

Université Paris Descartes

**Ecole doctorale 393 Pierre Louis de Santé Publique :
Epidémiologie et Sciences de l'Information Biomédicale**

Centre de Recherche Epidémiologie et Statistiques Sorbonne Paris Cité (CRESS)
U1153, Equipe METHODS, Méthodes en Évaluation Thérapeutique des Maladies Chroniques

Observance médicamenteuse chez les patients prenant un traitement au long cours

Par Stéphanie SIDORKIEWICZ

Thèse de doctorat d'Epidémiologie

Dirigée par le Pr Philippe RAVAUD

Présentée et soutenue publiquement

Le 27 novembre 2017

Devant un jury composé de :

Madame le Professeur Sylvie Bastuji-Garin, PU-PH, Rapporteur

Monsieur le Professeur Olivier Saint-Lary, PU, Rapporteur

Madame Dominique Costagliola, Directrice de Recherche, Examineur

Monsieur le Professeur Gérard Reach, PU-PH, Examineur

Monsieur le Professeur Philippe Ravaud, PU-PH, Directeur de thèse

Remerciements

En tout premier lieu, je tiens à remercier **Monsieur le Professeur Philippe Ravaud** qui a guidé mes premiers pas en recherche dès mon Master 2. Je suis très honorée qu'il ait accepté de diriger cette thèse en me faisant bénéficier durant ces trois années de son savoir méthodologique, de sa rigueur et de conditions optimales au sein d'une équipe de grande qualité. Je mesure la chance d'avoir pu travailler à ses côtés et le remercie vivement pour le temps qu'il a su m'accorder. J'espère avoir été à la hauteur de sa confiance et pouvoir continuer à collaborer avec son équipe de recherche dans les années à venir.

Je remercie **Madame le Professeur Sylvie Bastuji-Garin** et **Monsieur le Professeur Olivier Saint-Lary** d'avoir accepté d'être rapporteurs de ce travail de thèse et pour l'intérêt qu'ils lui ont porté.

Je remercie **Madame Dominique Costagliola** et le **Monsieur Professeur Gérard Reach** de me faire l'immense honneur de participer à mon jury de thèse.

Merci aussi...

J'accorde évidemment une pensée toute particulière à Viet-Thi Tran. Je le remercie pour son co-encadrement depuis mon Master 2, pour tout ce qu'il m'a apporté, pour sa disponibilité et pour sa passion communicative pour la recherche. Thi est un véritable modèle et j'espère que nous continuerons à collaborer encore longtemps pour « *rethink the world* » ensemble, co-écrire, et faire des plots couleur firebrick (ou glacier !).

Je remercie Raphaël Porcher pour ses conseils méthodologiques et son immense contribution à l'aventure parallèle à ma thèse que fut Bacloville. J'emporterai un exemplaire de « *Between You and I* » à Los Angeles.

Je remercie également Elodie Perrodeau pour son aide statistique et Elise Diard pour son aide précieuse pour mon troisième projet de thèse.

Je remercie tous les membres de l'équipe METHODS, du CRESS, de l'ED 393, ainsi que mes compagnons de route durant ces trois ans : Audrey Conjaud, Stéphanie Chardon, Lydie Martorana, Isabelle Pane, Aurélie Malon, Isabelle Boutron, Agnès Dechartres, Cécile Cousyn, Amélie, Perrine, Sabrine, Youri, Anthony, Romana, Aymar, Ignacio, Michael, Medhi, Céline, Aïda, Alexandre...

Je remercie tous les membres du Département de Médecine Générale de Paris Descartes pour m'avoir permis de réaliser cette thèse en parallèle de mes trois années de clinicat.

Je remercie le Docteur Annie Catu-Pinault de m'avoir accordé sa confiance en acceptant que je devienne sa collaboratrice à son cabinet médical. Je la remercie pour tout ce qu'elle m'a apporté et m'apporte encore, ainsi que pour son immense soutien durant ces trois années de thèse et sa compréhension face mon emploi du temps souvent un peu fou.

