçu une prescription d'HA

Une étude pilote permettra d'obtenir les réactions et commentaires des femmes ayant reçu une prescription d'HA suite à un cancer du sein sur les composantes de l'intervention. Cette étude pilote, qui prendra la forme de simulations de consultations avec des pharmaciens communautaires invités et formés à l'intervention, a déjà fait l'objet d'un protocole ayant été approuvé par le Comité d'éthique de recherche du CHU de Québec-Université Laval. Cette méthode a été retenue puisqu'elle permettra aux femmes de faire l'expérience de l'intervention dans un contexte plus réaliste, soit le contexte d'une pharmacie.

#### 2.6 Étape 5 : Développement d'un plan d'implantation

La cinquième étape consiste à planifier l'adoption (la décision par les intervenants potentiels d'utiliser l'intervention), l'implantation (l'utilisation réelle de l'intervention) et la durabilité de l'intervention (le maintien et l'institutionnalisation de l'intervention) (17). Afin d'obtenir un plan clair de l'implantation attendue, une seconde matrice doit être élaborée. D'abord, les individus ou les groupes d'individus ayant un rôle ou une influence dans l'implantation de l'intervention sont identifiés. Ensuite, de façon similaire à l'Étape 2 (identification des objectifs de l'intervention), des objectifs comportementaux ou environnementaux sont formulés, puis divisés en objectifs de performance. Enfin, des objectifs de changement sont déterminés au croisement entre les objectifs de performance et les facteurs pouvant influencer l'adoption de l'intervention par ceux qui la délivreront, tels qu'ils auront été documentés au préalable. Cette matrice servira ensuite à sélectionner des méthodes théoriques et des applications pratiques ayant le potentiel de faciliter l'adoption, l'implantation et la durabilité de l'intervention. Dans le cadre de ce projet, les besoins des pharmaciens communautaires ont été identifiés à partir de la littérature sur la pratique en pharmacie communautaire et des travaux de l'équipe de Dre Lauzier sur les facteurs

psychosociaux influençant l'intention d'effectuer un suivi systématique pour un autre traitement médicamenteux, soit le traitement médicamenteux antidépresseur (TMA) (104-106). Les propositions des pharmaciens communautaires du comité consultatif et celles des participants interviewés ont également été considérées à cette fin.

## 2.7 Étape 6 : Développement d'un plan d'évaluation

Enfin, la sixième étape vise à planifier l'évaluation de l'intervention. Ce plan doit clarifier comment l'intervention sera évaluée en termes de processus (degré d'implantation des activités, pertinence des méthodes retenues) et d'effets (atteinte des objectifs, impact de l'intervention) (17). Au terme de cette étape, un protocole d'évaluation est établi, incluant le devis d'étude, les indicateurs de succès et leurs mesures, les méthodes de collecte de données ainsi que les analyses prévues. Dans le cadre de notre projet, l'élaboration d'un plan d'évaluation a déjà été enclenchée. Un protocole est présentement en développement par la chercheure principale de l'étude (S.L.) et sera déposé sous peu pour une demande de subvention.

### Chapitre 3 : Article de recherche

En tant que première auteure de ce manuscrit, j'ai été responsable, sous la supervision de l'équipe de chercheurs, de la planification et de la gestion des rencontres du comité consultatif, de la conception des différentes composantes de l'intervention et de son implantation, de la création des outils nécessaires, de la coordination et du recrutement des pharmaciens consultés, de la réalisation des entrevues individuelles auprès d'eux et de l'analyse des données issues de ces rencontres. J'ai rédigé la première version en langue anglaise du manuscrit et j'ai révisé celui-ci en intégrant les commentaires effectués par ma directrice et ma co-directrice. L'article a été corrigé par une traductrice professionnelle. Enfin, l'article présenté dans ce mémoire a été transmis aux co-auteurs (Laurence Guillaumie, Ph.D., Anne Dionne, B. Pharm., Michel Dorval, Ph.D., Hermann Nabi, Ph.D., Julie Lemieux, M.D., M.Sc., F.R.C.P.C., Louise Provencher, M.D., M.Sc., F.R.C.S.C., Sophie Lauzier, Ph.D.) et j'ai intégré les commentaires de ces derniers. Il sera soumis à la revue *Research in Social and Administrative Pharmacy*.

## Résumé

L'adhésion à l'hormonothérapie adjuvante (HA) est sous-optimale pour de nombreuses femmes ayant eu un cancer du sein. Peu d'interventions visant à améliorer l'adhésion à ce traitement ont été évaluées et aucune n'a été offerte dans le contexte de la pharmacie communautaire. Cet article décrit le développement d'une intervention visant à améliorer l'adhésion à l'HA à être offerte en pharmacie communautaire. Le développement de l'intervention a été guidé par l'approche de l'*Intervention Mapping*. Les résultats obtenus suite à la réalisation des six étapes de cette approche sont présentés. L'intervention proposée est brève, adaptée à la trajectoire des patientes ayant une prescription d'HA et guidée par les principes de l'entretien motivationnel. Des outils standardisés guident les consultations du pharmacien. Un plan d'implantation a été établi et une formation en ligne a été conçue pour soutenir les pharmaciens qui offriront l'intervention. Un essai contrôlé et randomisé par grappes sera planifié pour évaluer l'intervention.

# Development of a Community Pharmacy Intervention to Enhance Adherence to Adjuvant Endocrine Therapy among Women with Non-Metastatic Breast Cancer: A Step-by-Step Demonstration of the Intervention Mapping Approach

## Authors and affiliations

Mauranne Labonté, B.A. (M.Sc. Candidate) <sup>a,b,c,d</sup>

Laurence Guillaumie, Ph.D. <sup>b,e</sup>

Anne Dionne, B.Pharm., M.Sc. <sup>a,c,f</sup>

Michel Dorval, Ph.D. <sup>a,c,d,f,g</sup>

Hermann Nabi, Ph.D. <sup>a,c,d,h,i</sup>

Julie Lemieux, M.D., M.Sc. <sup>c,f</sup>

Louise Provencher, M.D., M.A. <sup>c,f</sup>

Sophie Lauzier, Ph.D. <sup>a,b,d,f</sup>

- a. Faculty of Pharmacy, Université Laval, Québec (QC), Canada
- b. CHU de Québec-Université Laval Research Center, Population Health and Optimal Health Practices Unit, Québec (QC), Canada
- c. CHU de Québec-Université Laval Research Center, Oncology Unit, Québec (QC), Canada
- d. Équipe de Recherche Michel-Sarrazin en Oncologie psychosociale et Soins palliatifs (ERMOS), Québec (QC), Canada
- e. Faculty of Nursing, Université Laval, Québec (QC), Canada
- f. Centre des maladies du sein Deschênes-Fabia, CHU de Québec-Université Laval, Québec (QC), Canada
- g. Centre intégré de santé et des services sociaux (CISSS) de Chaudière-Appalaches Research Center, Québec (QC), Canada
- h. Faculty of Medicine, Department of Social and Preventive Medicine, Université Laval, Québec (QC), Canada
- i. Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations, INSERM U. 1018, Villejuif, France

**Corresponding Author**

Sophie Lauzier, Ph.D.

CHU de Québec-Université Laval

Hôpital du Saint-Sacrement

1050, chemin Ste-Foy, Québec (QC), Canada G1S 4L8

418-682-7547

sophie.lauzier@pha.ulaval.ca

**Keywords:** Community pharmacy services; Breast cancer; Adjuvant Endocrine Therapy; Tamoxifen; Aromatase inhibitors; Treatment Adherence and Compliance; Medication Adherence; Intervention Mapping; Program Development; Patient Education.

## Abstract

**Objective:** Adjuvant endocrine therapy (AET) is prescribed for 5 or 10 years to women with non-metastatic breast cancer to reduce risks of recurrence and mortality. However, AET adherence is suboptimal for many women. The few AET adherence-enhancing interventions evaluated to date have provided inconclusive results. In addition, none of these interventions were offered in the community pharmacy setting. Our objective is to describe the development of a community pharmacy intervention aiming to enhance AET adherence.

**Methods:** The development of the intervention was guided by the six-step approach of *Intervention Mapping*: development of a logic model (Step 1); formulation of objectives (Step 2); selection of intervention methods and practical applications (Step 3); development of the intervention (Step 4); planning of its implementation (Step 5); and its evaluation (Step 6). Researchers, pharmacists and women prescribed AET took part in a planning group that was consulted at key moments.

**Results:** The logic model was developed based on women's needs identified through a literature review and a qualitative study (Step 1). The behavioral outcome of the intervention is that each woman with a new AET prescription is adherent to the treatment. She is expected to: acquire knowledge about AET; make an informed decision about AET initiation and persistence; respect administration modalities and cope with side effects (Step 2). Motivational interviewing principles serve to guide the pharmacist (Step 3). The intervention is brief and tailored to AET initiation and follow-up visits. Standardized intervention tools are available as support for pharmacists in their counseling sessions (Step 4). An implementation plan was established and a web course was designed to train the pharmacists (Step 5). A cluster-randomized controlled trial will be conducted to evaluate the intervention (Step 6).

**Conclusion:** The systematic approach used for the development of the intervention may increase its potential for being efficiently implemented and effective.

## Introduction

Women diagnosed with non-metastatic, hormone-sensitive breast cancer (60 to 75% of all breast cancer cases (5)) are prescribed endocrine therapy (tamoxifen or aromatase inhibitors) as an adjuvant treatment to reduce recurrence and mortality risks (5). Adjuvant endocrine therapy (AET) is an oral medication that must be taken daily for 5 or 10 years (5). However, AET adherence is suboptimal for a high proportion of women. Results from a meta-analysis indicate that 31% of women prescribed aromatase inhibitors and 47% of women prescribed tamoxifen, do not persist with AET for the recommended minimum 5 years (8). Furthermore, a systematic review estimated that 28% to 59% of women who persisted with AET did not take their treatment on a daily basis (7). In addition, it has been demonstrated in some studies that women with suboptimal adherence (<80% of prescribed doses claimed at the pharmacy) had a higher mortality risk, compared to women with higher adherence ( $\geq 80\%$  of claimed doses). For these reasons, the development of interventions aiming to improve adherence to AET is highly desirable.

However, to date, very few interventions aimed at enhancing AET adherence were developed and their evaluation has generally provided inconclusive results (11-15). These interventions also shared several important limitations (81). First, the development of these interventions was not based on the previous identification of psychosocial factors influencing AET adherence in the target population. Psychosocial factors are known to be key targets for enhancing adherence considering that they are potentially modifiable by an intervention (9). Second, these interventions mainly relied on educational material and reminders. Results of a systematic review of 109 randomized controlled trials (83) have demonstrated that interventions effective in enhancing medication adherence for chronic illnesses were complex and involved frequent adherence-oriented interactions between patients and health professionals. Third, none of the studies conducted to develop AET adherence-enhancing interventions reported using a systematic and structured approach for their development and the planning of their implementation and evaluation. Use of intervention planning frameworks for the development and evaluation of health promotion interventions could potentially enhance their efficacy (18).

Finally, no previous intervention aimed at enhancing adherence to AET, or any other oral anticancer medication, has been delivered and evaluated in the community pharmacy setting. The promising role of the community pharmacist for medication adherence to oral anticancer therapy was recently suggested (16). Community pharmacists could contribute to improvement of AET adherence in women for at least three reasons: 1) community pharmacists are among the most accessible health professionals and have frequent encounters with patients (in Quebec province, AET is usually dispensed for 30-day periods); 2) pharmacy records contain extensive medication claims data that could be used to detect non-adherence; and 3) community pharmacists can intervene with patients and assist them in overcoming difficulties such as side effects, issues around establishing a routine, or lack of motivation. However, it has been suggested that community pharmacists feel untrained and poorly equipped to monitor oral medication in oncology (16).

In this context, we developed a community pharmacy intervention aimed at enhancing AET adherence among women with non-metastatic breast cancer. The objective of this paper is therefore to describe the development process of this intervention.

## Methods

The development of the intervention was guided by the *Intervention Mapping* (IM) (17), a step-by-step approach used to guide the development and evaluation of complex behavioral interventions in health promotion. This approach serves to systematically take into account empirical evidence, data directly collected in the population targeted by the intervention and behavioral theories, all of which improve the intervention's potential for success (18). IM has been used to design effective interventions in disease prevention (96) and to enhance health care professional practice (97). Interventions developed using the IM approach have led to improved medication adherence in antiretroviral therapy (107) and antidepressant therapy (108). Use of IM to develop pharmacy-based services and health interventions has also recently been encouraged to address challenges met in the community pharmacy setting, such as failure of intervention implementation or evaluation (98).

IM is a six-step approach that follows both a sequential and iterative process. Figure 1 provides a summary of the tasks to be performed at each step; followed by a detailed description of them.

Step	Tasks
Preliminary Step: Establishment of a Planning Group	Form a planning group composed of the relevant stakeholders meeting at key moments of the intervention development.
Step 1: Logic Model of the Problem	Conduct a needs assessment in order to assess the health problem, identify the target population, and determine main behaviors and environmental conditions that influence the health problem.
Step 2: Identification of the Intervention Objectives	Create a matrix of change objectives defined according to the influencing factors in order to achieve the performance objectives and influence behavioral or environmental outcomes.
Step 3: Selection of Theoretical Methods and Practical Applications	Taking into account the context in which the intervention will be delivered, select the theoretical methods and practical applications that will be used in the intervention to achieve the change objectives.
Step 4: Development of the Intervention	Develop the intervention, including the scope and sequence of activities, materials, and modes of delivery.
Step 5: Development of the Implementation Plan	Plan the objectives, activities, and materials necessary to achieve the successful implementation of the intervention by the implementers.
Step 6: Development of the Evaluation Plan	Plan the effect and process evaluations to assess the efficacy of the intervention.

Figure 1. Steps from the Intervention Mapping approach (Adapted from Bartholomew *et al.* 2016)

*Preliminary Step: Establishment of a Planning Group*

IM developers highly recommend the use of a participatory approach to develop the intervention (17). Before embarking on the IM approach, a planning group has to be formed, including key informants regarding the health problem. The aim of this group is to provide a wide and informed vision of the health problem and to inform the different aspects of the intervention development. For the development of interventions aimed at enhancing medication adherence, such a planning group may include health professionals experts of the

disease and its treatment, concerned patients, individuals that will implement the intervention as well as researchers with expertise in health intervention development.

The planning group is met at key moments of the intervention development. During the group meetings, the tasks achieved at this point, the meeting objectives and the documents required for the achievement of the concerned IM step are presented and a discussion take place among planning group members. Between each meeting, the research team can fine-tune the intervention development, content and planning documents. The research team could also invite individual planning group members to review documents and discuss specific issues with them before the next group meeting. The approximate number of meetings necessary for the intervention development could be defined a priori and adjusted along the process according to what is needed for an optimal realization of each step of IM.

#### *Step 1: Logic Model of the Problem*

This step involves the development of the logic model of the problem, i.e. a simplified, visual representation of the relationships between the health problem and factors that may be causing or influencing it (17). Elaboration of the logic model includes identification and understanding of the health problem, its consequences, its behavioral and/or environmental influencing factors and the determinants of these factors (17). Throughout the needs assessment, both qualitative and quantitative data are considered. If the literature is missing important information, supplementary studies may be conducted to complete the logic model.

#### *Step 2: Identification of the Intervention Objectives*

As part of this step, one or more intervention objectives are formulated (17). These behavioral or environmental objectives are the main targets to achieve in order to influence the health problem (17). Then, to clearly establish what the targeted population has to achieve, the behavioral and/or environmental objective is divided into performance objectives. Performance objectives are the logical and procedural steps necessary for the person to achieve the behavioral outcome. Finally, change objectives are defined in each cell of a matrix obtained by cross-tabulating the performance objectives and the factors influencing the behavioral outcome identified in Step 1.

### *Step 3: Selection of Theoretical Methods and Practical Applications*

In this step, theoretical methods and practical applications are selected. A theoretical method is a general technique or process that contributes to change the factors influencing the behavior. Practical applications are derived from theoretical methods and are specific techniques used to deliver the intervention (17). A taxonomy of behavior change methods developed by Bartholomew (17) can be used to guide the developers of the intervention in their choice. Selection of the methods and their associated practical applications is based on the change objectives found in the matrix developed at Step 2, as well as the empirical data on their efficacy in similar settings.

### *Step 4: Development of the Intervention*

The goal at this step is to choose the practical characteristics of the intervention including its scope, content, main components, modes of delivery and required materials (17). At the end of this step, intervention procedures and materials are pre-tested to identify components that would require additional adjustments. Focus groups, individual interviews or questionnaires could be planned with key informants. Real context pilot-testing is also recommended. For instance, it may lead to rethinking the relevance of specific tools or to refining the messages delivered and the visual aspect of the documents produced. Pre-testing components and intervention materials also ensures that the intervention characteristics are consistent with the decisions taken in Steps 1, 2 and 3.

### *Step 5: Development of the Implementation Plan*

This step aims at planning strategies to encourage adoption, implementation and sustainability of the intervention (17). A second matrix is drawn up to achieve this. It includes the identification of individuals or groups of individuals that have a role or some influence in the implementation of the intervention. Then, behavioral and/or environmental objectives are formulated for each group of individuals. These objectives constitute the main target to reach in order to achieve a successful implementation of the intervention. Then, as in Step 2, the behavioral and/or environmental objective are divided into performance objectives. Subsequently, the change objectives are defined in each cell of a matrix obtained by cross-

tabulating the determinants influencing the behavioral outcome and the performance objectives. Finally, change objectives are operationalized into theoretical methods and practical applications in the same way as in Step 3, in order to achieve the behavioral objective.

#### *Step 6: Development of the Evaluation Plan*

Last, developers must draw up a plan to evaluate the intervention (17). Their plan must clarify how they will assess the *processes* (e.g. the extent to which activities were implemented) and the *effects* of the intervention (e.g. its impact, its success in changing the behavioral outcome). In this way, a study protocol is established, including the design, indicators and their measurements, and data collection methods.

#### Results

##### *Preliminary Step: Establishment of a Planning Group*

A planning group of 11 key informants about medication adherence, breast cancer and pharmacy practice was formed based on the research group's contacts. Group members were researchers with expertise in adherence, health intervention development using the IM approach and/or breast cancer (n=5), a hospital pharmacist specialized in oncology (n=1), women with an AET prescription for non-metastatic breast cancer (n=3), community pharmacists working in pharmacies from different banners, having different sizes and clienteles (n=2). Planning group members were met between one and seven times according to their expertise and the intervention development stage. These meetings lasted two hours on average and were co-led by two researchers. Several group members were also contacted by email occasionally to review some documents, which gave the developers the opportunity to improve certain components before the next meeting. Group members that were not usually working at the hospital where the group meetings were held (i.e. community pharmacists and women with an AET prescription) were given a monetary compensation for their parking.

### *Step 1: Logic Model of the Problem*

Establishment of the logic model was undertaken in three stages. First, an initial exploration of the scientific literature enabled researchers to identify AET adherence as an influencing factor of cancer recurrence and its consequences on quality of life and mortality (10, 109). Second, a literature review including several systematic (7, 9, 33, 36, 53, 80) and integrative (35) reviews on AET adherence made it possible to delimit women's needs and factors associated with AET adherence. Third, our team conducted a complementary qualitative study informed by the Theory of Planned Behavior (TPB) (99) to explore women's beliefs on AET adherence (82). This study led to an exploration in greater depth of the findings of the literature review and to validation and refinement of the logic model for the specific population targeted by the intervention. In this study, researchers conducted five focus groups (n=34) and individual interviews (n=9) among women prescribed AET. Detailed methods and results of this qualitative study have been previously described (82).

Figure 2 shows the resulting logic model. Reading from right to left and based on the literature (7, 9, 33, 35, 36, 53, 80), suboptimal AET adherence was identified as a behavioral factor that can lead to a higher risk of recurrence and its associated consequences on the woman's quality of life, such as a higher mortality risk. Consistent with the taxonomy (31) suggested by Vrijens in 2012, researchers considered three dimensions of suboptimal adherence in the logic model: non-initiation of AET, non-persistence for the prescribed length of time and non-compliance (or suboptimal implementation) defined as not taking the medication daily.

In line with the postulate of TPB and our needs analysis, we identified five psychosocial determinants of suboptimal AET adherence. Suboptimal AET adherence is influenced by the woman's lack of *intention* to adhere to AET, namely her lack of motivation to initiate AET, persist with the treatment or respect its daily administration modalities. Intention to adhere to AET is, itself, influenced by four determinants: *knowledge about AET*, *attitude towards AET*, *perceived social support regarding AET use* and *perceived behavioral control*.

First, regarding *knowledge about AET*, several participants in our qualitative study mentioned that they lacked knowledge about AET which influenced their medication-taking behavior to varying degrees. For example, many women said they had insufficient information or unanswered questions about AET efficacy, the hormonal nature of AET, AET-related side effects (both physical and psychological) or dietary restrictions. Some women also reported that they would like to obtain the information on AET in a more understandable format. These needs were also expressed in previous quantitative (32, 36, 38, 53) and qualitative (110-114) studies. In the literature, women reported that they felt they gained control over their condition when they were better informed about the treatment and its side effects (112, 115).