Merci à toute ma famille, à mon frère, et surtout à mes parents qui ont toujours soutenu et encouragé ma volonté de faire de la recherche. Incroyable mais vrai, ça y est, je n'ai plus de carte étudiant !

Merci à François... pour nos discussions médico-économiques, pour sa bienveillance et sa patience dans les moments difficiles, pour nos échanges passionnés autour de la recherche, pour son aide dans la concrétisation de notre projet californien, ...

Résumé

Avec le vieillissement de la population et les progrès médicaux, le nombre de patients souffrant d'une maladie chronique et devant prendre chaque jour un ou plusieurs médicaments est en augmentation. La non-observance, définie comme l'absence de concordance entre les comportements des patients et les prescriptions médicales, pose de nombreux défis aux cliniciens et aux chercheurs par sa complexité et son caractère dynamique au cours du temps.

Dans un premier temps, nous avons développé un outil de mesure de l'observance médicamenteuse chez les patients prenant un traitement au long cours, en prenant en compte les différents types de comportements de non observance, médicament par médicament. La validité et fiabilité de cet instrument ont été évaluées en France, auprès de 243 patients.

Dans un deuxième temps, nous avons réalisé une étude auprès de 128 binômes médecin-patient qui a mis en évidence une discordance entre l'observance médicamenteuse déclarée par les patients et l'importance des médicaments selon leur médecin traitant. Certains médicaments considérés comme importants par les médecins n'étaient pas correctement pris (situation potentiellement à risque) ; à l'inverse, certains médicaments de moindre importance étaient pris scrupuleusement, posant alors la question d'un fardeau évitable ou d'une potentielle surprescription.

Dans un troisième temps, nous avons développé un outil collaboratif en ligne permettant à 544 médecins d'évaluer le seuil de non observance à partir duquel le risque encouru par le patient était inacceptable selon eux, en fonction du comportement de non observance (oubli ponctuel ou pause de plusieurs jours), et du médicament. Les estimations des médecins étaient très variables en fonction des médicaments, suggérant que les médicaments n'ont pas tous la même « tolérance à l'oubli » selon les médecins.

Nos travaux ont permis de confirmer la complexité de l'observance qui ne se résume pas à une caractérisation binaire « bonne observance » ou « mauvaise observance ». Les perspectives de ces travaux seront le développement d'un outil de mesure en ligne inspiré de notre premier travail, ainsi que la comparaison des données de notre troisième travail avec des données d'observance. Une réflexion pour favoriser la discussion entre médecins et patients reste nécessaire, avec pour objectif une observance « optimale » et non forcément « parfaite », tenant compte des difficultés rencontrées par les patients.

Mots-clés : observance médicamenteuse ; maladies chroniques ; approche centrée patient

Abstract

Against the backdrop of population ageing and medical progress, the prevalence of long-term disorders is rising worldwide. As a consequence, an increasing number of patients need to take medications daily. Medication adherence, which can be defined as the extent to which patients' medication-taking behaviors coincides with medical prescriptions, may become ever harder to achieve. Non-adherence is a main challenge for physicians and for researchers, especially given its complexity and its dynamic evolution over time.

First, we developed a new instrument to assess medication adherence to each individual medication taken by patients undergoing long-term treatment, taking into account different types of medication-taking behavior. We assessed the instrument's validity and reliability among 243 outpatients and inpatients taking 961 medications, in France.

Second, we focused on the discordance between medication adherence as reported by patients and drug importance as reported by their physicians. We compared the opinions of 128 patients and physicians and showed that some drugs considered important by the physicians were not correctly taken by patients, a situation that may lead to potential severe consequences. On the contrary, some drugs considered less important by physicians were correctly taken by physicians, which may lead to potential overprescription and avoidable burden of treatment.

Third, we used a crowd sourcing approach to assess physicians' estimation of the threshold for unacceptable risk of non-adherence, for two distinct types of behavior (episodic missing doses and drug holidays) for the most prescribed drugs in France. Physicians' estimations varied considerably according to the drugs assessed, suggesting that according to physicians, some drugs are "more forgiving" than others.

Our findings confirm that medication adherence is a complex phenomenon that should not be simply dichotomized into « good adherence » and « bad adherence ». Future work will consist in developing and validating a new online tool inspired from our first study. We will try to sharpen our understanding of the results in our third study by comparing physicians' estimations to patients' adherence data. Future interventions are still needed to improve patient-physician discussion about medications in order to reach an "optimal adherence" rather than a "perfect adherence", taking into account patients' perspectives.

Key-words: medication adherence; chronic diseases; patient-centered approach

Laboratoire d'accueil

Centre de Recherche Epidémiologie et Statistiques Sorbonne Paris Cité (CRESS)

CRESS U1153, équipe METHODS : Méthodes en Évaluation Thérapeutique des Maladies

Chroniques

Centre d'Épidémiologie Clinique

Hôpital Hôtel Dieu

1 place du parvis Notre Dame

75 004 Paris, France

Publications liées à la thèse

Articles publiés :

Sidorkiewicz S, Tran VT, Cousyn C, Perrodeau E, Ravaud P. Development and validation of an instrument to assess treatment adherence for each individual drug taken by a patient. *BMJ Open*. 2016 May 10; 6(5): e010510

Sidorkiewicz S, Tran VT, Cousyn C, Perrodeau E, Ravaud P. Discordance Between Drug Adherence as Reported by Patients and Drug Importance as Assessed by Physicians. *Ann Fam Med*. 2016;14(5):415-21.

Article en cours :

Sidorkiewicz S, Tran VT, Ravaud P. Physicians' perspective on the threshold for unacceptable risk of non-adherence for the most prescribed drugs in France. [en cours]

Autres publications

Rigal L, **Sidorkiewicz S**, Treluyer JM, Perrodeau E, Lejeunne C, Porcher R, Jaury P. High-dose baclofen for the treatment of patients with high-risk alcohol consumption: a pragmatic randomized double-blind placebo-controlled trial (BACLOVILLE Study). [soumis]

Liste des principales abréviations

AE : Adherence Estimator

BPCO : Broncho-pneumopathie chronique obstructive

CCI : Coefficient de Corrélation Intra-classe

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

ET: Ecart type

MMAS : Morisky Medication Adherence Scale

MeSH : Medical Subject Heading

MPR : Medication Possession Ratio

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PDC : Proportion of Days Covered

TBQ: Treatment Burden Questionnaire

TURN: Threshold for Unacceptable Risk of Non-adherence

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

Table des matières

LISTE DES FIGURES.....	19
LISTE DES TABLEAUX	21
1. INTRODUCTION	23
1.1 LE CONCEPT DE NON-OBSERVANCE THERAPEUTIQUE : DEFINITION ET SEMANTIQUE	25
1.2 DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES DE L'OBSERVANCE DANS LES MALADIES CHRONIQUES.....	27
1.3 L'IMPACT DE LA NON-OBSERVANCE MEDICAMENTEUSE.....	29
1.3.1 Les conséquences pour le patient	29
1.3.2 Les conséquences pour la société.....	29
1.3.3 Les conséquences en recherche clinique.....	30
1.4 LES RAISONS DE LA NON-OBSERVANCE	31
1.4.1 Observance non intentionnelle et intentionnelle.....	31
1.4.2 Un phénomène multifactoriel et complexe.....	31
1.4.3 Mécanismes de décision chez le patient	33
1.5 MESURER L'OBSERVANCE MEDICAMENTEUSE	35
1.5.1 Mesurer la santé	35
1.5.2 Les différentes méthodes pour mesurer l'observance	36
1.5.3 Mesurer les « comportements » de non-observance.....	38
1.5.4 Les questionnaires existants pour mesurer l'observance médicamenteuse	41
1.6 DEFINIR LA « BONNE » OBSERVANCE	43
1.6.1 Seuils de « bonne » observance et non-observance « acceptable »	43
1.6.2 Le concept de « forgiveness ».....	44
1.7 LES MEDECINS FACE AU DEFI DE LA NON-OBSERVANCE.....	47
1.7.1 Les médecins, de mauvais estimateurs de l'observance de leurs patients.....	47
1.7.2 Viser une observance « parfaite », un objectif peu réaliste pour les médecins	48
1.8 LES INTERVENTIONS POUR AMELIORER L'OBSERVANCE	49
1.8.1 Les différents types d'intervention.....	49
1.8.2 L'efficacité des interventions.....	49
2. OBJECTIFS DE LA THESE	51
3. CHAPITRE I : MESURER L'OBSERVANCE MEDICAMENTEUSE	53
3.1 DEVELOPPER UN INSTRUMENT DE MESURE : [PROPRIETES PSYCHOMETRIQUES].....	53
3.1.1 Fiabilité d'un instrument de mesure.....	54
3.1.2 Validité d'un instrument de mesure	55
3.1.3 Sensibilité au changement et interprétabilité de la mesure.....	56
3.1.4 Importance de l'évaluation de la fiabilité et de la validité en clinique et en recherche.....	56