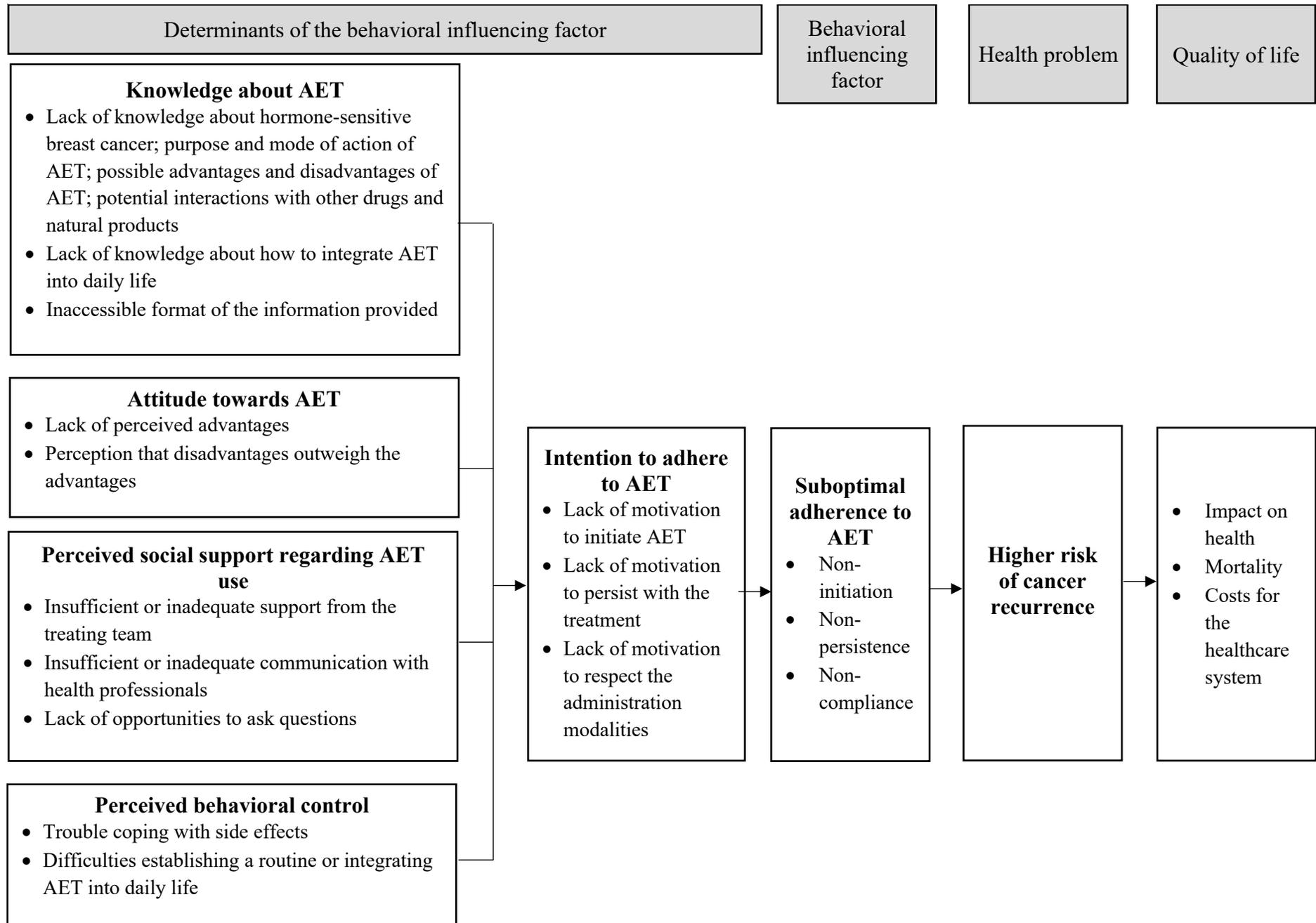
Second, with regard to *attitude towards AET*, our study reported a lack of perceived advantages to treatment persistence. Women did acknowledge that AET offered them a partial protection against recurrence, but a number of them felt that this benefit did not outweigh the disadvantages of the treatment, especially the side effects. Perceived advantages of persisting with AET, such as protection against a recurrence, was also reported as an influencing factor in the literature (112).

Third, even though the TPB includes the construct '*subjective norm*' defined as the perceived approval or disapproval of significant others regarding AET (93), in our population this key factor of AET adherence manifested itself rather as '*perceived social support regarding AET use*'. Several women in our study and others viewed the importance of support from the treating team as an influencing factor of AET adherence (36, 53). Also identified by some women in our study as key for AET adherence was experiencing support from relatives, other healthcare professionals, including community pharmacists, and breast cancer survivors also prescribed with AET.

Fourth, *perceived behavioral control* constitutes the woman's perception of her ability to adhere to AET, influenced by both the facilitating factors and the barriers she is facing. For instance, many women had trouble coping with side effects and difficulties in establishing a

routine or in integrating AET in daily life. Previous quantitative (54, 71) and qualitative (110-115) studies have also reported the same difficulties.

Figure 2. Logic model based on the needs assessment and the Theory of Planned Behavior (Step 1 of *Intervention Mapping*)



## *Step 2: Identification of the Intervention Objectives*

Intervention objectives were formulated in collaboration with the planning group. Table 1 shows the matrix in its final form. The behavioral objective of the intervention is that *'Each woman with a new AET prescription is adherent to the treatment'*. The achievement of this behavioral objective is expected to improve the targeted health problem, hence no environmental objective was formulated for this specific intervention. Although the behavioral objective focusses on adherence, we took into account throughout the intervention development process that the optimal adherence level for a woman might not necessarily be 100%. Indeed, the optimal adherence level for each woman is the one she can achieve according to her preferences, context and experience with AET. Six different performance objectives (PO) were considered essential for achievement of the behavioral objective by the planning group members, based on their clinical and patient experience, the literature and the qualitative study. By the end of the intervention, it is expected that: (PO1) *the woman and the pharmacist both agree to take part in the intervention*; (PO2) *the woman acquires general knowledge about hormone-sensitive breast cancer and AET*; (PO3) *the woman makes an informed decision about AET initiation*; (PO4) *the woman respects AET administration throughout the treatment*; (PO5) *the woman copes with AET side effects*; and that (PO6) *the woman makes an informed decision about AET persistence for the prescribed length of time*. Then, at the cross-tabulation of the five influencing factors identified in Step 1 (*knowledge, attitude, perceived social support, perceived behavioral control, intention*) and the six performance objectives, change objectives were defined (i.e. *the woman expresses her intention of persisting with AET despite the side effects*).

Table 1. Matrix of change objectives

*Behavioral objective : Each woman with a new AET prescription is adherent to the treatment*

Performance objectives	Influencing factors				
	Knowledge	Attitude	Perceived social support	Perceived behavioral control	Intention
<b>PO1. The woman and the pharmacist both agree to take part in the intervention</b>	<p>K1. The woman knows what the intervention involves</p> <p>K2. The woman knows what are the advantages and disadvantages of taking part in the intervention</p>	<p>A1. The woman recognizes the advantages of taking part in the intervention</p> <p>A2. The woman recognizes that the pharmacist is a resource person that she can consult when necessary</p>			I1. The woman expresses her intention to take part in the intervention
<b>PO2. The woman acquires general knowledge on hormone-sensitive breast cancer and AET</b>	<p>K3. The woman knows about hormone-sensitive breast cancer</p> <p>K4. The woman knows the purpose of AET (curative vs preventive)</p> <p>K5. The woman knows about the general AET mechanism of action</p> <p>K6. The woman is aware of the possible advantages and disadvantages of AET</p> <p>K7. The woman knows the expected length of AET</p> <p>K8. The woman knows about possible interactions between hormone replacement therapy, natural health products and other drugs</p>	<p>A2. The woman recognizes that the pharmacist is a resource person that she can consult when necessary</p>	<p>PSS1. The woman knows that other women have successfully taken AET</p>		

Performance objectives	Influencing factors				
	Knowledge	Attitude	Perceived social support	Perceived behavioral control	Intention
	<p>K9. The woman knows the importance of taking calcium and vitamin D (if applicable)</p> <p>K10. The woman has reliable resources (human or written) to support her in AET and knows that her pharmacist and/or doctor can also refer resources to her</p>				
<b>PO3. The woman makes an informed decision about AET initiation</b>	<p>K11. The woman knows the advantages and disadvantages of initiating AET</p>	<p>A2. The woman recognizes that the pharmacist is a resource person that she can consult when necessary</p> <p>A3. The woman recognizes that ambivalence is normal when starting a treatment</p> <p>A4. The woman recognizes the advantages of initiating AET</p>	<p>PSS2. The woman knows that she can contact her pharmacist and/or her doctor if she has questions about AET initiation</p>	<p>PC1. The woman feels capable of making an informed decision about AET initiation</p>	<p>I2. The woman expresses her intention to initiate treatment</p>

Performance objectives	Influencing factors				
	Knowledge	Attitude	Perceived social support	Perceived behavioral control	Intention
<b>PO4. The woman respects the AET administration modalities throughout the treatment</b>	<p>K12. The woman knows the AET administration modalities (schedule, dosage, potential interactions, what to do when a dose is omitted)</p> <p>K13. The woman knows the advantages and disadvantages of respecting AET administration modalities (schedule, dosage, potential interactions, what to do when a dose is omitted)</p>	<p>A2. The woman recognizes that the pharmacist is a resource person that she can consult when necessary</p> <p>A5. The woman recognizes the advantages of respecting the AET administration modalities throughout the treatment</p>	<p>PSS3. The woman knows that, when necessary, she can talk openly about her treatment with her pharmacist and/or doctor and that they can support her</p> <p>PSS4. The woman knows that, when necessary and if it is possible, she can involve her close relatives to support her with the treatment</p>	<p>PC2. The woman identifies strategies that could help her to respect the administration modalities</p> <p>PC3. When necessary, the woman identifies potential barriers that might keep her from respecting administration modalities so she can adopt new strategies</p>	<p>I3. The woman expresses her intention to respect AET administration modalities throughout the treatment</p>
<b>PO5. The woman copes with AET side effects</b>	<p>K14. The woman knows about potential AET side effects</p> <p>K15. The woman knows that some symptoms might not be attributable to AET</p> <p>K16. The woman knows strategies to cope with AET side effects and understands their limitations</p> <p>K17. The woman knows which symptoms require her to consult with her pharmacist and/or her doctor (“red flags”)</p>	<p>A2. The woman recognizes that the pharmacist is a resource person that she can consult when necessary</p> <p>A6. The woman is aware there are strategies to cope with side effects before decreasing or stopping AET</p>	<p>PSS5. The woman knows she can contact her pharmacist and/or her doctor if she has side effects</p>	<p>PC4. The woman mobilizes strategies to cope with AET side effects</p> <p>PC5. When necessary, the woman identifies barriers that might keep her from coping with side effects so she can adopt new strategies</p>	<p>I4. The woman expresses her intention of persisting with AET despite the side effects</p>

Performance objectives	Influencing factors				
	Knowledge	Attitude	Perceived social support	Perceived behavioral control	Intention
<b>PO6. The woman makes an informed decision about AET persistence for the prescribed length of time</b>	<p>K18. The woman knows about the advantages and disadvantages of persisting with AET for the prescribed length of time</p> <p>K19. The woman knows she should inform her pharmacist and/or the doctor if she stops the treatment</p>	<p>A2. The woman recognizes that the pharmacist is a resource person that she can consult when needed</p> <p>A7. The woman recognizes the advantages of persisting with AET for the prescribed length of time</p>	<p>PSS6. The woman knows she can contact her pharmacist and/or her doctor if she has questions about treatment persistence</p> <p>PSS7. The woman knows that her pharmacist and/or her doctor will support her if she chooses to stop the treatment and will guide her towards resources if necessary</p>	<p>PC6. The woman feels capable of making an informed decision about AET persistence</p> <p>PC7. The woman identifies strategies that could help her with AET persistence for the prescribed length of time</p> <p>PC8. If needed, the woman identifies barriers that could keep her from persisting with AET so she can adopt new strategies</p>	<p>I5. The woman expresses her intention to persist with the AET for the prescribed length of time</p>

### *Step 3: Selection of Theoretical Methods and Practical Applications*

Motivational interviewing (116) (MI) was selected as the theoretical method for the pharmacist's intervention. It is known as a basic method at the individual level according to the taxonomy of Bartholomew (17). MI is a collaborative conversation style to reinforce a person's motivation and commitment to change (116). We made this choice for different reasons. First, initially used with individuals having substance abuse disorders, MI is now used in a number of settings, including treatment adherence (116). According to a review (117), several interventions guided by MI had a small but positive effect on medication adherence in adults treated for chronic diseases. Another review (118) showed medication adherence was also improved by MI, especially among minority populations. Second, in the context of community pharmacy practice, the potential of MI lies in the feasibility of its implementation, given the possible briefness of consultations and the important number of clients (119). Finally, among the studies assessed so far (11-15), the only intervention (12) in adherence to AET that demonstrated a statistically significant effect was one that included principles of MI in its intervention strategies.

The selected practical application of MI is the pharmacist providing brief individual face-to-face consultations. This application was selected because it can be integrated into the regular practice of pharmacists in a community pharmacy setting. Since learning and assimilating MI requires extended training and coaching (116), researchers considered only specific principles of MI in the development of the present intervention. For this reason, when applied to the consultation to be offered in a community pharmacy setting, selected MI principles include these four steps and communication techniques(116). The pharmacist will: 1) engage in a mutual trusting relationship with the woman (*engaging*); 2) bring the woman to express herself on her experience with AET and clarify the direction of the consultation according to her needs (*focusing*); 3) elicit the woman's AET knowledge and motivation, provide her with the necessary information and question her about it (i.e. the Elicit-Provide-Elicit method) (*evoking*); and 4) develop a specific plan that corresponds to the woman's needs and to what she would be willing to implement (*planning*). These four steps will be performed with an emphasis on asking open questions, using reflective listening, providing

summaries and reinforcement (116). Table 2 is a summary of the definition, parameters, practical applications of MI and detailed information on the brief individual consultations.

Table 2. Theoretical method, definition, parameters, practical applications and steps and communication techniques (Based on Bartholomew *et al.* 2016)

Method	Definition	Parameters	Practical applications	Detailed information on the brief individual consultation
Motivational Interviewing (116)	“Providing a collaborative, goal-oriented style of communication with particular attention to the language of change; designed to strengthen personal motivation for and commitment to a specific goal by eliciting and exploring the person’s own reasons for change within an atmosphere of acceptance and compassion.” (17)	“A supportive relationship between client and professional combined with the evocation of change talk. Professionals must recognize that MI involves collaboration not confrontation, evocation not education, autonomy rather than authority, and exploration instead of explanation.” (17)	Providing brief individual consultations ( $\leq 5$ min) to women with AET.	<hr/> <p>Follow IM’s four steps:</p> <p><i>Engaging</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ask about the nature of the consultation (AET initiation or AET follow-up)</li> </ul> <p><i>Focusing</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ask about the current AET-taking behavior, difficulties encountered and strategies used to cope with them, perceived advantages and motivation to persist with AET</li> </ul> <p><i>Evoking</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Discuss problem-solving strategies</li> <li>• Exchange information with the approach Elicit-Provide-Elicit, especially in the face of resistance</li> </ul> <p><i>Planning</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ask the woman which strategies she is willing to implement and plan a follow-up</li> </ul> <hr/> <p>Mobilize communication techniques:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ask open questions to offer latitude to the woman</li> <li>• Reflect the explicit or implicit meaning of the woman’s speech</li> <li>• Summarize two or more of the woman’s preoccupations or statements, make a link or highlight a transition</li> <li>• Value a positive attitude or behavior shown by the woman</li> </ul> <hr/>

#### *Step 4: Development of the Intervention*

Researchers, guided by the planning group, developed the intervention sequence and associated intervention tools (Table 3). The developed intervention is tailored to AET trajectory and woman's needs. Indeed, women's needs may change between when they initiate AET and as they progress through the treatment (54, 82). In addition, since initiation and follow-up do not require the same actions, the pharmacist offers two types of consultations : intervention at initiation, during the woman's first pharmacy visit for AET initiation, and intervention at follow-up, throughout her renewal visits.

Table 3. Intervention sequence and tools

Consultation type	Information to provide or discuss with the woman	Information to obtain from the woman	Change objectives targeted (see Table 1)	Intervention tools
AET initiation consultation	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hormone-sensitive breast cancer, mode of action of AET, potential interactions</li> <li>2. Administration modalities</li> <li>3. Respect of administration modalities</li> <li>4. Persistence for the prescribed duration</li> <li>5. Mutual commitment by both the pharmacist (in name of its team) and the woman to systematic follow-up consultations</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Reason for the prescription</li> <li>2. Main concerns of the woman</li> <li>3. Verbal agreement on follow-up consultations</li> </ol>	<p>K1, K2, K3, K4, K5, K6, K7, K8, K9, K10, K11, K12, K14 A1, A2, A3, A4 PSS1, PSS2, PSS3 PC1 I1, I2</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Written manual for AET initiation</li> <li>2. Illustrations of AET mechanisms of actions (if necessary)</li> </ol>
Follow-up consultations	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Identification of strategies to cope with side effects</li> <li>2. Respect of administration modalities and strategies to cope with difficulties</li> <li>3. Reminder of the advantages of persisting for the prescribed duration</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Experienced side effects and strategies used to cope with them</li> <li>2. Respect of administration modalities and strategies used</li> <li>3. Motivation and capacity to persist with the treatment</li> <li>4. Summary of the consultation</li> <li>5. Verbal agreement on follow-up visits</li> </ol>	<p>K13, K15, K16, K17, K18, K19 A2, A5, A6, A7 PSS4, PSS5, PSS6, PSS7 PC2, PC 3, PC4, PC5, PC6, PC7, PC8 I3, I4, I5</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Written manual for follow-up visits</li> <li>2. Evidence-based booklet describing potential strategies to cope with AET-related difficulties (if needed)</li> </ol>

### *Intervention tools*

Three intervention tools were developed. Two written manuals were designed for the pharmacist to use during AET counseling. The woman can bring those manuals home and consult them when needed. The first manual deals with important information at first counseling concerning AET initiation: presentation of AET, administration modalities and possible concerns of the woman (See Appendix F). The second manual is for follow-up visits. It explores potential difficulties, e.g. side effects, difficulties in establishing a routine or lack of motivation to persist (See Appendix G). These prescription-sized manuals were designed to be a guide for the pharmacists during their counseling as they provide examples of questions to ask, important information to discuss with the women and illustrations of the mechanisms of action of tamoxifen and aromatase inhibitors (See Appendix H). In addition, an evidence-based booklet describing potential pharmacological and non-pharmacological strategies to cope with 19 side effects and other AET-related difficulties was also developed (See Appendix I). This booklet is available in two formats: a longer version for the pharmacist to use during counseling (See Appendix J for an example) and a shorter version for the woman (See Appendix K for an example).

### *Feedback on intervention tools*

Nine pharmacists gave feedback on intervention tool prototypes between May and July, 2018. Researchers showed the prototypes to the two community pharmacists in our planning group first, then to pharmacists in an academic position with expertise in training community pharmacists (n=2) and to practicing community pharmacists (n=5), to obtain their comments and suggestions on the tools. Participants were recruited through a list of references drawn up by the planning group. Community pharmacists were eligible if they were working a minimum of 20 hours on average per week in a community pharmacy. Research team member (M.L.) contacted potential participants to verify their admissibility and to present the study in detail. The ethics committee of the *CHU de Québec-Université Laval* approved the study and informed consent was obtained from each participant. In addition, to prevent the use and dissemination of material, each participant signed a confidentiality agreement. Pharmacists received an email invitation that allowed them two months of online access to the intervention components and tools. An individual semi-structured interview was then

scheduled at a location and time according to the participant's convenience. Researchers chose this method since it allowed pharmacists to express themselves in confidence. A monetary compensation of \$50 CAD was offered to each participant, except for the community pharmacist members of the planning group.

Individual interviews lasted 45 minutes on average, and were conducted by the same research team member (M.L.) with each subject. Individual interviews were recorded on audiotape and structured handwritten notes were taken. Appropriateness, completeness, acceptability and feasibility of the intervention components and materials were assessed through an interview guide developed by the research team and tested with the two planning group community pharmacists. The guide comprised different sections: general comments on the intervention tools; specific comments on the content and format of each tool; intervention implementation; and professional characteristics. Analysis of each interview was done by classifying individual data into specific categories (highlights, weaknesses, minor and major changes to consider). Data from all interviews was then sorted, according to whether tool content or format was concerned, and summarized in a table that included reported strengths and recommendations for improvements (Table 4). Frequencies of statements spontaneously reported by pharmacists are also shown.

Participants showed an overall high appreciation of the intervention components. With regard to the intervention tools developed, the strengths most frequently reported were the two written manuals for AET initiation and follow-up consultations. Their structure and use of sections were appreciated and the information was judged to be relevant, complete or presented in an accessible and understandable manner by the vast majority of participants. Most participants also appreciated the visual aspect.

However, some improvements must be made before finalizing the intervention components, especially the way the tools should be used. For instance, to demonstrate the manuals' flexibility, we should consider the possibility to adapt the manuals for phone appointments when an in-person appointment is not feasible. Namely, community pharmacists working in short-staffed settings and already performing phone consultations with some of

their clients found that using the written manuals in face-to-face counseling would not be possible considering their workload. We should also insist on the relevance of using these written manuals with every woman, since few participants said they usually address adherence issues only when patients report them during consultation. Finally, we should add more explanations on how to use the manuals (e.g. questions to be asked in bold characters) and the other tools, since not all participants understood that their use still allowed them flexibility when providing their consultations.

Table 4. Intervention tools: Reported strengths and improvements to be made based on pharmacists' feedback (n=9)

Intervention tools	Reported strengths	Pharmacists part of the planning group (n=2)	Pharmacists part of the pretest (n=7)	Total (n=9)	Improvements to be made	Pharmacists part of the planning group (n=2)	Pharmacists part of the pretest (n=7)	Total (n=9)
<b>Content of intervention tools</b>								
General comments on written manuals	- structure of the manuals and use of different sections - good or well made		4/7*	4/9	- insist on the possibility of making a follow-up by phone or an in-person appointment to demonstrate the manuals' flexibility (i.e. for pharmacists working in short-staffed pharmacies where manuals would be hard to use)	1/2	2/7	3/9
	- suits the pharmacist intervention well		1/7	1/9	-			
	- information is relevant, complete and presented in an accessible and understandable manner		4/7	4/9	-			
	- suggestions of resources for the patient		1/7	1/9	- add details for each suggested resource		1/7	1/9
Manual for AET initiation	- great use of diagrams - reassuring for the patient		2/7	2/9	- add details about which type of medication has to be taken with or without food		1/7	1/9
Manual for AET follow-up visits	- adaptable for phone follow-up or to be used at the counter		2/7	1/9	- insist on the relevance of using this manual systematically (i.e. for pharmacists that address adherence problems only when patients report them during consultation)		2/7	2/9
Illustrations of AET mechanisms of action	- addresses a need - relevant for the patient - well explained in everyday language - great - would help memorization	1/2	2/7	3/9	- specify that they are meant to be used during counseling, not given to the woman	1/2		1/9
Evidence-based booklet addressing AET-related difficulties (pharmacist's version)	- suggested strategies are helpful or relevant - addresses important aspects - clear and concise - references are shown		3/7	3/9				
	- good amount of information		2/7	2/9			1/7	1/9

<b>Intervention tools</b>	<b>Reported strenghts</b>	Pharmacists part of the planning group (n=2)	Pharmacists part of the pretest (n=7)	Total (n=9)	<b>Improvements to be made</b>	Pharmacists part of the planning group (n=2)	Pharmacists part of the pretest (n=7)	Total (n=9)
Evidence-base booklet addressing AET-related difficulties (woman's version)	- good strategies - clear or useful - helpful and reassuring for the patient		2/7 3/7 3/7	2/9 3/9 3/9	- make sure language level is adapted for patients with a lower health literacy			
<b>Format of intervention tools</b>								
General comments on written manuals	- visual aspect - color distinction between the manuals - good reminder - adequate length and size	2/2	4/7 1/7 1/7 1/7	6/9 1/9 1/9 2/9	- adapt for black and white printing - facilitate online viewing during provision of the program - move the logos to the back of the manual - add explanations on how to use the manuals (e.g. questions to be asked in bold characters)	1/2 1/2	3/7 1/7 1/7	4/9 1/9 2/9 2/9
Manual for AET initiation					- lighten page on recurrence after diagnosis	1/2		1/9
Manual for AET follow-up visits								
Illustrations of AET mechanisms of action	- visual aspect - useful format		4/7 1/7	4/9 1/9	- adapt for black and white printing (use different shapes instead of different colored circles )		1/7	1/9
Evidence-based booklet addressing AET-related difficulties (long version)	- adequate length - possibility of using an electronic version - possibility of using a paper version		2/7 3/7 2/7	2/9 5/9 2/9	- continue to offer a paper version but mention that only the electronic version will be updated		1/7	1/9
Evidence-base booklet addressing AET-related difficulties (short version)	- useful format - adapted to black and white printing	1/2		1/9 1/9	- add a notice to indicate that the pharmacist's judgement will always take precedence		1/7	1/9

\*Frequency of the statements spontaneously reported by pharmacists when answering open questions.

### *Step 5: Development of the Implementation Plan*

A second matrix of change objectives was elaborated to support community pharmacists in the adoption, implementation and sustainability of the intervention. The behavioral outcome (*'each pharmacist successfully implements the intervention to enhance AET adherence among women initiating the treatment'*) was divided into five performance objectives: (PO1) *the pharmacist adopts the intervention*; (PO2) *the pharmacist assimilates the intervention components*; (PO3) *the pharmacist makes adjustments to his/her environment to prepare for the implementation of the intervention*; (PO4) *the pharmacist and his/her pharmacy team agree on a time to implement the intervention*; (PO5) *the pharmacist and his/her team maintain the implemented intervention*. Change objectives were then defined at the cross-tabulation of influencing factors (*knowledge, attitude, subjective norm, perceived behavioral control, intention*) and performance objectives. Since no AET adherence-enhancing intervention has been assessed to date in a community pharmacy setting, influencing factors had to be identified differently. Therefore, researchers based the identification of influencing factors on the literature on barriers and facilitators of pharmacy practices adoption (120-123), and also on the extensive work by our team on psychosocial factors associated with the intention to perform systematic treatment monitoring for a different long-term oral treatment (antidepressant drug treatment) (104-106). Theoretical methods and practical applications were chosen accordingly. Table 5 and Table 6 present the resulting matrix and strategies for implementation.

Table 5. Matrix of change objectives for implementation

*Behavioral objective: Each pharmacist successfully implements the intervention to enhance AET adherence among women initiating the treatment*

Performance objectives	Influencing factors				
	Knowledge	Attitude	Subjective norm	Perceived behavioral control	Intention
<b>PO1. The pharmacist adopts the intervention</b>	K1. The pharmacist knows about the intervention	A1. The pharmacist recognizes that implementation could be rewarding for both the woman and his/her team A2. The pharmacist recognizes the potential benefits of implementing the intervention for women with AET	SN1. The pharmacist believes the pharmacy team would approve of and encourage implementation of the intervention SN2. The pharmacist believes that women with AET would approve of and encourage implementation of the intervention	PBC1. The pharmacist feels able to adopt the intervention	I1. The pharmacist expresses the intention to adopt the intervention

Performance objectives	Influencing factors				
	Knowledge	Attitude	Subjective norm	Perceived behavioral control	Intention
<b>PO2. The pharmacist assimilates the intervention components</b>	K2. The pharmacist knows basics of AET pharmacotherapy K3. The pharmacist knows evidence-based information on AET adherence K4. The pharmacist knows the principles of motivational interviewing K5. The pharmacist knows the intervention sequence K6. The pharmacist knows the content of the consultations at initiation and follow-up, and how to use related intervention tools	A3. The pharmacist recognizes the advantages of completing the intervention training program and using the intervention tools	SN3. The pharmacist believes that the pharmacy team would approve of and encourage completion of the training program and use of the intervention tools	PBC2. The pharmacist feels able to complete the training program and use the intervention tools PBC3. The pharmacist feels able to identify a woman initiating AET PBC4. The pharmacist feels able to inform the woman about hormone-sensitive breast cancer and AET PBC5. The pharmacist feels able to question the woman's intention to initiate and persist with AET PBC6. The pharmacist feels able to question the woman about AET-related difficulties and coping strategies PBC7. The pharmacist feels able to question the woman about respecting AET administration modalities PBC8. The pharmacist feels able to inform the woman about the potential risks of premature cessation of AET	I2. The pharmacist states its intention to complete the training program and use the intervention tools

Performance objectives	Influencing factors				
	Knowledge	Attitude	Subjective norm	Perceived behavioral control	Intention
<b>PO3. The pharmacist makes adjustments to his/her environment to prepare for the implementation of the intervention</b>	K7. The pharmacist knows which adjustments to make to the pharmacy environment to facilitate implementation of the intervention	A4. The pharmacist recognizes that the implementation of the intervention is a team commitment A5. The pharmacist recognizes the importance of holding consultations in a quiet area		PBC9. The pharmacist and pharmacy team agree on the strategies to perform and document the consultations PBC10. The pharmacist identifies alternatives to employ when short-staffed or time-restricted	I3. The pharmacist and pharmacy team state their intention to use these strategies to prepare for the intervention implementation
<b>PO4. The pharmacist and his/her pharmacy team agree on a time to implement the intervention</b>				PBC11. The pharmacist and pharmacy team feel able to implement the intervention at the selected time	I4. The pharmacist and pharmacy team express their intention to implement the intervention
<b>PO5. The pharmacist and his/her team maintain the implemented intervention</b>		A6. The pharmacist recognizes the advantages of maintaining the implemented intervention	SN4. The pharmacist believes the pharmacy team would approve and encourage the sustainability of the implemented intervention SN5. The pharmacist believes that women with AET would approve and encourage the sustainability of the implemented intervention	PBC12. The pharmacist and pharmacy team feel able to maintain the intervention over time	I5. The pharmacist and pharmacy team state their intention to maintain the implemented intervention over time

Table 6. Theoretical methods, definitions, parameters and practical applications for implementation (Based on Bartholomew *et al.* 2016)

Method (Related theory)	Definition	Parameters	Practical Applications
Modeling (Social Cognitive Theory) (100)	“Providing an appropriate model; being reinforced for the desired action.” (17)	“Attention, remembrance, self-efficacy and skills, reinforcement of model, identification with model, coping model instead of mastery model.” (17)	Video demonstrating expected consultations in a web-based training, followed by explanations from an expert.
Facilitation (Social Cognitive Theory) (100)	“Creating an environment that makes the action easier or reduces barriers to action.” (17)	“Requires real changes in the environment instead of in the perceptions of the environment. Requires the identification of barriers and facilitators and the power for making the appropriate changes. Facilitating conditions on one environmental level are usually dealt with by intervening on a higher environmental level.” (17)	Adaption of the work environment. Provision of tools and information online to facilitate the implementation: when to deliver the intervention during the AET trajectory, where in the pharmacy and how to use the tools developed to support the counseling.

### *Web-based training program*

To support the pharmacist for the implementation and delivery of the intervention, a 90-minute web-based training program was developed in collaboration with the pharmacist specialized in oncology and community pharmacists members of the planning group. The training program comprises four sections: 1) review of AET pharmacotherapy; 2) evidence-based information on AET adherence; 3) presentation of motivational interviewing principles and tools for intervention delivery; 4) video simulations of AET counseling based on the intervention tools and the principles of motivational interviewing. Access to the web-based training program can be obtained by contacting the corresponding author. The training program must be completed before the beginning of the intervention, in one or more sessions. A web-based consultation service is also planned for pharmacists, where they could exchange questions with a pharmacist specialized in oncology.

Between May and July 2018, the same community pharmacists (n=9) consulted at Step 4 provided feedback on the web-based training program. Table 7 contains a summary of the reported strengths and improvements to be made to the web-based program. Potential facilitators and barriers to implementation as seen by pharmacists are summarized in Table 8. Appreciation of the web-based program was also high among the participants, especially for the first (review of AET pharmacotherapy) and third (presentation of motivational interviewing principles and tools for intervention delivery) sections of the training program. Information and data shown in these sections were found to be complete, accurate or relevant. However, improvements need to be made on three aspects of the training program. First, based on the participants' comments and suggestions, more explanation should be offered about how MI principles are suitable for their practice. Participants did not share similar backgrounds in communication techniques (recently graduated pharmacists with a Pharm.D. compared to pharmacists who had graduated more than 10 years earlier) and not all were familiar with MI. Second, it was mentioned that a separate section, in addition to the videos presenting simulated consultations, should thoroughly present each developed tool with further explanation on how to use them in daily practice. Third, alternatives to consultations in the private office should be presented (e.g. phone follow-up, consultation at the counter) to demonstrate the feasibility and flexibility of the intervention. Finally, in order to fit real-

life practice and enable pharmacists to recognize themselves in the videos, the simulations presented should be shorter and faster-paced: the initial examples lasted approximately nine minutes.

Potential facilitating factors and barriers as seen by pharmacists also contributed to the formulation of the implementation plan. Main facilitators of the intervention implementation that were mentioned by the pharmacists interviewed were: the perceived flexibility of the tools (i.e. suitable for phone follow-up), the availability of tools online and a quick and easy access to the tools on every computer in the laboratory. Potential barriers identified were the work team's lack of time to deliver the intervention, too many customers and customers in a rush.

Table 7. Web-based training program: Reported strengths and improvements to be made based on pharmacists' feedback (n=9)

Sections of the web-based training program	Reported strenghts	Pharmacists part of the planning group (n=2)	Pharmacists part of the pretest (n=7)	Total (n=9)	Improvements to be made	Pharmacists part of the planning group (n=2)	Pharmacists part of the pretest (n=7)	Total (n=9)
<b>Content of the web-based program</b>								
General comments	- logic or adequate sequence		2/7*	2/9	- end the program with a conclusion (next steps, suggestions to facilitate implementation)	2/2	4/7	6/9
Introduction	- helps to understand the program's objective		1/7	1/9	- elaborate on the project context to show its credibility (researchers' projects and funding received)	1/2	2/7	3/9
	- helps to understand the pharmacist's relevance throughout the process		1/7	1/9				
	- good, adequate or interesting		4/7	4/9	- add details on what is expected from the pharmacist throughout this program		1/7	1/9
Section 1 : Review of AET pharmacotherapy	- good sequence or structure		2/7	2/9	- add explanation on treatment duration (5 or 10 years)	1/2	5/7	6/9
	- interesting or very good		3/7	3/9	- add explanation on HER-2 status and lymph nodes	1/2	1/7	2/9
	- presentation of helpful resources (e.g. GEOQ)	1/2	2/7	3/9	- add explanation on treatment sequence or potential molecule changes	1/2	2/7	3/9
	- good reminder	1/2	4/7	5/9				
	- complete, accurate or relevant information	2/2	4/7	6/9	- add suggestions of resources or articles for further explanation		2/7	2/9
Section 2 : Evidence-based information on AET adherence	- good structure	1/2	1/7	2/9				
	- helps to understand the pharmacist's importance for this treatment or the need for this type of program	1/2	2/7	3/9				
	- well made, explained or summarized	1/2	3/7	4/9				
	- relevant or raising awareness	1/2	2/7	3/9				
Section 3 : Presentation of motivational interviewing principles and tools for intervention delivery	- relevant or complete information	2/2	4/7	6/9	- explain how MI principles are suitable to their pharmacy practice		2/7	2/9
	- good advice		1/7	1/9				
	- suitable for pharmacists		1/7	1/9	- use a different section to present each intervention tool and planned use thoroughly	1/2	3/7	4/9
	- interesting		4/7	4/9				
	- good reminder	1/2	1/7	2/9				
Section 4 : Video simulations of AET counseling based on	- interesting or instructive		3/7	3/9	- present alternatives to consultations in the private office (phone follow-up, consultation at the counter) to demonstrate their feasibility	2/2	2/7	4/9
	- relevance of the second simulation		1/7	1/9				
	- relevance of the third simulation	1/2	2/7	3/9				

Sections of the web-based training program		Reported strenghts	Pharmacists part of the planning group (n=2)	Pharmacists part of the pretest (n=7)	Total (n=9)	Improvements to be made	Pharmacists part of the planning group (n=2)	Pharmacists part of the pretest (n=7)	Total (n=9)
the intervention tools and the principles of motivational interviewing						- present shorter and faster-paced simulations to fit the pharmacist's real practice - present a simulation on difficulties with taking medication daily	2/2	4/7	6/9
Feedback on video simulations		- good or complete - good reminder of MI principles	1/2	3/7	4/9	- deepen the explanation of MI principles	1/2	1/7	2/9
<b>Format of the web-based program</b>									
General comments						- add approximate length of each section - offer an audio version - use different learning methods to facilitate memorization (quiz, statistics, animations, testimonies)	2/2	2/7	4/9
Introduction		- adequate length		2/7	2/9				
Section 1 : Review of AET pharmacotherapy		- adequate length - adequate sound or speed	2/2	3/7	5/9	- add a printable version - add a glossary similar to the one used in Section 3 - redo with better sound and possibility of seeing the narrator		4/7	4/9
Section 2 : Evidence-based information on AET adherence		- adequate length - good use of keywords - good environment		2/7	2/9	- combine this section with the Introduction - redo in a quieter environment		2/7	2/9
Section 3 : Presentation of motivational interviewing principles and tools for intervention delivery		- great use of glossary - visual aspect - adequate length	1/2	4/7	5/9	- redo with higher volume - facilitate access to tools - add a printable version	1/2	2/7	3/9
			1/2		1/9		2/2	2/7	4/9
			1/2		1/9			1/7	1/9

Sections of the web-based training program	Reported strenghts	Pharmacists part of the planning group (n=2)	Pharmacists part of the pretest (n=7)	Total (n=9)	Improvements to be made	Pharmacists part of the planning group (n=2)	Pharmacists part of the pretest (n=7)	Total (n=9)
Section 4 : Video simulations of AET counseling based on the intervention tools and the principles of motivational interviewing	- good acting of the pharmacist		3/7	3/9	- add a readable version		1/7	1/9
	- good acting of the first patient	1/2	2/7	3/9	- replace the second patient for a more realistic impression or consider using the same patient for all simulations	1/2	4/7	5/9
Feedback on video simulations	- good use of keywords	1/2	3/7	4/9	- redo in a quieter environment	2/2	2/7	4/9
	- adequate length		1/7	1/9	- add a readable version		1/7	1/9

\*Frequency of the statements spontaneously reported by pharmacists when answering open questions.

Table 8. Web-based training program: Potential facilitators and barriers to implementation as seen by pharmacists (n=9)

Sections of the web-based training program	Potential facilitators			Potential barriers				
	Pharmacists part of the planning group (n=2)	Pharmacists part of the pretest (n=7)	Total (n=9)	Pharmacists part of the planning group (n=2)	Pharmacists part of the pretest (n=7)	Total (n=9)		
Introducing the web-based training program to pharmacists	- Banner encourages implementation of the intervention	2/2*	2/9	- Lack of a pre-established protocol with suggestions to facilitate implementation	1/7	1/9		
	- Show how the intervention could be profitable in terms of customer fidelity (i.e. perceived role of the pharmacist, increased recognition)	1/2	1/7				2/9	
	- Show how the intervention could be profitable financially (i.e. efficiency, increase of renewals)		3/7				3/9	
	- Show testimonials from pharmacists and patients in a paper or video format		2/7				2/9	
General aspects	- Financial incentive to deliver the intervention		1/7	1/9	- Lack of time, too many customers, or customers in a rush	2/2	5/7	7/9
	- Offer a pre-established protocol for implementation		1/7	1/9	- Customers do not show for their appointment		1/7	1/9
	- Approval from pharmacy owner		2/7	2/9	- Customers talking too much	1/2		1/9
Web-based training program	- Show that the program only consists of an introduction to MI principles	1/2		1/9	- Issues with accessing the program online on different devices (e.g. smartphone)	1/2	2/7	3/9
	- Compensation offered by the pharmacy owner to complete the program	1/2	1/7	2/9				
	- Offer training credits at a reasonable price		2/7	2/9				
Intervention tools and completion of the intervention	- Perceived flexibility of tools (i.e. suitable for phone follow-up)	1/2	3/7	4/9	- Consultation has to be done exclusively in the office (e.g. not in the private area)	2/2		2/9
	- Availability of updated tools online	2/2	1/7	3/9				
	- Easy and quick access to tools on every computer in the laboratory	1/2	3/7	4/9				
	- Use of a specific binder or filing cabinet to store tools		2/7	2/9				
	- Provision of a starter-kit with color-printed tools		2/7	2/9				
Work team		1/2	1/7	2/9	- Short-staffed pharmacies (i.e. only one pharmacist working at the time)	2/2	1/7	3/9

Sections of the web-based training program	Potential facilitators	Pharmacists part of the planning group (n=2)	Pharmacists part of the pretest (n=7)	Total (n=9)	Potential barriers	Pharmacists part of the planning group (n=2)	Pharmacists part of the pretest (n=7)	Total (n=9)
	- Every pharmacist who is part of the work team must be aware of the intervention (but not necessarily trained to deliver it)				- Pharmacy team shows no interest	1/2	1/7	2/9
	- Every pharmacist who is part of the work team must be trained to deliver the intervention		2/7	2/9	- Expecting every pharmacist to deliver the intervention instead of simply showing them that tools are available		2/7	2/9
	- Involvement of pharmacy technicians (e.g. manual is put in the basket for drug delivery)		3/7	3/9				
	- Show that the intervention respects their professional independence		1/7	1/9				
	- Regular team meetings		1/7	1/9				

\*Frequency of the statements spontaneously reported by pharmacists when answering open questions.