3.2	DEVELOPPEMENT ET VALIDATION D'UN INSTRUMENT DE MESURE DE L'OBSERVANCE MEDICAMENTEUSE.....	58
3.2.1	Justification de la recherche et objectif	58
3.2.2	Méthodes.....	59
3.2.3	Résultats	61
3.2.4	Discussion	62
3.2.5	Article.....	64
3.2.6	Appendices de l'article.....	75
4.	<u>CHAPITRE II. CONCORDANCE ENTRE LES POINTS DE VUE DES PATIENTS ET DES MEDECINS ...</u>	85
4.1	DIFFERENCES DE PERSPECTIVES ENTRE MEDECINS ET PATIENTS DANS LES MALADIES CHRONIQUES.....	85
4.2	COMPARAISON ENTRE L'OBSERVANCE MEDICAMENTEUSE DECLAREE PAR LES PATIENTS ET L'IMPORTANCE DES MEDICAMENTS SELON LEURS MEDECINS	86
4.2.1	Justificatif de la recherche et objectif	86
4.2.2	Méthodes.....	87
4.2.3	Résultats	88
4.2.4	Discussion	90
4.2.5	Article.....	92
4.2.6	Appendices de l'article.....	100
5.	<u>CHAPITRE III. Y A-T-IL UNE NON-OBSERVANCE « ACCEPTABLE » ?.....</u>	107
5.1	OBSERVANCE « PARFAITE » ET CONCEPT DU FARDEAU DU TRAITEMENT	107
5.2	ESTIMATION DU SEUIL DE NON-OBSERVANCE A PARTIR DUQUEL LE RISQUE EST INACCEPTABLE SELON LES MEDECINS POUR LES MEDICAMENTS LES PLUS PRESCRITS EN FRANCE	108
5.2.1	Justification de la recherche et objectif	108
5.2.2	Méthodes.....	109
5.2.3	Résultats	113
5.2.4	Discussion	115
5.2.5	Article (version préliminaire)	117
6.	<u>IMPLICATIONS.....</u>	143
6.1	PRINCIPAUX RESULTATS	143
6.2	MESURER LA NON-OBSERVANCE MEDICAMENTEUSE	145
6.2.1	Mesurer la non-observance médicamenteuse en pratique clinique	145
6.2.2	Mesurer la non-observance médicamenteuse en recherche	146
6.3	LA NON-OBSERVANCE MEDICAMENTEUSE DOIT-ELLE ETRE AMELIOREE « A TOUT PRIX » ?	148
6.4	NON-OBSERVANCE ET FARDEAU DU TRAITEMENT	150
6.4.1	Non-observance comme occasion de mesurer le fardeau du traitement	150
6.4.2	Non-observance comme occasion d'optimiser la prescription médicale	150
6.5	COMMUNICATION AVEC LE PATIENT AUTOUR DES MEDICAMENTS	153
6.5.1	Importance de la relation médecin-patient dans l'observance médicamenteuse	153