### *Step 6: Development of the Evaluation Plan*

The planning of the evaluation of the intervention is currently ongoing. First, we will pilot-test the developed intervention with women prescribed an AET. This will make it possible to refine the intervention and the tool prototypes. Second, the protocol for a randomized controlled trial is currently under development. The efficacy of the intervention will be estimated by comparing AET adherence (persistence and compliance), the primary outcomes, between women who received the pharmacist intervention and women who received usual care. Evaluation of the intervention effects on the TCB constructs included in the logic model will also be performed. The evaluation will also include indicators of intervention implementation.

### Discussion

To our knowledge, this is the first intervention specifically aimed at improving adherence to AET or to any other oral anticancer treatment designed to be offered in the community pharmacy setting. This is also the first intervention aimed at enhancing AET adherence that was elaborated through a structured development approach. The IM offered a systematic and comprehensive approach for the planning of the intervention development, its implementation and for its future evaluation. The resulting intervention aims that each woman with a new AET prescription is adherent to the treatment by acquiring knowledge, making an informed decision about AET, respecting administration modalities and coping with side effects. The intervention consists of brief pharmacist consultations, guided by MI principles and tailored to AET initiation and follow-up visits. Tools to support pharmacists in their counseling sessions were developed and a web course was designed to train the pharmacists.

In light of current knowledge on the lack of efficacy of the vast majority of AET adherence-enhancing interventions developed and evaluated to date (11-15), the use of a structured approach like IM to develop this intervention might increase its chances of success in terms of efficacy and implementation for three main reasons.

First, our intervention is based on the prior identification of the main factors associated with AET adherence that have the potential to be modified by an intervention. Indeed, none of the previous interventions presented a logic model showing which factors were associated with AET non-adherence and had to be targeted by their intervention. Suboptimal adherence has long been considered as a multifactorial process (37), yet these interventions (11-15) still mostly addressed the women's need for knowledge. As demonstrated by an integrative review combining quantitative and qualitative studies (124), as well as in our qualitative study (82), several factors are to be taken into consideration when developing interventions promoting AET optimal use. Therefore, the use of an in-depth qualitative process (82) ensured that our team identified the main factors influencing AET adherence in our specific population and took them into account throughout the development of the intervention.

Second, the use of a structured approach like IM allowed us to choose an intervention method with the potential of being effective, adapted to the pharmacists' context and in line with the intervention's objectives. Given the short amount of time spent with the woman, the pharmacist must quickly get along with her about her concerns. Considering this challenge, MI will allow the pharmacist to personalize the consultation and to intervene on several of the previously identified factors. It is also likely that pharmacists will be able to incorporate MI principles into their practice, as communicational techniques like MI are increasingly being taught in pharmacy faculties (125, 126). Moreover, in cancer patients and survivors, interventions guided by MI were shown to be effective in addressing lifestyle behaviors as well as psychological needs, as reported by a recent systematic review of 15 studies, of those 13 included breast cancer patients (127). It was also suggested that MI was an appropriate and relevant method to develop motivation among patients with cancer, given the physical and emotional challenges they might facing with cancer treatments and survivorship (127).

Third, given that implementation and maintenance of interventions represent real challenges in community pharmacies (98), the use of a structured approach like IM was recently suggested to assist the development, implementation and sustainability of pharmacy-based programs and services. Indeed, it was documented that community pharmacists had to deal with organizational limitations, such as heavy workload (120), lack of time (121) or of

employees (122, 123) which complexify the implementation of such interventions. For instance, in a qualitative study conducted following the failed implementation of a medication adherence programme in community pharmacies, main difficulties identified by community pharmacists include: insufficient human resources, lack of motivation or unwillingness and difficulties in speaking about adherence with the patients (128). The use of a participatory approach throughout intervention development and pharmacists' feedback on intervention tools and potential challenges to be expected during implementation have all contributed to the identification of facilitating factors or barriers, which were given due consideration when elaborating matrices and implementation plan.

Fourth, the IM approach allowed us to make a comprehensive description of the intervention content and the process guiding the development, implementation and evaluation of the intervention. Previous interventions to enhance AET adherence (11-15) showed inconclusive results. However, it is difficult to determine whether those results were attributable to the intervention itself, its implementation or its evaluation. Considering the comprehensive description of the development of our intervention, identification of what were the intervention shortcomings, replication studies and adaptation to the intervention to other type of oral treatments will be more easily carried out. This will facilitate the refining of the intervention and the selection of different strategies to achieve optimal health objectives.

However, our use of the IM approach has some limitations. First, members of our planning group were asked to take part in specific meetings according to the relevance of their expertise at that specific step, instead of reuniting all members at each meeting. Joining all these actors together for discussions would have been ideal. However, members of the planning group volunteered their time and expertise. Given the varying schedules and workplace of different members, making their presence mandatory to each meeting was unrealistic. Thereby, the absence of all members at every meeting may have had an impact on certain decisions.

Second, our needs analysis among community pharmacists to develop an implementation plan was limited to three different sources of information: literature on implementation of interventions in community pharmacies, propositions from the planning group and consulted community pharmacists (n=7) and data from quantitative (106) and qualitative (104, 105) studies conducted by our team on adherence to antidepressants. This could be a weakness since the reality of pharmacists in these conditions may be different from those they would have expressed with AET. Indeed, the pharmacists in these studies concerning antidepressants have more frequent contact with this customer base, given the high prevalence of mood and anxiety disorders for which antidepressants are prescribed (129). However, since the needs expressed in these studies were consistent with those found in the literature (122, 123, 130), our team felt that the combination of these studies with the propositions of our planning group and consulted community pharmacists represented sufficiently adequate indications to guide the development of the implementation plan.

Another potential weakness is that pharmacists recruited to obtain their feedback on the intervention might have been more motivated than the average, as they showed interest in taking part of our study. This could have influenced their acceptability and their evaluation of the intervention. A potential overestimation of the pharmacists' acceptance of the intervention should therefore be considered with the interpretation of the results. The planned pilot study will allow us to evaluate feasibility and acceptability among a larger and more diverse group of pharmacists. The intervention will also be pilot-tested among women who received an AET prescription, as at this stage, three women prescribed with AET commented on the intervention tools, but no feedback was obtained on the "real-life" delivery of the intervention. Pilot-testing must be conducted among this population before any conclusion can be drawn about the intervention's acceptability and suitability.

## Conclusion

In conclusion, the use of a step-by-step approach like IM allowed the development of an intervention in a collaborative, structured and coherent way. The logic model of the problem, the matrices and tables were elaborated in order to consider both the women's needs and the challenges met in community pharmacies. The resulting transparent and exhaustive

description of the process should help facilitate the implementation, evaluation and adaptation of the intervention to other treatments, including oral anticancer treatments. If proven effective, this intervention has the potential to optimize AET benefits among breast cancer women and to address pharmacists' needs to be trained and equipped for better monitoring of oral anticancer therapies.

**Author Contributions:**

S.L., L.G. and M.L. led the intervention mapping approach and managed the design of the current intervention. M.L. wrote the first draft of the manuscript. All authors took part of the planning group and several of them contributed to the elaboration of the tools. The submitted version for publication was approved by all authors. All authors declare that they had complete access to the study data that support the publication.

**Funding:**

This study received funding from *Équipe de Recherche Michel-Sarrazin en Oncologie psychosociale et Soins palliatifs* (ERMOS). M.L. received a Masters research scholarship from her supervisor (S. Lauzier) and a Masters research scholarship from *Réseau Québécois de Recherche sur le Médicament* (RQRM) and Abbvie Canada.

**Acknowledgments:**

The authors would like to thank the pharmacists Joël Lemelin and Karen Ann O’Grady, and the three breast cancer survivors who participated in the planning group. The authors would also like to thank pharmacy students, François Métivier, Patricia Poulin and the techno-pedagogical team from the Faculty of Pharmacy at Université Laval who participated in the development of the web-based program, *KX3 Communication* (Hugues Skene) for the graphic design of the intervention tools and Joanne Vidal for the revision of the manuscript.

**Conflicts of Interest:**

The authors declare that there is no potential conflict of interest with respect to the research, authorship, and publication of this article.

## Chapitre 4 : Discussion et conclusion

Ce mémoire avait pour objectif de présenter le développement d'une intervention à être offerte en pharmacie communautaire et visant à favoriser l'adhésion à l'HA chez les femmes ayant eu un cancer du sein non-métastatique. À notre connaissance, cette intervention est la première visant à favoriser l'adhésion à l'HA ou à tout autre traitement oral anticancéreux à être offerte en pharmacie communautaire. Elle est aussi la première intervention dont le développement a été guidé par une approche structurée reconnue telle que l'IM et ayant été documenté en détail. L'utilisation de l'approche en six étapes de l'IM nous a permis d'élaborer un modèle logique du problème, de formuler les objectifs d'intervention, de sélectionner des méthodes théoriques ainsi que leurs applications pratiques, de définir la séquence et le contenu de l'intervention et de planifier son implantation. L'évaluation de l'intervention développée est pour sa part en cours de planification.

L'intervention développée est adaptée à la trajectoire de l'HA ainsi qu'aux besoins des femmes. Deux types de rencontres sont proposés. D'abord, la rencontre initiale vise principalement à compléter les connaissances existantes de la femme sur tout ce qui entoure son nouveau médicament et à considérer ses préoccupations. Ensuite, une rencontre de suivi est prévue lors des renouvellements subséquents de la femme afin d'explorer son expérience avec le médicament et de composer avec de potentielles difficultés. Différents outils soutiennent les consultations, soit deux feuillets standardisés accompagnant chaque type de rencontres (initiation et suivi), des fiches illustrées sur les mécanismes d'action du tamoxifène et des IAs ainsi que des fiches-solutions destinées à composer avec les difficultés liées à l'HA dans des formats respectivement adaptés au pharmacien et à la femme. Les prototypes de ces outils ont été développés par notre équipe en collaboration avec notre comité consultatif et soumis à des pharmaciens communautaires afin de recueillir leurs commentaires. Afin de préparer les pharmaciens à offrir l'intervention, une formation en ligne de 90 minutes peut être réalisée en une ou plusieurs séances. Cette formation comprend : une révision des aspects pharmacothérapeutiques de l'HA; des données probantes sur les enjeux de l'adhésion à l'HA; une présentation des principes de l'EM et des outils utilisés pour guider l'intervention; le visionnement de trois consultations où la structure adaptée de l'EM et les outils développés sont intégrés. Cette intervention devra d'abord faire

l'objet d'une étude-pilote avant d'en évaluer l'efficacité dans le cadre d'un essai à répartition aléatoire.

Considérant les résultats peu concluants de la majorité des interventions pour améliorer l'adhésion à l'HA ayant été développées et évaluées à ce jour, l'utilisation d'une approche structurée comme celle de l'IM pour développer cette intervention pourrait permettre d'augmenter le potentiel d'efficacité et d'implantation de l'intervention. Notre compréhension de l'approche et notre expérience avec son utilisation nous permettent d'identifier trois phases clés dans le processus que nous avons suivi: la conceptualisation de l'intervention; la production et l'évaluation des outils de l'intervention; et la planification de l'implantation et de l'évaluation de l'intervention. Dans les prochaines sections, nous discuterons de l'apport, des défis et des limites de l'utilisation que nous avons faite de l'IM pour ces trois phases. Comme les rencontres auprès du comité consultatif auront été importantes à chacune de ces phases, elles seront d'abord discutées.

#### 4.1 Travail avec le comité consultatif

L'approche participative (131) a été utilisée tant dans les études ayant développé des interventions en suivant l'approche de l'IM (97) que dans des études visant à développer des interventions portant sur l'usage d'un médicament (132) ou impliquant des professionnels de la santé (133). Dans le cadre de notre projet, l'approche participative s'est traduite par des rencontres avec notre comité consultatif composé d'individus ayant des points de vue différents sur l'adhésion à l'HA : des chercheurs ayant une expertise sur les enjeux entourant l'adhésion à l'HA, des pharmaciens souhaitant contribuer à l'amélioration de l'usage de ce médicament et des femmes faisant l'expérience de ce médicament au quotidien.

L'approche participative nous a permis d'avoir une compréhension approfondie du parcours de la femme et de son expérience avec l'HA ainsi que des réalités et contraintes du travail du pharmacien communautaire. La tenue de rencontres fréquentes a permis de valider certains éléments qui n'auraient peut-être pas été remarqués si l'intervention avait été développée uniquement par une équipe de chercheurs. Par exemple, l'équipe de chercheurs avait initialement proposé que la formation des pharmaciens se fasse en présentiel et que

ceux-ci seraient invités à participer à des simulations de consultations. Ce format ne correspondait pas du tout aux préférences des pharmaciens du comité. Le plan de formation a donc été modifié au profit d'une formation accessible en ligne, présentant entre autres des vidéos de consultations et pouvant être réalisée au rythme du pharmacien. Cet exemple illustre bien l'importance du rôle joué par le comité consultatif dans ce projet. Même si une approche participative peut sembler parfois lourde et qu'elle requiert du temps pour sa planification et sa réalisation, elle peut aussi en faire gagner en évitant la prise de décisions nuisibles à l'implantation subséquente de l'intervention. L'élaboration de la formation et des outils en collaboration avec des pharmaciens communautaires pourrait également contribuer à la crédibilité de l'intervention, puisque cela démontre que les enjeux réels de la pharmacie ont été considérés, plutôt que de se limiter à ceux rapportés dans la littérature.

Outre ces bénéfiques, l'adoption d'une approche participative représente tout de même des défis. D'abord, l'implication des membres des différents groupes d'expertise est primordiale. Dans le cadre de ce projet, les deux pharmaciens communautaires ont aussitôt accepté de participer au comité et se sont activement impliqués tout au long du processus de développement. Les trois femmes ayant pris l'HA se sont aussi montrées très généreuses de leur expérience et commentaires lorsqu'elles ont été rencontrées. Même si cela n'a pas été le cas dans notre projet, une implication sous-optimale des membres du comité pourrait entraîner des conflits de perspective ou des délais supplémentaires, tels que rapportés dans d'autres études ayant utilisé l'approche de l'IM (134, 135). Ensuite, l'animation des rencontres, la sensibilité nécessaire à la situation de chacun des partis et la mise en commun des suggestions des différents acteurs dans un langage convenant à tous requièrent des efforts.

Dans le cadre de notre projet, sept rencontres ont été organisées au cours desquelles les membres du comité étaient invités selon la pertinence de leur expertise pour l'étape concernée. Le scénario idéal aurait consisté à inviter chacun des membres du comité à l'ensemble des rencontres, afin de profiter de la richesse des discussions réunissant tous ces acteurs. Toutefois, les membres du comité offraient de leur temps et de leur expertise de façon bénévole et il ne nous semblait pas réaliste de demander aux membres de se déplacer

et de se libérer pour chacune des rencontres. Il est possible que l'absence de groupes d'individus aux rencontres ait eu un impact sur certaines décisions. Notamment, les femmes ayant pris l'HA n'ont été rencontrées qu'au moment où la production des prototypes avait été enclenchée, afin qu'elles puissent commenter des éléments concrets de l'intervention proposée. Considérant la pertinence de leur expérience, il apparaît que nous aurions pu en bénéficier plus tôt dans le processus. Les témoignages des femmes provenant de l'étude qualitative réalisée par l'équipe de Dre Lauzier (82) ont toutefois été considérés dès le début du développement de l'intervention. Une attention particulière devra néanmoins être accordée à l'expérience qu'auront les femmes de l'intervention lors de l'étude pilote.

#### 4.2 Conceptualisation de l'intervention : élaboration du modèle logique du problème, d'une matrice d'objectifs et sélection des méthodes d'intervention

Notre intervention repose sur l'identification des principaux facteurs associés à l'adhésion à l'HA et ayant le potentiel d'être influencés par une intervention. En effet, aucune des interventions précédentes (11-15) n'a présenté explicitement, que ce soit sous forme de modèle logique ou autre, les facteurs associés à la non-adhésion à l'HA étant ciblés par leur intervention. L'adhésion aux traitements médicamenteux de longue durée a longtemps été considérée comme un processus multifactoriel (35) et plusieurs facteurs doivent être considérés lors du développement des interventions. Par conséquent, l'utilisation d'un processus qualitatif approfondi a permis à notre équipe d'identifier les principaux facteurs influençant l'adhésion à l'HA et de les prendre en compte tout au long du développement de l'intervention.

L'élaboration d'un modèle logique nous a permis de définir sur quels facteurs potentiellement modifiables il était pertinent d'intervenir en priorité, puis de développer une matrice d'objectifs en continuité avec ce modèle. En collaboration avec le comité consultatif, plusieurs rencontres et aller-retours auront été nécessaires avant l'atteinte d'une version finale exhaustive de la matrice d'objectifs. De notre point de vue, la matrice représentait la base de notre travail, le cœur du développement de l'intervention. Dès l'atteinte d'une vision commune pour tous les acteurs impliqués, la matrice a guidé chacune de nos décisions subséquentes et représentait notre cadre de référence en cas de doute. Omettre l'élaboration

d'une matrice d'objectifs aurait certainement entraîné des difficultés. Par exemple, lors du développement des outils, la matrice nous a permis de nous assurer qu'aucun objectif de changement n'avait été oublié en termes de connaissances à transmettre à la femme. Elle a aussi guidé le choix des méthodes et stratégies d'intervention. Par exemple, contrairement aux interventions (11-15) visant à améliorer l'adhésion à l'HA principalement par l'apport d'information, il était clair que la méthode d'intervention choisie devrait pouvoir adresser d'autres facteurs associés à l'adhésion à l'HA en plus des connaissances.

Des principes de l'EM ont été choisis pour guider le contenu de l'intervention et les outils à utiliser lors de la consultation. Plusieurs études avaient montré un effet faible, mais positif sur les comportements liés à la santé et sur l'adhésion au traitement (117). Chez des patients en traitement ou en rémission d'un cancer, il a été suggéré que l'EM était une méthode pertinente et appropriée pour développer la motivation de ces patients, considérant les difficultés physiques et émotionnelles auxquels ceux-ci pourraient être confrontés pendant et après le cancer (127). Cependant, à notre connaissance, l'EM n'avait pas encore été utilisé avec des patients atteints d'un cancer dans un contexte de pharmacie communautaire. Étant donné le peu de temps passé avec la femme, le pharmacien doit identifier rapidement ses préoccupations et s'entendre avec elle sur les enjeux prioritaires à discuter. Ainsi, l'EM pourrait lui servir de guide pour personnaliser la consultation et lui permettre d'intervenir sur plusieurs des facteurs psychosociaux précédemment identifiés.

Afin de préparer le pharmacien à offrir ce type de consultation, une formation en ligne a été mise au point. Celle-ci comprend un examen rapide des principes sélectionnés de l'EM, des exemples de consultation suivant une séquence et les méthodes communicationnelles inspirées de l'EM ainsi qu'une rétroaction sur la façon dont les principes de l'EM ont permis d'atteindre les objectifs de la consultation. Il est également probable que les pharmaciens soient en mesure d'intégrer les principes de l'EM dans leur pratique, étant donné que des techniques de communication telles que l'EM sont de plus en plus enseignées dans les facultés de pharmacie (125, 126). Cependant, l'adoption des principes de l'EM pourrait représenter un défi lors de l'implantation de l'intervention. Une attention particulière devra être accordée à l'acceptation de cette méthode par la femme ainsi qu'à la capacité des

pharmaciens d'adopter ces principes. Étant donné que l'apprentissage et la maîtrise de l'EM requièrent un enseignement et un coaching approfondi (116), seuls certains principes ont été sélectionnés comme stratégies d'intervention. Tel que rapporté par Jaffray *et al.* (136) suite à l'évaluation d'une intervention délivrée par un pharmacien communautaire et guidée par l'EM, le but d'utiliser ces principes est avant tout de fournir un cadre permettant d'optimiser la communication avec les patients, et non de former des interviewers spécialisés en EM (136).

#### 4.3 Production et évaluation des outils de l'intervention

Une fois la séquence de l'intervention déterminée, nous avons entamé la conception et la production de prototypes d'outils pouvant la soutenir. Cela a été fait de façon itérative, en collaboration avec les membres du comité consultatif, et en se basant sur la phase de conceptualisation de l'intervention. Après avoir été révisés par un graphiste, les prototypes des outils ont été soumis à des pharmaciens communautaires afin de recueillir leurs commentaires.

Les prototypes des outils utilisés dans le cadre de l'intervention ont été appréciés par les pharmaciens consultés. Il ressort toutefois des entretiens qu'il est nécessaire de revoir notre façon de présenter les feuillets accompagnant les rencontres initiales et de suivi. Notamment, il a été omis d'expliquer que certains messages dans le feuillet réfèrent à des questions formulées à partir des principes de l'EM et qu'elles servaient explicitement à structurer le conseil. La flexibilité des outils devrait aussi être mise de l'avant. En effet, les pharmaciens ayant indiqué avoir une réserve avec l'utilisation systématique des feuillets travaillaient tous dans des pharmacies où un seul pharmacien est en poste par quart de travail. Pour ceux-ci, la prise de rendez-vous en personne ou par téléphone est une option à préconiser, puisque cela fait déjà partie de leur pratique habituelle et que les outils pourraient le permettre. Ces aspects seront tous deux révisés puis réévalués lors de l'étude pilote.

Il est possible que les pharmaciens consultés aient été plus motivés que la moyenne, étant donné qu'ils ont manifesté leur intérêt à participer à notre étude. Cela aurait pu influencer leur évaluation des outils proposés. Ainsi, il est vraisemblable que l'acceptabilité de

l'intervention soit surestimée par rapport à celle exprimée par un pharmacien n'ayant pas l'intérêt ou les contacts nécessaires pour être invité à participer à un projet de recherche.

Ensuite, seul un nombre limité de pharmaciens ont participé aux consultations. En effet, quelques pharmaciens ayant démontré leur intérêt à participer au projet n'ont pas donné suite à nos demandes de contact ou se sont désistés par manque de temps. Néanmoins, une attention particulière a été accordée au recrutement de pharmaciens ayant un profil varié. Le nombre restreint de pharmaciens consultés pourrait faire en sorte que certains points, tant positifs que négatifs, n'aient pas été soulevés. L'étude pilote contribuera à juger de la faisabilité et l'acceptabilité des outils proposés parmi un groupe de pharmaciens communautaires plus large et plus diversifié, mais également auprès de femmes ayant reçu une prescription d'HA. En effet, à ce stade du développement de l'étude, seules les trois femmes de notre comité consultatif ont commenté les outils d'intervention. Une évaluation en contexte réel devra être réalisée auprès de cette population avant que des conclusions sur l'acceptabilité et la pertinence de l'intervention ne soient émises.

#### 4.4 Planification de l'implantation et de l'évaluation de l'intervention

Étant donné que l'implantation et le maintien des interventions représentent de réels défis dans les pharmacies communautaires (98), l'utilisation d'une approche structurée comme celle de l'IM a récemment été suggérée pour tenter de composer avec ce problème. En effet, il a été documenté que les pharmaciens communautaires devaient faire face à des limites organisationnelles, tels qu'une charge de travail importante (120), un manque de temps (121) ou d'employés (122, 123), ce qui complexifie la mise en œuvre de telles interventions. Une étude qualitative a été réalisée auprès de pharmaciens communautaires après qu'une intervention visant à améliorer l'adhésion au traitement médicamenteux dans le cadre de maladies chroniques n'a pas pu être implantée comme prévu (128). Les principaux obstacles rapportés par les pharmaciens communautaires ayant participé à l'implantation du projet, concernaient l'insuffisance de ressources humaines, le manque de motivation et la réticence ou les difficultés à discuter de l'adhésion avec les patients (128). L'utilisation d'une approche participative tout au long du développement de l'intervention et l'apport des pharmaciens consultés sur les outils et les défis à envisager dans ce contexte nous ont permis d'identifier

les facteurs facilitants et les barrières qui pourraient influencer le succès de l'implantation de l'intervention en pharmacie communautaire. Ces éléments ont été considérés avec soin lors de l'élaboration de matrices et du plan d'implantation de l'intervention. Quelques-uns de ces éléments seront discutés plus en détail.

La formation en ligne offerte aux pharmaciens constitue une part importante du plan d'implantation. Les commentaires recueillis des pharmaciens sur celle-ci ont été positifs en grande majorité. Toutefois, deux aspects sont ressortis des échanges et devront être reconsidérés. D'abord, les outils devront être abordés en détail pour permettre au pharmacien de reconnaître le potentiel de les incorporer à sa pratique. Ensuite, il est ressorti des échanges que les conditions dans lesquelles les simulations avaient lieu n'étaient pas optimales. Notamment, il a été rapporté par plusieurs pharmaciens que le rythme des rencontres était trop lent par rapport à la réalité et que leur durée (environ 9 minutes) n'était pas adéquate pour une intervention brève. En développant les scénarios des consultations, nous avons fait le choix de présenter une façon de faire dite « idéale » à travers laquelle plusieurs difficultés seraient abordées. Nous avons procédé ainsi afin de maximiser le potentiel pédagogique de cette section. Toutefois, nous avons omis de souligner que ces conditions n'étaient pas essentielles à la tenue de l'intervention et que des compromis étaient possibles. Cela a pu contribuer au fait que certains pharmaciens ne se soient pas reconnus dans les simulations autant que ce qui était attendu.

Un autre enjeu à envisager lors de l'implantation de l'intervention en pharmacie communautaire sera celui de l'évaluation de la mise en pratique des principes de l'EM. Cela est d'autant plus important puisque la formation est offerte en ligne et qu'elle n'offre pas la possibilité aux pharmaciens de se pratiquer. Cet enjeu a aussi été rapporté dans une revue systématique (127) évaluant des interventions guidées par l'EM livrées par des infirmières ou des thérapeutes auprès de patients en traitement ou en rémission d'un cancer. Seulement la moitié des études rapportait avoir évalué la fidélité de l'implantation. Les mesures en place étaient, entre autres, l'écoute aléatoire d'appels, l'utilisation d'une liste à cocher ou d'un outil standardisé comme le *Motivational Interviewing Treatment Integrity* (MITI) (137) pour codifier la performance de l'interviewer ou alors, des rencontres mensuelles organisées pour

rappeler les principes de l'EM et discuter des consultations qui s'étaient déroulées. Certaines de ces options pourront être envisagées en tenant compte du contexte de la pharmacie communautaire.

Par ailleurs, il a été suggéré par certains pharmaciens consultés que l'adoption de l'intervention par les pharmaciens communautaires pourrait représenter un défi. Afin de «vendre» la formation aux pharmaciens, propriétaires comme salariés, les pharmaciens consultés nous ont suggéré de miser avant tout sur la fidélisation de la clientèle que l'intervention permettrait d'acquérir. En ce sens, il a été proposé que la présentation de témoignages de femmes et/ou de pharmaciens ayant testé l'intervention pourrait permettre aux pharmaciens de voir comment l'intervention répond à un besoin et qu'elle pourrait améliorer leur pratique.

Une attention particulière devra aussi être accordée à la façon d'aborder les femmes en début d'intervention. Par exemple, lors d'une rencontre auprès des femmes ayant pris l'HA faisant partie de notre comité, l'une d'elles a souligné que si elle avait été invitée à se rendre au bureau de consultation au moment d'initier l'HA plutôt que de recevoir le conseil au comptoir, cela l'aurait inquiétée plutôt que la rassurer. Une revue systématique (138) d'études évaluant l'effet d'interventions en pharmacie communautaire sur la santé des patients (*patient health outcomes*) rapporte que la réceptivité des patients est partagée à travers les études. Notamment, des patients ne s'attendent pas à se voir offrir ce genre de services en pharmacie communautaire ou ne savent pas comment ils pourraient en profiter, tandis que d'autres sont moins réceptifs, car ils ignorent comment cela sera coordonné avec les services qu'ils reçoivent déjà de la part d'autres professionnels de la santé.

Afin de mieux comprendre les besoins des pharmaciens communautaires en lien avec l'implantation de l'intervention, notre analyse s'est basée sur des études quantitative (106) et qualitatives (104, 105) réalisées par l'équipe de Dre Lauzier auprès de pharmaciens communautaires et d'experts du milieu dans le cadre de l'adhésion au TMA. Cela pourrait constituer une faiblesse en ce sens où les besoins des pharmaciens interrogés en lien avec le monitoring du TMA pourraient différer de ceux qu'ils auraient exprimés pour l'implantation

d'une intervention sur l'HA. D'abord, les pharmaciens ont des contacts plus fréquents avec ces patients, étant donné la prévalence élevée de troubles anxieux et de l'humeur pour lesquels un TMA peut être prescrit (129). Il est également possible que la motivation à persister avec le traitement ne soit pas abordée de la même façon et à la même fréquence par le pharmacien, puisque la durée de la prise du TMA est généralement plus courte pour le TMA. Nous avons tout de même estimé que les données de ces études pourraient s'appliquer au suivi d'un médicament comme l'HA étant donné que les besoins étaient exprimés par des pharmaciens québécois, que ces besoins concernaient aussi leur pratique d'un point de vue général et qu'ils étaient cohérents avec ceux retrouvés dans la littérature (122, 123, 130). Ainsi, nous avons jugé que ces informations, combinées aux propositions recueillies auprès des pharmaciens de notre comité consultatif, représentaient des indications suffisamment adéquates pour planifier l'implantation de l'intervention.

En conclusion, la non-adhésion à l'HA touche une importante proportion de femmes ayant eu un cancer du sein. À ce jour, aucune intervention n'est toutefois parvenue à l'améliorer de façon significative et aucune ne semble avoir été élaborée à partir d'une approche structurée de développement d'intervention. L'intervention décrite dans ce mémoire a été développée à partir d'une telle approche et constitue, à notre connaissance, la première intervention visant à favoriser l'adhésion à l'HA dans le contexte de la pharmacie communautaire. Par l'élaboration d'un modèle logique et de matrices, l'approche de l'IM permet de décrire de façon compréhensive le processus ayant guidé le développement, l'implantation et l'évaluation de l'intervention. Cette description exhaustive contribuera à faciliter l'adaptation de l'intervention à d'autres traitements que l'HA, que ce soit pour des médicaments oraux en oncologie ou pour des médicaments à long terme dans le cadre de maladies chroniques. Si elle s'avère efficace, l'intervention a le potentiel d'optimiser l'expérience de l'HA chez les femmes ayant eu un cancer du sein, tout en répondant à un besoin des pharmaciens d'être formés et outillés pour le suivi des thérapies orales en oncologie.

## Bibliographie

1. Canadian Cancer Action Network. Cancer Drug Pipeline Information for Patient Advocacy Groups 2016 [Available from: <http://www.cccanceraction.ca/wp-content/uploads/2016/06/HTA-Pipeline-June-29-20161.pdf>].
2. Weingart SN, Brown E, Bach PB, Eng K, Johnson SA, Kuzel TM, et al. NCCN Task Force Report: Oral chemotherapy. *J Natl Compr Canc Netw*. 2008;6 Suppl 3:S1-14.
3. Mazzaferro S, Bouchemal K, Ponchel G. Oral delivery of anticancer drugs I: general considerations. *Drug Discov Today*. 2013;18(1-2):25-34.
4. Jordan VC. Tamoxifen: a most unlikely pioneering medicine. *Nat Rev Drug Discov*. 2003;2(3):205-13.
5. Burstein HJ, Temin S, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon KE, et al. Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline focused update. *J Clin Oncol*. 2014;32(21):2255-69.
6. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Cutter D, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2011;378(9793):771-84.
7. Murphy CC, Bartholomew LK, Carpentier MY, Bluethmann SM, Vernon SW. Adherence to adjuvant hormonal therapy among breast cancer survivors in clinical practice: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;134(2):459-78.
8. Huiart L, Ferdynus C, Giorgi R. A meta-regression analysis of the available data on adherence to adjuvant hormonal therapy in breast cancer: summarizing the data for clinicians. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;138(1):325-8.
9. Moon Z, Moss-Morris R, Hunter MS, Carlisle S, Hughes LD. Barriers and facilitators of adjuvant hormone therapy adherence and persistence in women with breast cancer: a systematic review. *Patient Prefer Adherence*. 2017;11:305-22.
10. Hershman DL, Shao T, Kushi LH, Buono D, Tsai WY, Fehrenbacher L, et al. Early discontinuation and non-adherence to adjuvant hormonal therapy are associated with increased mortality in women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;126(2):529-37.
11. Hadji P, Blettner M, Harbeck N, Jackisch C, Luck HJ, Windemuth-Kieselbach C, et al. The Patient's Anastrozole Compliance to Therapy (PACT) Program: a randomized, in-practice study on the impact of a standardized information program on persistence and compliance to adjuvant endocrine therapy in postmenopausal women with early breast cancer. *Ann Oncol*. 2013;24(6):1505-12.

12. Ziller V, Kyvernitakis I, Knoll D, Storch A, Hars O, Hadji P. Influence of a patient information program on adherence and persistence with an aromatase inhibitor in breast cancer treatment--the COMPAS study. *BMC Cancer*. 2013;13:407.
13. Markopoulos C, Neven P, Tanner M, Marty M, Kreienberg R, Atkins L, et al. Does patient education work in breast cancer? Final results from the global CARIATIDE study. *Future Oncol*. 2015;11(2):205-17.
14. Wagner VL, Jing W, Boscoe FP, Schymura MJ, Roohan PJ, Gesten FC. Improving Adjuvant Hormone Therapy Use in Medicaid Managed Care-Insured Women, New York State, 2012-2014. *Prev Chronic Dis*. 2016;13(9):E120.
15. Yu KD, Zhou Y, Liu GY, Li B, He PQ, Zhang HW, et al. A prospective, multicenter, controlled, observational study to evaluate the efficacy of a patient support program in improving patients' persistence to adjuvant aromatase inhibitor medication for postmenopausal, early stage breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;134(1):307-13.
16. Felton MA, van Londen GJ, Marcum ZA. Medication adherence to oral cancer therapy: The promising role of the pharmacist. *J Oncol Pharm Pract*. 2016;22(2):378-81.
17. Bartholomew Eldredge LK, Markham CM, Ruitter RAC, Fernandez ME, Kok G, Parcel GS. *Planning health promotion programs : an intervention mapping approach*. Fourth edition ed. San Francisco, CA: Jossey-Bass A Wiley Brand; 2016. xviii, 678 pages p.
18. Gagnon H, Côté J, Godin G. *La planification des interventions. Les comportements dans le domaine de la santé : comprendre pour mieux intervenir*: Montréal: Presses de l'Université de Montréal; 2012. p. 109-33.
19. Comité consultatif des statistiques canadiennes sur le cancer. *Statistiques canadiennes sur le cancer 2018*. Toronto, ON: Société canadienne du cancer; 2018.
20. Canadian Cancer Society's Advisory Committee on Cancer Statistics. *Canadian Cancer Statistics 2017*. Toronto, ON: Canadian Cancer Society; 2017.
21. Denduluri N, Chavez-Macgregor M, Telli ML, Eisen A, Graff SL, Hassett MJ, et al. Selection of Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy for Early Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol*. 2018;JCO2018788604.
22. Burstein HJ, Lacchetti C, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon KE, et al. Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Ovarian Suppression. *J Clin Oncol*. 2016;34(14):1689.
23. Gradishar WJ, Anderson BO, Balassanian R, Blair SL, Burstein HJ, Cyr A, et al. NCCN Guidelines Insights: Breast Cancer, Version 1.2017. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017;15(4):433-51.

24. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, et al. American Society of Clinical Oncology/College Of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(16):2784-95.
25. Burstein HJ, Prestrud AA, Seidenfeld J, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline: update on adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(23):3784-96.
26. Hellemond I, Geurts S, Tjan-Heijnen V. Current Status of Extended Adjuvant Endocrine Therapy in Early Stage Breast Cancer. *Curr Treat Options Oncol.* 2018;19(5):1-18.
27. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet.* 2015;386(10001):1341-52.
28. Cuzick J, Sestak I, Cawthorn S, Hamed H, Holli K, Howell A, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: extended long-term follow-up of the IBIS-I breast cancer prevention trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(1):67.
29. Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, Robert NJ, Muss H, Galow J, et al. Extending Aromatase-Inhibitor Adjuvant Therapy to 10 Years. *N Engl J Med.* 2016;375(3):209-19.
30. Yildiz I, Saip P. Adjuvant Systemic Therapy: Endocrine Therapy. In: Aydinler A, İgci A, Soran A, editors. *Breast Disease: Management and Therapies.* Cham: Springer International Publishing; 2016. p. 99-130.
31. Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, Przemyslaw K, Demonceau J, Ruppar T, et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol.* 2012;73(5):691-705.
32. Dunn J, Gotay C. Adherence rates and correlates in long-term hormonal therapy. *Vitam Horm.* 2013;93:353-75.
33. Chlebowski RT, Kim J, Haque R. Adherence to endocrine therapy in breast cancer adjuvant and prevention settings. *Cancer Prev Res (Phila).* 2014;7(4):378-87.
34. McCowan C, Wang S, Thompson AM, Makubate B, Petrie DJ. The value of high adherence to tamoxifen in women with breast cancer: a community-based cohort study. *Br J Cancer.* 2013;109(5):1172-80.
35. Lambert L, Balneaves L, Howard A, Gotay C. Patient-reported factors associated with adherence to adjuvant endocrine therapy after breast cancer: an integrative review. *Breast Cancer Res Treat.* 2018;167(3):615-33.

36. Van Liew J, Christensen A, de Moor J. Psychosocial factors in adjuvant hormone therapy for breast cancer: an emerging context for adherence research. *J Cancer Surviv.* 2014;8(3):521-31.
37. World Health Organization (WHO). Adherence to long-term therapies: evidence for action. World Health Organization; 2003.
38. Gotay C, Dunn J. Adherence to long-term adjuvant hormonal therapy for breast cancer. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2011;11(6):709-15.
39. Seneviratne S, Campbell I, Scott N, Kuper-Hommel M, Kim B, Pillai A, et al. Adherence to adjuvant endocrine therapy: Is it a factor for ethnic differences in breast cancer outcomes in New Zealand? *The Breast.* 2015;24(1):62-7.
40. Schmidt N, Kostev K, Jockwig A, Kyvernitakis L, Albert U, Hadji P. Treatment persistence evaluation of tamoxifen and aromatase inhibitors in breast cancer patients in early and late stage disease. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2014;52(11):933-9.
41. Tinari N, Fanizza C, Romero M, Gambale E, Moscetti L, Vaccaro A, et al. Identification of Subgroups of Early Breast Cancer Patients at High Risk of Nonadherence to Adjuvant Hormone Therapy: Results of an Italian Survey. *Clin Breast Cancer.* 2015;15(2):e131-e7.
42. Hershman DL, Tsui J, Wright JD, Coromilas EJ, Tsai WY, Neugut AI. Household net worth is associated with racial disparities in hormonal therapy adherence among women with early stage breast cancer. *Cancer Res.* 2015;75(9).
43. Neugut AI, Subar M, Wilde ET, Stratton S, Brouse CH, Hillyer GC, et al. Association between prescription co-payment amount and compliance with adjuvant hormonal therapy in women with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29(18):2534-42.
44. Riley GF, Warren JL, Harlan LC, Blackwell SA. Endocrine therapy use among elderly hormone receptor-positive breast cancer patients enrolled in Medicare Part D. *Medicare Medicaid Res Rev.* 2011;1(4).
45. Hershman DL, Tsui J, Meyer J, Glied S, Hillyer GC, Wright JD, et al. The change from brand-name to generic aromatase inhibitors and hormone therapy adherence for early-stage breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(11).
46. Wu J, Stafkey-Mailey D, Bennett CL. Long-term Adherence to Hormone Therapy in Medicaid-enrolled Women with Breast Cancer. *Health Outcomes Res Med.* 2012;3(4):e195-e203.
47. Bhatta SS, Hou N, Moton ZN, Polite BN, Fleming GF, Olopade OI, et al. Factors associated with compliance to adjuvant hormone therapy in Black and White women with breast cancer. *Springerplus.* 2013;2:356.

48. Hershman DL, Kushi LH, Shao T, Buono D, Kershenbaum A, Tsai W-Y, et al. Early discontinuation and nonadherence to adjuvant hormonal therapy in a cohort of 8,769 early-stage breast cancer patients. *J Clin Oncol*. 2010;28(27):4120.
49. Brito C, Portela MC, de Vasconcellos MTL. Adherence to hormone therapy among women with breast cancer. *BMC Cancer*. 2014;14:397.
50. Wigertz A, Ahlgren J, Holmqvist M, Fornander T, Adolfsson J, Lindman H, et al. Adherence and discontinuation of adjuvant hormonal therapy in breast cancer patients: a population-based study. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;133(1):367-73.
51. Kimmick G, Anderson R, Camacho F, Bhosle M, Hwang W, Balkrishnan R. Adjuvant hormonal therapy use among insured, low-income women with breast cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(21):3445-51.
52. Sedjo R, Devine S. Predictors of non-adherence to aromatase inhibitors among commercially insured women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;125(1):191-200.
53. Lin C, Clark R, Tu P, Bosworth HB, Zullig LL. Breast cancer oral anti-cancer medication adherence: a systematic review of psychosocial motivators and barriers. *Breast Cancer Res Treat*. 2017.
54. Cluze C, Rey D, Huiart L, BenDiane MK, Bouhnik AD, Berenger C, et al. Adjuvant endocrine therapy with tamoxifen in young women with breast cancer: determinants of interruptions vary over time. *Ann Oncol*. 2012;23(4):882-90.
55. Kimmick G, Edmond SN, Bosworth HB, Peppercorn J, Marcom PK, Blackwell K, et al. Medication taking behaviors among breast cancer patients on adjuvant endocrine therapy. *The Breast*. 2015;24(5):630-6.
56. Sedjo RL, Devine S. Predictors of non-adherence to aromatase inhibitors among commercially insured women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;125(1):191-200.
57. Huiart L, Bouhnik AD, Rey D, Rousseau F, Retornaz F, Meresse M, et al. Complementary or alternative medicine as possible determinant of decreased persistence to aromatase inhibitor therapy among older women with non-metastatic breast cancer. *PLoS One*. 2013;8(12):e81677.
58. He W, Fang F, Varnum C, Eriksson M, Hall P, Czene K. Predictors of Discontinuation of Adjuvant Hormone Therapy in Patients With Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33(20):2262.
59. van Herk-Sukel MP, van de Poll-Franse LV, Voogd AC, Nieuwenhuijzen GA, Coebergh JW, Herings RM. Half of breast cancer patients discontinue tamoxifen and any endocrine treatment before the end of the recommended treatment period of 5 years: a population-based analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;122(3):843-51.

60. Stanton A, Petrie K, Partridge A. Contributors to nonadherence and nonpersistence with endocrine therapy in breast cancer survivors recruited from an online research registry. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;145(2):525-34.
61. Kemp A, Preen D, Saunders C, Boyle F, Bulsara M, Malacova E, et al. Early discontinuation of endocrine therapy for breast cancer: who is at risk in clinical practice? *Springerplus.* 2014;3(1):1-10.
62. Trabulsi N, Riedel K, Winslade N, Gregoire JP, Meterissian S, Abrahamovicz M, et al. Adherence to anti-estrogen therapy in seniors with breast cancer: how well are we doing? *Breast J.* 2014;20(6):632-8.
63. Krotneva SP, Ramjaun A, Reidel KE, Egual T, Trabulsi N, Mayo N, et al. Use of hormonal therapy in senior breast cancer patients treated with or without radiotherapy. *Curr Oncol.* 2014;21(1):e105.
64. Nekhlyudov L, Li L, Ross-Degnan D, Wagner AK. Five-year patterns of adjuvant hormonal therapy use, persistence, and adherence among insured women with early-stage breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;130(2):681-9.
65. Brito C, Portela MC, Vasconcellos MTLd. Factors associated to persistence with hormonal therapy in women with breast cancer. *Rev Saude Publica.* 2014;48(2):284.
66. Lash TL, Fox MP, Westrup JL, Fink AK, Silliman RA. Adherence to tamoxifen over the five-year course. *Breast Cancer Res Treat.* 2006;99(2):215-20.
67. Fink AK, Gurwitz J, Rakowski W, Guadagnoli E, Silliman RA. Patient Beliefs and Tamoxifen Discontinuance in Older Women With Estrogen Receptor—Positive Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2004;22(16):3309-15.
68. Jacob Arriola KR, Mason TA, Bannon KA, Holmes C, Powell CL, Horne K, et al. Modifiable risk factors for adherence to adjuvant endocrine therapy among breast cancer patients. *Patient Educ Couns.* 2014;95(1):98-103.
69. Wouters H, Stiggelbout AM, Bouvy ML, Maatman GA, Van Geffen EC, Vree R, et al. Endocrine therapy for breast cancer: assessing an array of women's treatment experiences and perceptions, their perceived self-efficacy and nonadherence. *Clin Breast Cancer.* 2014;14(6):460-7.e2.
70. Demissie S, Silliman RA, Lash TL. Adjuvant tamoxifen: predictors of use, side effects, and discontinuation in older women. *J Clin Oncol.* 2001;19(2):322-8.
71. Kahn KL, Schneider EC, Malin JL, Adams JL, Epstein AM. Patient centered experiences in breast cancer: predicting long-term adherence to tamoxifen use. *Med Care.* 2007;45(5):431-9.

72. Liu Y, Malin JL, Diamant AL, Thind A, Maly RC. Adherence to adjuvant hormone therapy in low-income women with breast cancer: the role of provider-patient communication. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;137(3):829.
73. Cheung W, Lai E, Ruan J, Chang J, Setoguchi S. Comparative adherence to oral hormonal agents in older women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2015;152(2):419-27.
74. Font R, Espinas JA, Gil-Gil M, Barnadas A, Ojeda B, Tusquets I, et al. Prescription refill, patient self-report and physician report in assessing adherence to oral endocrine therapy in early breast cancer patients: a retrospective cohort study in Catalonia, Spain. *Br J Cancer.* 2012;107(8):1249.
75. Hsieh K-P, Chen L-C, Cheung K-L, Yang Y-H. Risks of nonadherence to hormone therapy in Asian women with breast cancer. *Kaohsiung J Med Sci.* 2015;31(6):328-34.
76. Aiello Bowles EJ, Boudreau DM, Chubak J, Yu O, Fujii M, Chestnut J, et al. Patient-reported discontinuation of endocrine therapy and related adverse effects among women with early-stage breast cancer. *J Oncol Pract.* 2012;8(6):e149-57.
77. Hadji P, Ziller V, Kyvernitakis J, Bauer M, Haas G, Schmidt N, et al. Persistence in patients with breast cancer treated with tamoxifen or aromatase inhibitors: a retrospective database analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;138(1):185-91.
78. Kostev K, Waehlert L, Jockwig A, Jockwig B, Hadji P. Physicians' influence on breast cancer patient compliance. *Ger Med Sci.* 2014;12(1).
79. Kostev K, May U, Hog D, Eisel J, Kremmers T, Kosteic M, et al. Adherence in tamoxifen therapy after conversion to a rebate pharmaceutical in breast cancer patients in Germany. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2013;51(12):969-75.
80. Cahir C, Guinan E, Dombrowski SU, Sharp L, Bennett K. Identifying the determinants of adjuvant hormonal therapy medication taking behaviour in women with stages I-III breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Patient Educ Couns.* 2015.
81. Ekinci E, Nathoo S, Korattyil T, Vadhariya A, Zaghoul HA, Niravath PA, et al. Interventions to improve endocrine therapy adherence in breast cancer survivors: what is the evidence? *J Cancer Surviv.* 2018.
82. Humphries B, Collins S, Guillaumie L, Lemieux J, Dionne A, Provencher L, et al. Women's Beliefs on Early Adherence to Adjuvant Endocrine Therapy for Breast Cancer: A Theory-Based Qualitative Study to Guide the Development of Community Pharmacist Interventions. *Pharmacy (Basel).* 2018;6(2).
83. Nieuwlaat R, Wilczynski N, Navarro T, Hobson N, Jeffery R, Keepanasseril A, et al. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014(11):Cd000011.

84. Grégoire J-P, Moisan J. Assessment of adherence to drug treatment in database research. *Drug Utilization Research*: John Wiley & Sons, Ltd; 2016. p. 369-80.
85. Van Wijk B, Klungel O, Heerdink E, de Boer A. Effectiveness of interventions by community pharmacists to improve patient adherence to chronic medication: A systematic review. *Annals of Pharmacotherapy*. 2005;39(2):319-28.
86. Hesso I, Gebara SN, Kayyali R. Impact of community pharmacists in COPD management: Inhalation technique and medication adherence. *Respir Med*. 2016;118:22-30.
87. Cheema E, Sutcliffe P, Singer DR. The impact of interventions by pharmacists in community pharmacies on control of hypertension: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;78(6):1238-47.
88. Hirsch JD, Gonzales M, Rosenquist A, Miller TA, Gilmer TP, Best BM. Antiretroviral therapy adherence, medication use, and health care costs during 3 years of a community pharmacy medication therapy management program for Medi-Cal beneficiaries with HIV/AIDS. *J Manag Care Pharm*. 2011;17(3):213.
89. Lalonde L, Quintana-Bárcena P, Lord A, Bell R, Clément V, Daigneault A-M, et al. Community Pharmacist Training-and-Communication Network and Drug-Related Problems in Patients With CKD: A Multicenter, Cluster-Randomized, Controlled Trial. *Am J Kidney Dis*. 2017;70(3):386-96.
90. Simons S, Ringsdorf S, Braun M, Mey UJ, Schwindt PF, Ko YD, et al. Enhancing adherence to capecitabine chemotherapy by means of multidisciplinary pharmaceutical care. *Support Care Cancer*. 2011;19(7):1009-18.
91. Walter C, Mellor JD, Rice C, Kirsa S, Ball D, Duffy M, et al. Impact of a specialist clinical cancer pharmacist at a multidisciplinary lung cancer clinic. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2016;12(3):e367-e74.
92. Moulin SM, Eutropio FJ, Souza JO, Busato FO, Olivieri DN, Tadokoro CE. The role of clinical pharmacists in treatment adherence: fast impact in suppression of chronic myeloid leukemia development and symptoms. *Support Care Cancer*. 2017;25(3):951-5.
93. Godin G. *Les comportements dans le domaine de la santé : comprendre pour mieux intervenir*. Montréal: Presses de l'Université de Montréal; 2012. 326 p p.
94. Craig P, Dieppe P, Macintyre S, Michie S, Nazareth I, Petticrew M. Developing and evaluating complex interventions: the new Medical Research Council guidance. *Int J Nurs Stud*. 2013;50(5):587-92.
95. Bartholomew Eldredge LK. *Planning health promotion programs : an intervention mapping approach*. 3rd ed ed. San Francisco: Jossey-Bass; 2011. xx, 745 p p.
96. Garba RM, Gadanya MA. The role of intervention mapping in designing disease prevention interventions: A systematic review of the literature. *PLoS One*. 2017;12(3).

97. Durks D, Fernandez-Llimos F, Hossain LN, Franco-Trigo L, Benrimoj SI, Sabater-Hernandez D. Use of Intervention Mapping to Enhance Health Care Professional Practice: A Systematic Review. *Health Educ Behav.* 2017;44(4):524-35.
98. Sabater-Hernández CD, Moullin NJ, Hossain IL, Durks ID, Franco-Trigo IL, Fernandez-Llimos IF, et al. Intervention mapping for developing pharmacy-based services and health programs: A theoretical approach. *Am J Health Syst Pharm.* 2016;73(3):156-64.
99. Ajzen I. The theory of planned behavior. *Organ Behav Hum Decis Process.* 1991;50(2):179-211.
100. Bandura A. *Social foundations of thought and action : a social cognitive theory.* Englewood Cliffs, N. J: Prentice-Hall; 1986. xiii, 617 p p.
101. Al Aqeel S, Abanmy N, Alshaya H, Almeshari A. Interventions for improving pharmacist-led patient counselling in the community setting: a systematic review. *Syst Rev.* 2018;7(1):71.
102. Easthall C, Song F, Bhattacharya D. A meta-analysis of cognitive-based behaviour change techniques as interventions to improve medication adherence. *BMJ Open.* 2013;3(8).
103. Creswell JW. *Educational research : planning, conducting, and evaluating quantitative and qualitative research.* 4th ed ed. Boston: Pearson; 2012. xxii, 650 p p.
104. Guillaumie L, Moisan J, Grégoire J-P, Villeneuve D, Beaucage C, Bujold M, et al. Perspective of community pharmacists on their practice with patients who have an antidepressant drug treatment: Findings from a focus group study. *Res Social Adm Pharm.* 2015;11(2):e43-e56.
105. Guillaumie L, Moisan J, Gregoire JP, Villeneuve D, Beaucage C, Bordeleau L, et al. Contributions of community pharmacists to patients on antidepressants-a qualitative study among key informants. *Int J Clin Pharm.* 2017.
106. Lauzier S, Guillaumie L, Humphries B, Moisan J, Grégoire JP, Beaucage C. Psychosocial factors associated with community pharmacists monitoring patients' use and experience with antidepressant treatments: A cross-sectionnal study using the theory of planned behaviour. 2018; Manuscript in preparation.
107. de Bruin M, Hospers HJ, van Breukelen GJ, Kok G, Koevoets WM, Prins JM. Electronic monitoring-based counseling to enhance adherence among HIV-infected patients: a randomized controlled trial. *Health Psychol.* 2010;29(4):421-8.
108. Readdean KC, Heuer AJ, Scott Parrott J. Effect of pharmacist intervention on improving antidepressant medication adherence and depression symptomology: A systematic review and meta-analysis. *Res Social Adm Pharm.* 2018;14(4):321-31.

109. Winn AN, Dusetzina SB. The association between trajectories of endocrine therapy adherence and mortality among women with breast cancer. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2016;25(8):953-9.
110. van Londen GJ, Donovan HS, Beckjord EB, Cardy AL, Bovbjerg DH, Davidson NE, et al. Perspectives of postmenopausal breast cancer survivors on adjuvant endocrine therapy-related symptoms. *Oncol Nurs Forum.* 2014;41(6):660-8.
111. Iacorossi GL, Gambalunga GF, Fabi GA, Giannarelli GD, Marchetti GA, Piredda GM, et al. Adherence to Oral Administration of Endocrine Treatment in Patients With Breast Cancer: A Qualitative Study. *Cancer Nurs.* 2016.
112. Pellegrini I, Sarradon-Eck A, Soussan PB, Lacour AC, Largillier R, Tallet A, et al. Women's perceptions and experience of adjuvant tamoxifen therapy account for their adherence: breast cancer patients' point of view. *Psychooncology.* 2010;19(5):472-9.
113. Verbrugghe M, Timmers L, Boons CCLM, Van Den Bemt BJJ, Hugtenburg JG, Van Hecke A. Adherence to oral anticancer agents: Healthcare providers' perceptions, beliefs and shared decision making in Belgium and the Netherlands. *Acta Oncol.* 2016;55(4):437.
114. Wells K, Pan T, Vázquez-Otero C, Ung D, Ustjanauskas A, Muñoz D, et al. Barriers and facilitators to endocrine therapy adherence among underserved hormone-receptor-positive breast cancer survivors: a qualitative study. *Support Care Cancer.* 2016;24(10):4123-30.
115. Harrow A, Dryden R, McCowan C, Radley A, Parsons M, Thompson AM, et al. A hard pill to swallow: a qualitative study of women's experiences of adjuvant endocrine therapy for breast cancer. *BMJ Open.* 2014;4(6):e005285.
116. William R. Miller SR. *Motivational Interviewing, Third Edition: Helping People Change.* 3rd ed: The Guilford Press; 2012. 482 p.
117. Zomahoun HT, Guenette L, Gregoire JP, Lauzier S, Lawani AM, Ferdynus C, et al. Effectiveness of motivational interviewing interventions on medication adherence in adults with chronic diseases: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol.* 2016.
118. Palacio A, Garay D, Langer B, Taylor J, Wood BA, Tamariz L. Motivational Interviewing Improves Medication Adherence: a Systematic Review and Meta-analysis. *J Gen Intern Med.* 2016;31(8):929-40.
119. Salvo MC, Cannon-Breland ML. Motivational interviewing for medication adherence. *J Am Pharm Assoc (2003).* 2015;55(4):e354-61; quiz e62-3.
120. Lea VM, Corlett SA, Rodgers RM. Workload and its impact on community pharmacists' job satisfaction and stress: a review of the literature. *Int J Pharm Pract.* 2012;20(4):259-71.

121. Laliberté M-C, Perreault S, Damestoy N, Lalonde L. Ideal and actual involvement of community pharmacists in health promotion and prevention: a cross-sectional study in Quebec, Canada. *BMC public health*. 2012;12(1):192.
122. Witry MJ, Doucette WR. Community pharmacists, medication monitoring, and the routine nature of refills: a qualitative study. *J Am Pharm Assoc* (2003). 2014;54(6):594-603.
123. Witry MJ, Doucette WR. Factors influencing community pharmacists' likelihood to ask medication monitoring questions: A factorial survey. *Res Social Adm Pharm*. 2015;11(5):639-50.
124. Lambert LK, Balneaves LG, Howard AF, Gotay CC. Patient-reported factors associated with adherence to adjuvant endocrine therapy after breast cancer: an integrative review. *Breast Cancer Res Treat*. 2018;167(3):615-33.
125. Abughosh S, Wang X, Serna O, Esse T, Mann A, Masilamani S, et al. A Motivational Interviewing Intervention by Pharmacy Students to Improve Medication Adherence. *J Manag Care Spec Pharm*. 2017;23(5):549-60.
126. Goggin K, Hawes SM, Duval ER, Spresser CD, Martinez DA, Lynam I, et al. A motivational interviewing course for pharmacy students.(INSTRUCTIONAL DESIGN AND ASSESSMENT)(Interview). *Am J Pharm Educ*. 2010;74(4).
127. Spencer JC, Wheeler SB. A systematic review of Motivational Interviewing interventions in cancer patients and survivors. *Patient Educ Couns*. 2016;99(7):1099-105.
128. Marquis J, Schneider MP, Spencer B, Bugnon O, Du Pasquier S. Exploring the implementation of a medication adherence programme by community pharmacists: a qualitative study. *Int J Clin Pharm*. 2014;36(5):1014-22.
129. Lam RW, McIntosh D, Wang J, Enns MW, Kolivakis T, Michalak EE, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 1. Disease Burden and Principles of Care. *Canadian journal of psychiatry Revue canadienne de psychiatrie*. 2016;61(9):510-23.
130. Witry MJ. Medication adherence beliefs of U.S community pharmacists. *Res Social Adm Pharm*. 2017.
131. Kemmis S, McTaggart R. Participatory Action Research : Communicative Action and the Public Sphere. *The SAGE handbook of qualitative research*. 3rd ed. Thousand Oaks: Sage Publications; 2005. p. 569-603.
132. Henderson VA, Barr KL, An LC, Guajardo C, Newhouse W, Mase R, et al. Community-based participatory research and user-centered design in a diabetes medication information and decision tool. *Progress in community health partnerships : research, education, and action*. 2013;7(2):171-84.

133. Lalonde L, Goudreau J, Hudon E, Lussier MT, Bareil C, Duhamel F, et al. Development of an interprofessional program for cardiovascular prevention in primary care: A participatory research approach. *SAGE open medicine*. 2014;2:2050312114522788.
134. Corbie-Smith G, Akers A, Blumenthal C, Council B, Wynn M, Muhammad M, et al. Intervention mapping as a participatory approach to developing an HIV prevention intervention in rural African American communities. *AIDS Educ Prev*. 2010;22(3):184-202.
135. O'connor A, Blewitt C, Nolan A, Skouteris H. Using Intervention Mapping for child development and wellbeing programs in early childhood education and care settings. *Eval Program Plann*. 2018;68:57-63.
136. Jaffray M, Matheson C, Bond CM, Lee AJ, McLernon DJ, Johnstone A, et al. Does training in motivational interviewing for community pharmacists improve outcomes for methadone patients? A cluster randomised controlled trial. *Int J Pharm Pract*. 2014;22(1):4-12.
137. Moyers TB, Rowell LN, Manuel JK, Ernst D, Houck JM. The Motivational Interviewing Treatment Integrity Code (MITI 4): Rationale, preliminary reliability and validity. *J Subst Abuse Treat*. 2016;65:36-42.
138. Blalock SJ, Roberts AW, Lauffenburger JC, Thompson T, O'Connor SK. The Effect of Community Pharmacy-Based Interventions on Patient Health Outcomes. *Med Care Res Rev*. 2012;70(3):235-66.

Annexe A : Les six étapes de l'*Intervention Mapping*

Étape	Tâches à effectuer
Étape préliminaire : Mise en place d'un comité consultatif	Former un comité consultatif qui sera consulté à des moments clés du développement de l'intervention.
Étape 1 : Modèle logique du problème	Réaliser une analyse des besoins dans le but d'évaluer le problème de santé, les populations cibles et les principales conditions comportementales et environnementales qui influencent ce problème de santé.
Étape 2 : Identification des objectifs de l'intervention	Élaborer une matrice d'objectifs de changements qui présente les facteurs d'influence devant être modifiés pour permettre l'atteinte des objectifs de performances et les objectifs comportementaux ou environnementaux.
Étape 3 : Sélection des méthodes théoriques et des applications pratiques	Considérer le contexte dans lequel l'intervention sera livrée et sélectionner les méthodes théoriques et les applications pratiques qui seront utilisées lors de l'intervention pour permettre l'atteinte des objectifs de changement.
Étape 4 : Développement de l'intervention	Développer l'intervention : le cadre et la séquence des activités, le matériel à produire et les façons de la mettre en place.
Étape 5 : Développement d'un plan d'implantation	Planifier les objectifs, les activités et le matériel nécessaire à une implantation réussie de l'intervention par les individus concernés.
Étape 6 : Développement d'un plan d'évaluation	Planifier l'évaluation des effets et des processus de l'intervention afin de mesurer son efficacité.

Annexe B : Termes utilisés pour la revue de la littérature sur l'adhésion à l'HA (*PubMed, Embase, PsycINFO et CINAHL*)

MeSH				
Medication adherence	AND	Anti-cancer drugs	AND	Intervention studies
Medication compliance		Antitumor drugs		Intervention study
Medication persistence		Endocrine		Program development
Patient compliance		Tamoxifen		Program evaluation
Patient adherence		Aromatase		
Patient cooperation				
Mots-clés				
Initiation	AND	Adjuvant therapy	AND	Intervention
Discontinuation		Endocrine therapy		Program
Persistence		Hormone therapy		Education
Compliance		Hormonal therapy		
Implementation		Adjuvant treatment		
		Anti-cancer therapy		
		Anticancer therapy		
		Oral antiestrogen therapy		
		Oral cancer therapy		
		Tamoxifen		
		Nolvadex		
		Aromatase inhibitor		
		Anastrozole		
		Exemestane		
		Letrozole		



## Formulaire d'information et de consentement

**Pré-test d'une intervention offerte en pharmacie communautaire visant à favoriser l'expérience et l'usage du médicament antihormonal chez des femmes ayant eu un cancer du sein**



---

### Chercheurs

Sophie Lauzier, Ph.D., Faculté de pharmacie, Université Laval

Laurence Guillaumie, Ph.D., Faculté des sciences infirmières, Université Laval

Anne Dionne, B.Pharm., M.Sc., Centre des maladies du sein Deschênes-Fabia

Julie Lemieux, M.D., M.Sc., FRCPC, Centre des maladies du sein Deschênes-Fabia

Michel Dorval, Ph.D., Faculté de pharmacie, Université Laval

Hermann Nabi, Ph.D., Faculté de pharmacie, Université Laval

Louise Provencher, M.D., M.A., FRCSC, Centre des maladies du sein Deschênes-Fabia

Mauranne Labonté, B.A., étudiante à la maîtrise, Faculté de pharmacie, Université Laval

### Financement

Équipe de Recherche Michel-Sarrazin en Oncologie psychosociale et Soins palliatifs (ERMOS)

### Objectif et description de l'étude

Le médicament antihormonal (ou hormonothérapie adjuvante) est prescrit aux femmes ayant eu un cancer du sein. Notre équipe de recherche a développé une intervention visant à améliorer l'expérience des femmes avec le médicament antihormonal et l'usage de ce médicament. Cette intervention sera offerte en pharmacie communautaire. Nous sollicitons votre participation pour évaluer une formation en ligne destinée aux pharmaciens qui offriront l'intervention ainsi que le matériel utilisé lors de l'intervention. La formation et le matériel proposés seront évalués par trois à cinq pharmaciens.

Avant d'accepter de participer à cette étude et de signer le formulaire d'information et de consentement, veuillez prendre le temps de considérer attentivement les renseignements qui suivent. Nous vous invitons à poser toutes les questions que vous jugerez utiles à l'assistante de recherche dont les coordonnées sont présentées à la fin de ce document.

**Si vous acceptez de participer à cette étude**

Vous devrez suivre la formation accessible en ligne en utilisant le lien qui vous sera fourni par courriel. Ce lien vous donnera également accès au matériel proposé pour effectuer l'intervention. Cette formation d'une durée de 80 minutes comprend quatre modules qui peuvent être réalisés en une seule ou plusieurs séances. Une fois la formation terminée, vous participerez à une entrevue individuelle avec un ou deux membre(s) de notre équipe de recherche lors d'une rencontre à une date et un lieu qui vous conviennent. L'entrevue durera entre 45 et 60 minutes. L'entrevue sera enregistrée et retranscrite. Vous recevrez 50\$ pour votre participation.

Vous ne retirerez aucun bénéfice personnel de votre participation à cette étude. Toutefois, les résultats obtenus nous aideront à bonifier notre intervention et à faire avancer les connaissances sur les façons permettant d'améliorer l'expérience des femmes avec le médicament antihormonal et l'usage de ce médicament.

Votre participation à cette étude est volontaire. Vous êtes donc libre de refuser d'y participer. Vous pouvez également vous retirer de cette étude à n'importe quel moment, sans avoir à donner de raisons, en faisant connaître votre décision à l'assistante de recherche.

Les renseignements recueillis seront conservés de manière strictement confidentielle. Les enregistrements audio seront encryptés et conservés sur un serveur sécurisé dont l'accès sera protégé par un mot de passe réservé uniquement aux chercheurs de cette étude. L'analyse portera sur les notes prises et les transcriptions des entrevues sur lesquelles ne figureront pas les noms des participants. Les rapports et les articles scientifiques portant sur ces analyses seront rédigés de telle sorte qu'il sera impossible d'identifier les participants. Une fois l'étude complétée, le matériel et les données recueillies seront utilisées exclusivement dans le cadre de cette recherche et seront détruits au plus tard cinq ans après la publication du dernier article lié à cette étude.

Si vous avez des questions concernant cette étude, vous pouvez contacter l'assistante de recherche, Mauranne Labonté au 418-682-7511 poste 84625 ou la chercheure responsable de l'étude, Sophie Lauzier au 418-682-7547. Si vous avez une plainte à formuler, en tant que participant à une étude, vous pouvez rejoindre le Commissaire local aux plaintes et à la qualité des services au 418-682-7803 ou [plaintes@chudequebec.ca](mailto:plaintes@chudequebec.ca). Le Comité d'éthique de la recherche du CHU de Québec-Université Laval a approuvé ce projet de recherche et en assure le suivi. De plus, il approuvera au préalable toute révision et toute modification apportées au formulaire d'information et de consentement et au protocole de recherche.

## Consentement à participer à l'étude

### Pré-test d'une intervention offerte en pharmacie communautaire visant à favoriser l'expérience et l'usage du médicament antihormonal chez des femmes ayant eu un cancer du sein

---

J'ai pris connaissance du formulaire d'information et de consentement. Je reconnais qu'on m'a expliqué l'étude, qu'on a répondu à mes questions et qu'on m'a laissé le temps voulu pour prendre une décision.

Je consens à participer à cette étude aux conditions qui y sont énoncées. Une copie signée et datée du présent formulaire d'information et de consentement m'a été remise.

---

Nom du participant en caractère d'imprimerie

---

Signature du participant

---

Date (année-mois-jour)

### Signature de la personne ayant obtenu le consentement

- J'ai expliqué à la personne les termes du présent feuillet d'information et formulaire de consentement.
- J'ai répondu au meilleur de ma connaissance aux questions posées et j'ai vérifié la compréhension de la personne.

---

Nom de la personne ayant obtenu le consentement  
en caractère d'imprimerie

---

Signature de la personne

---

Date (année-mois-jour)

Annexe D : Formulaire d'engagement à la confidentialité

**FORMULAIRE D'ENGAGEMENT À LA CONFIDENTIALITÉ**

***Titre de l'étude : Pré-test d'une intervention offerte en pharmacie communautaire visant à favoriser l'expérience et l'usage du médicament antihormonal chez des femmes ayant eu un cancer du sein***

Cette recherche est sous la direction de Sophie Lauzier, Ph.D., professeure agrégée à la Faculté de pharmacie de l'Université Laval.

Il m'a été expliqué que :

1. Le but de la recherche est d'évaluer une formation en ligne destinée à des pharmaciens qui offriront l'intervention développée par notre équipe, ainsi que le matériel utilisé lors de cette intervention.
2. En tant que participant à ce projet, j'aurai accès à des documents de travail (formation en ligne et matériel) qui sont en cours de développement et qui sont confidentiels. En signant ce formulaire, je reconnais avoir pris connaissance du formulaire de consentement écrit et je m'engage à :
  - Ne pas copier, faire circuler ou distribuer le contenu de la formation en ligne et le matériel présenté ;
  - Ne pas conserver et utiliser ces documents une fois ma participation à l'étude terminée.

Je, soussigné(e), \_\_\_\_\_, m'engage à assurer la confidentialité du contenu auquel j'aurai accès.

\_\_\_\_\_  
Participant(e) Date : \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Assistante de recherche Date : \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Chercheuse Date : \_\_\_\_\_

Numéro d'approbation du Comité d'éthique à la recherche de l'Université Laval : 2018-4129 (no CERUL du projet), le 19 mars 2018

Si j'ai des questions à propos de la recherche, je peux contacter l'assistante de recherche, Mauranne Labonté, au 418-682-7511 poste 84625 ou à [mauranne.labonte.1@ulaval.ca](mailto:mauranne.labonte.1@ulaval.ca).

## Annexe E : Guide d'entretien

### **Pré-test d'une intervention offerte en pharmacie communautaire visant à favoriser l'expérience et l'usage du médicament antihormonal chez des femmes ayant eu un cancer du sein**

#### **Canevas d'entretien (version 2)**

*Nous nous rencontrons aujourd'hui pour discuter de la formation que notre équipe a développée et que vous avez suivie.*

#### **Commentaires généraux**

*J'aimerais d'abord obtenir vos commentaires généraux sur la formation.*

1. Qu'avez-vous pensé du contenu, de la forme et de l'utilité de la formation?

#### **Sections**

*Nous allons maintenant regarder chaque section de la formation. Je vous invite à me donner vos commentaires tant sur le contenu, la présentation que l'utilité des sections. Vous pouvez également m'indiquer quels sont, selon vous, les éléments superflus ou les éléments manquants.*

2. Qu'avez-vous pensé de l'introduction?
3. Qu'avez-vous pensé de la section 1?
4. Qu'avez-vous pensé de la section 2?
5. Qu'avez-vous pensé de la section 3?
6. Qu'avez-vous pensé de la section 4?

## **Outils**

*Je propose que nous regardions maintenant les outils que nous avons développés.*

1. Qu'avez-vous pensé des feuillets?
  
  
  
  
  
  
  
  
  
  
2. Qu'avez-vous pensé des diapositives?
  
  
  
  
  
  
  
  
  
  
3. Qu'avez-vous pensé de la fiche-solution (format long)?
  
  
  
  
  
  
  
  
  
  
4. Qu'avez-vous pensé de la fiche-solution (format court)?
  
  
  
  
  
  
  
  
  
  
5. Qu'avez-vous pensé de la fiche de suivi?

## **Aspects techniques**

*Maintenant que nous avons discuté des différentes sections, j'aimerais avoir votre opinion sur les aspects plus techniques en lien avec cette formation.*

6. Que pensez-vous de la plate-forme utilisée?
  
  
  
  
  
  
  
  
  
  
7. Que pensez-vous de la durée de la formation?
  
  
  
  
  
  
  
  
  
  
8. Selon vous, quels seraient les avantages ou les inconvénients, s'il y a lieu, à faire de cette formation une formation accréditée?

### **Implantation de la formation en pharmacie**

*Maintenant que le contenu de la formation et des outils ont été abordés, j'aimerais que nous discutons de l'implantation de la formation en pharmacie.*

1. Selon vous, comment se déroulerait l'implantation d'une telle intervention dans votre pharmacie?
  
2. Qu'est-ce qui pourrait faciliter l'implantation de l'intervention?
  
3. Qu'est-ce qui pourrait nuire à son implantation?
  
4. Selon vous, comment la participation des pharmaciens pourrait-elle être encouragée?

### **Caractéristiques professionnelles et sociodémographiques**

*En terminant, je vais vous poser quelques questions en lien avec vos caractéristiques professionnelles et sociodémographiques.*

5. Quel âge avez-vous?
  
6. En quelle année avez-vous obtenu votre diplôme vous permettant d'exercer comme pharmacien?
  
7. Était-ce un diplôme de baccalauréat ou de doctorat en pharmacie?
  
8. Êtes-vous pharmacien propriétaire ou salarié?
  
9. Combien d'heures travaillez-vous par semaine dans une pharmacie en moyenne?
  
10. Selon vous, combien de femmes sont suivies annuellement pour un traitement antihormonal dans votre pharmacie?
  
11. Au cours du dernier mois, environ combien de femmes avez-vous personnellement rencontrées pour un traitement antihormonal dans votre pharmacie?



**LE MÉDICAMENT  
ANTI-HORMONAL  
SUITE À UN  
CANCER DU SEIN**

---

Première rencontre

 UNIVERSITÉ  
**LAV**AL

 **CHU**  
de Québec  
Université Laval

 **ERMYS**  
ÉQUIPE DE RECHERCHE MICHEL SAMRAZIN  
EN ONCOLOGIE MÉDICALE ET GYNÉCOLOGIE

Ce document a été développé par  
Sophie Lauzier Ph.D., professeure à  
la faculté de pharmacie,  
et son équipe.

Document de travail - Ne pas copier,  
diffuser ou faire circuler.

## POURQUOI PRENDRE UN MÉDICAMENT ANTIHORMONAL ?

### À QUI EST PRESCRIT CE MÉDICAMENT ?

- Le médicament antihormonal est prescrit aux femmes ayant eu un cancer du sein « hormono-dépendant ».
- Un cancer du sein « hormono-dépendant » est un cancer qui est stimulé par les hormones présentes dans le corps.

---

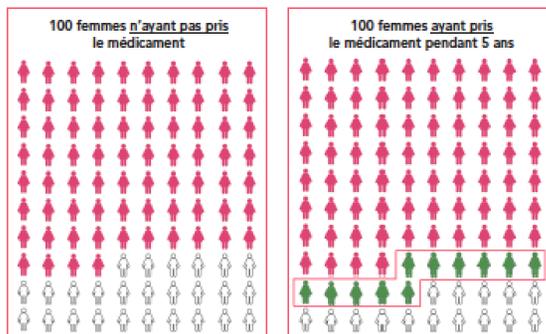
### QUEL EST LE BUT DU MÉDICAMENT ?

- En bloquant l'effet des hormones présentes dans le corps, le médicament antihormonal aide à réduire le risque de récurrence du cancer dans le sein opéré, l'autre sein ou ailleurs dans le corps.
- Le médicament antihormonal n'est pas de la chimiothérapie.



## LA VIE SANS RÉCIDIVE 5 ANS APRÈS LE DIAGNOSTIC

- Les études\* montrent que, chez les femmes ayant eu un cancer du sein hormono-dépendant, la prise quotidienne d'un médicament antihormonal pendant 5 ans réduit environ de moitié le risque de récurrence.
- Dans cette illustration, nous voyons que :
  - Parmi 100 femmes n'ayant pas pris le médicament, 74 femmes n'ont pas de récurrence 5 ans après le diagnostic (**femmes en rose**).
  - Parmi 100 femmes ayant pris le médicament pendant 5 ans, c'est 85 femmes qui n'ont pas de récurrence, soit 11 femmes de plus (**femmes en vert**).



👤 : femmes sans récurrence

👤 : femmes ayant une récurrence

👤 : femmes sans récurrence grâce au médicament

- Les études indiquent que le risque de récurrence est réduit au-delà de la période de prise recommandée par votre médecin.

\* Références :  
Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2011;378(9793):771-784.  
Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005 May 14-20;365(9472):1687-

4

## POUR COMBIEN DE TEMPS DOIT-ON PRENDRE LE MÉDICAMENT ?

- Il est recommandé de prendre un médicament antihormonal pendant un minimum de 5 ans.
- Pour certaines femmes, il peut être bénéfique de poursuivre la prise d'un médicament pour un total de 10 ans.

## COMMENT PRENDRE LE MÉDICAMENT ?

- 1 fois par jour;
- Au même moment de la journée (celui qui vous convient le mieux);
- Avec ou sans nourriture.

## QUE FAIRE EN CAS D'OUBLI ?

- Si vous oubliez une dose, vous pouvez la prendre dans les 12 heures qui suivent votre heure de prise habituelle.
- Si cela fait plus de 12 heures, ne prenez pas la dose.
- Ne doublez jamais la dose.

5

### EST-CE QU'IL Y A DES EFFETS INDÉSIRABLES ?

- Comme avec tout médicament, des effets indésirables sont possibles.
- Le nombre, l'intensité et la durée des effets indésirables sont variables d'une femme à l'autre.
- Selon le médicament antihormonal prescrit, les effets indésirables les plus fréquents sont les bouffées de chaleur, les douleurs articulaires et musculaires et la sécheresse vaginale.
- Des nausées de faible intensité sont possibles, particulièrement au début, mais elles s'atténuent avec le temps.
- Il existe des stratégies qui peuvent contribuer à atténuer les effets indésirables.

### AVEZ-VOUS DES PRÉOCCUPATIONS?

Comme toute expérience nouvelle, il est normal de vivre une période d'ajustement.  
Il faut se donner du temps.

6

### En cas de difficultés, de questions ou de doutes, vous pouvez consulter :

- Votre pharmacien
- Votre médecin ou toute autre personne de votre équipe traitante
- La Fondation du cancer du sein du Québec  
En ligne: [www.rubanrose.org](http://www.rubanrose.org)  
Par téléphone: 1-877-990-7171 poste 250 (sans frais)
- La Fondation québécoise du cancer  
En ligne: [www.fqc.qc.ca](http://www.fqc.qc.ca)  
Par téléphone: 1-800-363-0063 (sans frais)
- La Société canadienne du cancer  
En ligne: [www.cancer.ca](http://www.cancer.ca)  
Par téléphone: 1-888-939-3333 (sans frais)

7



Nous remercions les membres  
du comité consultatif et  
KX3 Communication Inc.  
pour leur participation à la  
conception de ce feuillet.

Février 2018

The image shows the cover of a patient information leaflet. It features a large purple speech bubble in the center containing the title and subtitle. At the bottom, there are three logos: the University of Laval, the CHU de Québec, and the ERMYS research team.

**LE MÉDICAMENT  
ANTI-HORMONAL  
SUITE À UN  
CANCER DU SEIN**

Rencontre de suivi

 UNIVERSITÉ  
**LAV**AL

 **CHU**  
de Québec  
Université Laval

 **ERMYS**  
ÉQUIPE DE RECHERCHE MICHEL-SARRAZIN  
EN ONCOLOGIE PÉDORÉNALE ET GYNÉCOLOGIE

Ce document a été développé par  
Sophie Lauzier Ph.D., professeure à  
la faculté de pharmacie,  
et son équipe.

Document de travail - Ne pas copier,  
diffuser ou faire circuler.

**COMMENT  
SE PASSE  
LE TRAITEMENT  
POUR VOUS ?**

3

## RESSENTEZ-VOUS DES EFFETS INDÉSIRABLES ?

**SI OUI,**

- ... lequel ou lesquels ?
- ... depuis quand notez-vous ces symptômes ?
- ... sur une échelle de 1 à 10, où se situe votre inconfort ?
- ... avez-vous remarqué si certaines choses aggravent ou atténuent les symptômes ?
- ... quelles stratégies avez-vous essayées ?
- ... qu'est-ce qui semble fonctionner pour vous ?

4

Si vous vivez des difficultés,  
il existe des stratégies pour  
composer avec celles-ci.

**QU'EN  
PENSEZ-VOUS ?**

5

## COMMENT EST-CE POUR VOUS DE PRENDRE LE MÉDICAMENT À CHAQUE JOUR ?

Développer l'habitude de prendre le médicament peut être plus difficile au début.

Voici des trucs qui semblent aider les femmes qui, comme vous, ont eu une ordonnance d'un médicament antihormonal :

- Établir une routine;
- Utiliser un pilulier;
- Mettre une note sur le frigo;
- Mettre le médicament à la vue;
- Associer la prise du médicament à une activité quotidienne ou à la prise d'autres médicaments;
- Mettre des alarmes sur son cellulaire/sa montre;
- Mettre des rappels dans un calendrier ou un agenda;
- Demander de l'aide à ses proches;
- ...

6

Pour maximiser son potentiel d'efficacité, le médicament doit être pris à chaque jour et pour toute la durée recommandée.

**QU'EN PENSEZ-VOUS ?**

7

## COMMENT VOYEZ-VOUS LA SUITE?

Il arrive parfois de se sentir moins motivée. Dans ces circonstances, il peut être utile de se rappeler les raisons pour lesquelles on prend le médicament. Voici les témoignages de femmes qui, comme vous, ont eu une ordonnance d'un médicament antihormonal :



« C'est une chance, de l'espoir. »

« C'est une manière de prendre soin de soi. »



« Cela permet d'avoir une tranquillité d'esprit. »



« C'est pour mettre toutes les chances de son côté. »



8

## ET VOUS?

---

---

---

---

---



9

Présentez les choses telles que vous les vivez aux professionnels de la santé afin que ceux-ci soient en mesure de mieux vous aider.

**EN RÉSUMÉ,  
QUE RETENEZ-VOUS  
DE LA RENCONTRE  
D'AUJOURD'HUI?**

10

**En cas de difficultés, de questions ou de doutes, vous pouvez consulter :**

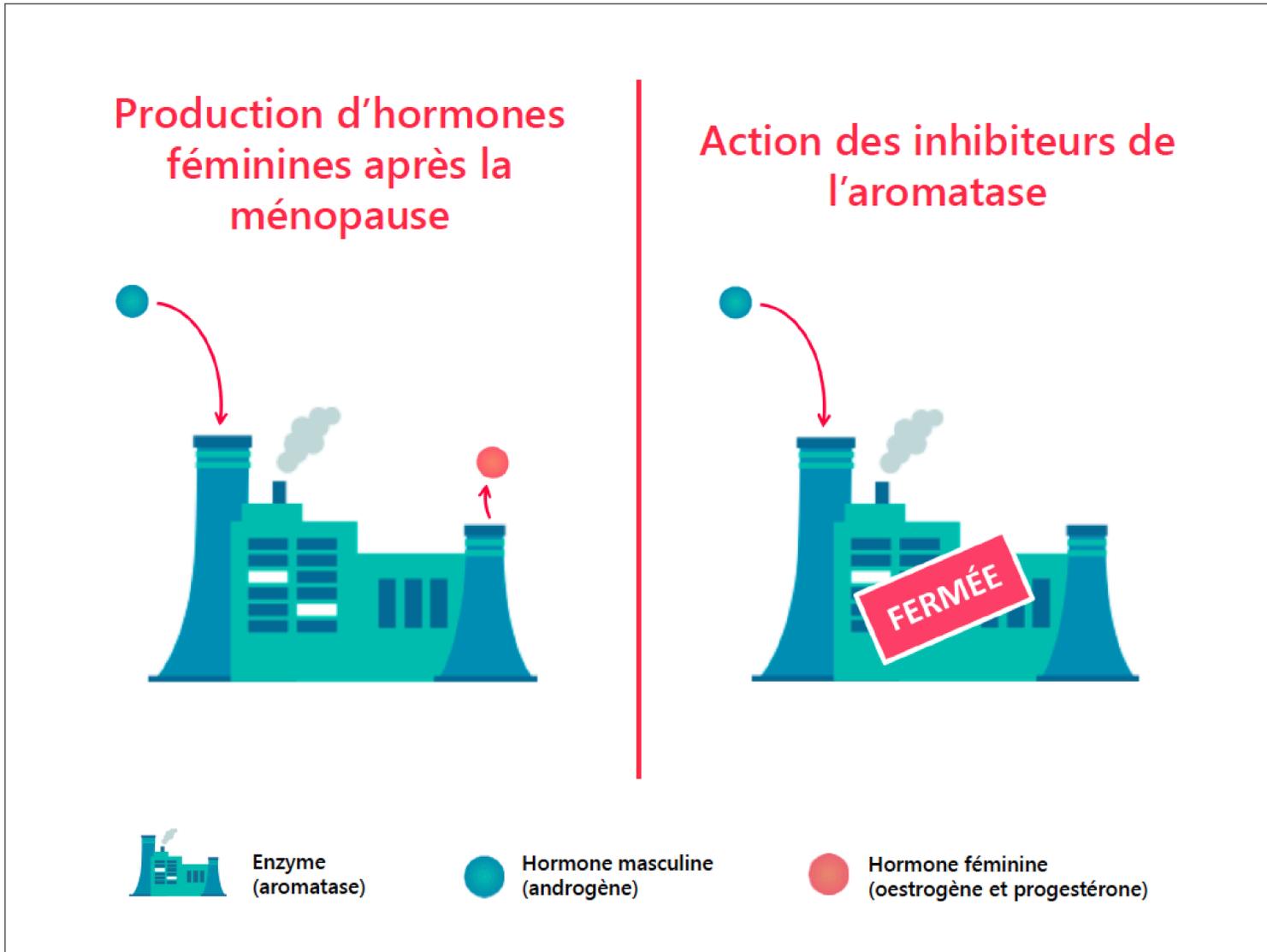
- Votre pharmacien
- Votre médecin ou toute autre personne de votre équipe traitante
- La Fondation du cancer du sein du Québec  
En ligne: [www.rubanrose.org](http://www.rubanrose.org)  
Par téléphone: 1-877-990-7171 poste 250 (sans frais)
- La Fondation québécoise du cancer  
En ligne: [www.fqc.qc.ca](http://www.fqc.qc.ca)  
Par téléphone: 1-800-363-0063 (sans frais)
- La Société canadienne du cancer  
En ligne: [www.cancer.ca](http://www.cancer.ca)  
Par téléphone: 1-888-939-3333 (sans frais)

11

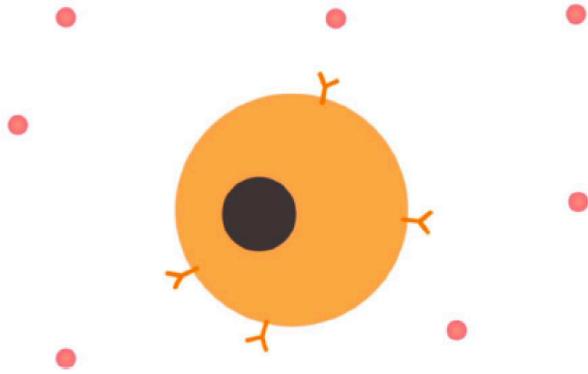


Nous remercions les membres  
du comité consultatif et  
KX3 Communication Inc.  
pour leur participation à la  
conception de ce feuillet.

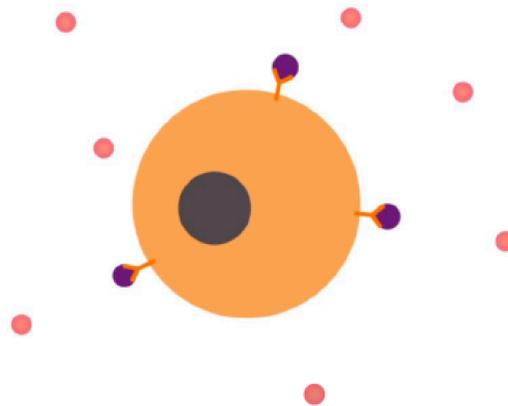
Février 2018



Le cancer hormono-dépendant est stimulé par les hormones féminines



Action du tamoxifène



 Cellule cancéreuse

 Récepteur d'hormones féminines

 Hormone féminine (oestrogène et progestérone)

 Tamoxifène

## Annexe I : Liste des fiches développées

---

### Effets indésirables pour lesquels des fiches ont été développées

---

Bouffées de chaleur  
Céphalées  
Changements d'humeur  
Constipation  
Diarrhée  
Doigt gâchette  
Douleurs articulaires/musculaires  
Dysfonction sexuelle  
Éruptions cutanées (démangeaisons, *rash* allergique)  
Fatigue  
Hygiène du sommeil  
Infection urinaire  
Nausées  
Œdème des jambes, rétention d'eau  
Retour au travail  
Santé osseuse (ostéoporose...)  
Sécheresse vaginale et dyspareunie  
Troubles digestifs (brûlures d'estomac)  
Tunnel carpien

---

### Autres effets indésirables plus rares pour lesquels des fiches pourraient être développées

---

Contrôle du poids (anastrozole : 9%)  
Éclaircissement des cheveux (tamoxifène : <10%)  
Étourdissements (anastrozole : 8%; tamoxifène : <10%)  
Santé buccale (Sécheresse de la bouche, sensation de brûlure, production de tartre et prévention des caries)

---

**TOUJOURS VÉRIFIER :**  
✓ Allergies et/ou intolérances  
✓ Autres problèmes de santé  
✓ Autres médicaments

## BOUFFÉES DE CHALEUR

### ÉVALUATION DES SYMPTÔMES

Description	Comment la personne décrit-elle ses symptômes? Ex : sensation de chaleur, sueurs, frissons, rougeurs, etc.
Moment d'apparition	Depuis quand la personne note-t-elle ses symptômes? À quelle fréquence les symptômes se manifestent-ils? Y a-t-il un moment dans la journée où les symptômes sont plus importants?
Éléments déclencheurs	La personne a-t-elle noté un ou des élément(s) déclencheur(s)? Ex : alcool, stress, aliments épicés, etc.
Intensité	Sur une échelle de 1 à 10, quel score correspond à l'intensité de son inconfort selon la personne? Quel score représente un niveau acceptable d'inconfort pour la personne?
Facteurs qui aggravent/soulagent	La personne a-t-elle déjà tenté une intervention pour se soulager? Y a-t-il des facteurs qui aggravent/soulagent les symptômes?
Symptômes associés	La personne note-t-elle d'autres symptômes inconfortants?

### RÉFÉRER AU MÉDECIN TRAITANT SI :

- \* Symptômes non évocateurs de bouffées de chaleurs simples (ex : fièvre, suspicion d'infection, etc.)
- \* Traitement prescrit contre les bouffées de chaleur non-toléré (allergie, intolérance, effet indésirable grave, etc.)
- \* Échec des solutions déjà proposées (aucune amélioration en 4 à 8 semaines)
- \* Épuisement des alternatives de traitement

### MESURES NON PHARMACOLOGIQUES (MNP)

- Identifier et éviter les éléments déclencheurs : alcool, aliments épicés, chocolat, breuvages chauds, stress, caféine (thé, café, cola), chaleur, etc.<sup>1,2</sup>
- Porter des vêtements légers (plusieurs couches qui pourront être enlevées au besoin)<sup>2</sup>
- Diminuer la température ambiante si possible
- Faire des exercices de relaxation (yoga, méditation, réflexologie, exercices de contrôle de la respiration)<sup>3,7</sup>
- Avoir recours à des traitements d'acupuncture (éviter le bras du côté de la chirurgie axillaire, s'il y a lieu)<sup>8,11</sup>
- Faire de l'exercice physique régulièrement<sup>1,3,12,13</sup>
- Boire beaucoup d'eau<sup>1</sup>
- Transporter une débarbouillette avec soi et la passer à l'eau froide pour se rafraîchir au besoin<sup>14</sup>
- Asperger ses poignets d'eau fraîche ou faire rouler une cannette bien froide entre ses poignets<sup>14</sup>
- Tenir un journal quotidien du nombre, de la durée et de l'intensité des bouffées de chaleur pour en suivre l'évolution

BOUFFÉES DE CHALEUR

Date d'élaboration du contenu : 24 novembre 2016

Dernière révision : 26 mars 2018

Page 1

## PRODUITS DE SANTÉ NATURELS

**Vitamine e**<sup>1,15,16,20</sup> Un supplément ne dépassant pas 400 UI par jour pourrait être tenté. Les effets indésirables possibles incluent les douleurs abdominales, les nausées, les diarrhées et les céphalées.

### À ÉVITER

**Phytoestrogènes**<sup>15,17</sup> L'utilisation des phytoestrogènes pour le soulagement des bouffées de chaleur demeure controversée. Il semblerait que les phytoestrogènes de l'alimentation ne soient pas dangereux, mais leur utilisation en grande quantité (dans les suppléments) n'est pas recommandée. Les effets indésirables possibles incluent notamment une intolérance gastro-intestinale.

**Millepertuis**<sup>15,18</sup> Le millepertuis étant un inducteur enzymatique, il pourrait notamment diminuer l'efficacité du tamoxifène. Les effets indésirables possibles incluent notamment la constipation, la sécheresse buccale, une sudation anormale, les nausées et les étourdissements.

**Actée à grappes noire**<sup>15</sup> Certaines études laissent croire que l'actée à grappes noire pourrait interférer avec l'activité du tamoxifène. Les effets indésirables possibles incluent notamment la constipation, les arythmies, le gain de poids, l'hyperplasie de l'endomètre, les crampes, l'indigestion et les saignements vaginaux.

## TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES

Produit	Dose	Effets indésirables	Compatibilité avec le traitement antihormonal
Venlafaxine (Effexor <sup>MD</sup> )	37.5 - 75 mg/jour	Nausées Étourdissements Constipation Céphalées Insomnie Sécheresse de la bouche Augmentation de la TA	Compatible avec le tamoxifène et les inhibiteurs de l'aromatase
Citalopram (Celexa <sup>MD</sup> )	10 - 30 mg/jour	Somnolence ou insomnie Céphalées Sécheresse de la bouche Anxiété Agitation Troubles sexuels	Compatible avec le tamoxifène et les inhibiteurs de l'aromatase
Clonidine (Catapres <sup>MD</sup> )	0.1 mg/jour	Hypotension Céphalées Étourdissements Somnolence	Compatible avec le tamoxifène et les inhibiteurs de l'aromatase
Gabapentin (Neurontin <sup>MD</sup> )	300 - 900 mg/jour	Étourdissements Somnolence Augmentation de l'appétit Sécheresse de la bouche Gain de poids	Compatible avec le tamoxifène et les inhibiteurs de l'aromatase
Prégabaline (Lyrica <sup>MD</sup> )	50 - 300 mg/jour	Idem que Gabapentin	Compatible avec le tamoxifène et les inhibiteurs de l'aromatase
Paroxétine (Paxil <sup>MD</sup> )	10 - 20 mg/jour	Nausées Somnolence ou insomnie Étourdissements Gain de poids Céphalées Sécheresse de la bouche Anxiété Troubles sexuels	<b>Non-compatible avec le tamoxifène</b> (pourrait diminuer son efficacité <sup>3,2</sup> ) Compatible avec les inhibiteurs de l'aromatase

### BOUFFÉES DE CHALEUR

Date d'élaboration du contenu : 24 novembre 2016

Dernière révision : 26 mars 2018

Page 2

## SUIVI SUGGÉRÉ

### TOUJOURS VÉRIFIER :

- ✓ Efficacité
- ✓ Tolérance
- ✓ Adhésion

- Faire un suivi dans 4 à 8 semaines
- Référer au médecin traitant si aucune amélioration ou détérioration des symptômes
- Poursuivre les mesures en place si début d'amélioration ou résolution des symptômes.

## RÉFÉRENCES – BOUFFÉES DE CHALEUR

1. Action Cancer Ontario. Fiche d'information sur les médicaments. [Internet]. Août 2016 [Consulté le 24 novembre 2016]. Accessible via : <https://fr.cancercare.on.ca/cms/One.aspx?portalId=151578&pageId=17380>
2. Kaplan M et al. Hot Flash Management : Update of the Evidence for Patients With Cancer. Clinical Journal of Oncology Nursing. [Internet]. Décembre 2014 [Consulté le 24 novembre 2016] ; 18(6S) : 59-67. Accessible via : <https://fr.scribd.com/document/309627711/Hot-Flash-Management-Update-of-the-Evidence-for-Patients-With-Cancer>
3. Lang N et al. Docteur, j'ai chaud ! Gestion des effets de la ménopause chez les patientes atteintes d'un cancer du sein. Revue médicale suisse. [Internet]. 20 mai 2015 [Consulté le 24 novembre 2016] ; 11 : 1138-1143. Accessible via : <http://www.revmed.ch/RMS/2015/RMS-N-475/Docteur-j-ai-chaud-l-Gestion-des-effets-de-la-menopause-chez-les-patientes-atteintes-d-un-cancer-du-sein>
4. Faubion SS et al. Management of Hormone Deprivation Symptoms after Cancer. Mayo Clinic Proceedings. [Internet]. Août 2016 [Consulté le 24 novembre 2016] ; 91(8) : 1133-1146. Accessible via : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27492917>
5. Avis NE et al. Pilot Study of Integral Yoga for Menopausal Flashes. Menopause. [Internet]. Août 2014 [Consulté le 24 novembre 2016] ; 21(8) : 846-854. Accessible via : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24473534>
6. Carpenter JS et al. Paced respiration for vasomotor and other menopausal symptoms : a randomized, controlled trial. Journal of general internal medicine. [Internet]. Février 2013 [Consulté le 24 novembre 2016] ; 28(2) : 193-200. Accessible via : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22936289>
7. Crowe BM et al. The Effects of Yoga Participation on Women's Quality of Life and Symptom Management During the Menopausal Transition : A Pilot Study. Health Care for Women International. [Internet]. 2015 [Consulté le 24 novembre 2016] ; 36(10) : 1124-1142. Accessible via : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26155717>
8. Johns C et al. Informing hot flash treatment decisions for breast cancer survivors : a systematic review of randomized trials comparing active interventions. Breast Cancer Research and Treatment. [Internet]. Avril 2016 [Consulté le 24 novembre 2016] ; 156(3) : 415-426. Accessible via : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27015968>
9. Dodin S et al. Acupuncture for menopausal hot flushes. The Cochrane Database of Systematic Reviews. [Internet]. Juillet 2013 [Consulté le 24 novembre 2016] ; 30(7). Accessible via : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23897589>
10. Deng G et al. Randomized, controlled trial of acupuncture for the treatment of hot flashes in breast cancer patients. Journal of Clinical Oncology. [Internet]. 10 décembre 2007 [Consulté le 24 novembre 2016] ; 25(35) : 5584 - 5590. Accessible via : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18065731>
11. Liljegren A et al. Reducing vasomotor symptoms with acupuncture in breast cancer patients treated with adjuvant tamoxifen: a randomized controlled trial. Breast Cancer Research and Treatment. [Internet]. Octobre 2012 [Consulté le 24 novembre 2016] ; 135(3) : 791 - 796. Accessible via : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21153699>
12. Daley A et al. Exercise for vasomotor menopausal symptoms. The Cochrane Database of Systematic Reviews. [Internet]. Mai 2011 [Consulté le 24 novembre 2016] ; 11(5). Accessible via : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21563149>
13. Sternfeld B et al. Efficacy of exercise for menopausal symptoms: a randomized controlled trial. Menopause. [Internet]. Avril 2014 [Consulté le 24 novembre 2016] ; 21(4) : 330 - 338. Accessible via : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23899828>
14. Société canadienne du cancer. Sexualité et cancer [Internet]. 2012 [Consulté le 2 décembre 2016]. Accessible via : <http://www.cancer.ca/-/media/cancer.ca/CW/publications/Sexualite%20and%20cancer/Sexualite-and-cancer-2016-FB.pdf>
15. Comité de l'évolution des pratiques en oncologie [PDF]. Traitement pharmacologique et non hormonal des bouffées de chaleur chez les femmes atteintes d'un cancer du sein 2012, Gouvernement du Québec p. 75
16. National Institute for Health and Clinical Excellence. Early and Locally Advanced Breast Cancer : Diagnosis and Treatment. NICE Clinical

### BOUFFÉES DE CHALEUR

Date d'élaboration du contenu : 24 novembre 2016

Dernière révision : 26 mars 2018

Page 3

- Guidelines. [Internet]. Février 2009 [Consulté le 24 novembre 2016] ; 80. Accessible via : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11643/>
17. Société des obstétriciens et gynécologues du Canada. Prise en charge de la ménopause. Journal d'obstétrique et gynécologie du Canada. [Internet]. Septembre 2014 [Consulté le 24 novembre 2016] ; 36(9) : S1 - S98. Accessible via : <http://www.menopauseand.ca/documents/MenopauseGuideline2014.pdf>
18. Natural Medicines Comprehensive Database [Base de données]. 1995-2016, Therapeutic Research Faculty: Stockton, Californie.
19. Runowicz C et al. American Cancer Society/American Society of Clinical Oncology Breast Cancer Survivorship Care Guideline. Journal of Clinical Oncology. [Internet]. 20 février 2016 [Consulté le 24 novembre 2016] ; 34(6) : 611-635. Accessible via : <http://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2015.64.3809>
20. Sideras K et al. Coprescription of tamoxifen and medications that inhibit CYP2D6. Journal of Clinical Oncology. [Internet]. Juin 2010 [Consulté le 24 novembre 2016] ; 28(16) : 2768-2776. Accessible via : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20439629>

---

**BOUFFÉES DE CHALEUR**

Date d'élaboration du contenu : 24 novembre 2016

Dernière révision : 26 mars 2018

Page 4



## Solutions possibles aux effets indésirables

### BOUFFÉES DE CHALEUR

Comme le médicament antihormonal bloque les hormones, certaines femmes peuvent présenter des bouffées de chaleur (touchent environ 1 femme sur 2). C'est un effet indésirable qui peut s'estomper dans le temps.

#### **Voici quelques stratégies qui, selon votre situation, pourraient vous aider :**

- Identifier et éviter les éléments déclencheurs : alcool, aliments épicés, chocolat, breuvages chauds, stress, caféine (thé, café, cola), chaleur, etc.
- Porter des vêtements légers (plusieurs épaisseurs de vêtements pouvant être enlevées lorsqu'une bouffée de chaleur survient).
- Diminuer la température ambiante si possible.
- Faire des exercices de relaxation (yoga, méditation, réflexologie, exercices de contrôle de la respiration).
- Avoir recours à l'acupuncture (éviter le bras du côté de la chirurgie à l'aisselle, s'il y a lieu).
- Faire de l'exercice physique régulièrement.
- Boire beaucoup d'eau.
- Transporter une débarbouillette et la passer à l'eau froide pour se rafraîchir au besoin.
- Asperger ses poignets d'eau fraîche ou faire rouler une cannette bien froide entre ses poignets.
- Tenir un journal quotidien. Y noter le nombre, la durée et l'intensité des bouffées de chaleur pour en suivre l'évolution.

#### **Médicaments en vente libre et produits de santé naturels**

- Plusieurs produits de santé naturels contre les bouffées de chaleur agissent comme les hormones et peuvent interférer avec le médicament antihormonal. Avant de consommer un médicament en vente libre ou un produit de santé naturel, consultez votre pharmacien en lui précisant que vous avez eu un cancer du sein hormono-dépendant.

#### **Quand consulter un professionnel de la santé**

- Si vous avez tenté des stratégies et que les symptômes augmentent ou persistent après 4 à 8 semaines, consultez l'infirmière-pivot qui pourra évaluer la situation. La prise d'un médicament prescrit pourrait être tentée pour atténuer vos symptômes.

*Ce guide n'est destiné qu'à des fins d'information. Demandez toujours l'avis de votre médecin ou d'un autre professionnel de la santé qualifié si vos symptômes sont sévères, persistent ou s'aggravent.  
Le contenu de ce guide a été élaboré en mars 2018.*