6.5.2	Améliorer le contenu des informations disponibles pour le patient	153
6.5.3	Décision médicale partagée et éducation thérapeutique.....	154
6.6	VERS UNE MEILLEURE COLLABORATION ENTRE LES SOIGNANTS POUR UNE MEILLEURE OBSERVANCE	156
6.7	S'ADAPTER AU PATIENT DU FUTUR	157
6.7.1	Les nouvelles technologies pour mesurer l'observance	157
6.7.2	Les nouvelles technologies pour améliorer l'observance	158
7.	<u>PERSPECTIVES</u>	<u>161</u>
7.1	DEVELOPPER UN INSTRUMENT DE MESURE EN LIGNE	161
7.1.1	Avantages d'un outil en ligne.....	161
7.1.2	Cadre conceptuel et validation	161
7.1.3	Conditions d'utilisation	162
7.2	SEUIL DE NON-OBSERVANCE ACCEPTABLE ET DONNEES D'OBSERVANCE	162
7.3	IMPACT D'UN OUTIL DE DECISION MEDICALE PARTAGEE SUR L'OBSERVANCE MEDICAMENTEUSE.....	163
8.	<u>CONCLUSION.....</u>	<u>165</u>
	<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	<u>167</u>

Liste des figures

Figure 1. Coût de la mauvaise observance en France, d'après la source (1) rapportant les résultats d'une étude du CRIP (Cercle de réflexion de l'industrie pharmaceutique).....	30
Figure 2. Observance des patients mesurée par des dispositifs électroniques dans 95 essais cliniques. Adapté de la source (2).....	30
Figure 3. Facteurs liés à la non-observance médicamenteuse. Adapté de la source (3).....	32
Figure 4. Différents profils de prise médicamenteuse enregistrés par des piluliers électroniques. Adapté de la source (4).....	39
Figure 5. Comparaison de deux profils de patients : « patient parfaitement observant » (à gauche), et « patient partiellement observant » (à droite). Adapté de la source (5)	45
Figure 6. Comparaison entre l'observance déclarée par les patients et l'importance des médicaments selon les médecins (n=498 médicaments) (6)	89
Figure 7A. Sélection des médicaments de l'étude.....	110
Figure 7B. Exemples (étapes A et B de la figure 7A)	110
Figure 8. Prise en compte du fardeau du traitement dans le processus de soins. Adapté de la source (7)	152

Liste des tableaux

Table 1. Avantages et inconvénients des différentes méthodes de mesure de l'observance médicamenteuse. Adapté de la source (3)37

1. Introduction

Avec le vieillissement de la population et les progrès médicaux, le nombre de patients souffrant de maladies chroniques est en augmentation partout dans le monde. On estime qu'environ 42% de la population a au moins une maladie chronique (8) et en France, ce sont plus de 10 millions de patients qui sont concernés. Ainsi, avant 1920 et la prescription de l'insuline aux patients, le diabète de type 1 était une maladie mortelle. De même, lors de sa découverte, l'infection par le virus de l'immunodéficience (VIH) fut d'abord une maladie aiguë, avant de devenir chronique grâce aux avancées thérapeutiques et au développement des médicaments antirétroviraux. D'une médecine qui « guérit » avec des médecins confrontés à des plaintes aiguës et des objectifs de guérison, nous sommes passés à une médecine qui « soigne » avec des médecins dont la prise en charge s'inscrit dans le long terme et dont l'enjeu n'est plus forcément la guérison. Dans ce contexte, les patients sont donc toujours plus nombreux à devoir prendre chaque jour un ou plusieurs médicaments, mais également à devoir venir à des consultations de suivi, effectuer des changements d'habitude de vie, des dépistages ou auto-surveillances... et suivre des recommandations souvent complexes.

Il existe parfois un décalage entre la prise en charge proposée aux patients par les professionnels de santé (que l'on imagine « techniquement optimale ») (9) et les comportements des patients confrontés à leur réalité quotidienne. On appelle non-observance thérapeutique cette absence de concordance entre les comportements des patients et les recommandations médicales (10). Si la non-observance thérapeutique concerne toutes les pathologies, elle intéresse surtout les pathologies chroniques, de par leur caractère asymptomatique et pour lesquelles le traitement a un but plus préventif que curatif. Si l'observance est souvent la clé du résultat thérapeutique, comme le rappelle la citation attribuée au chirurgien américain C. Everett Coop (« *Les*

médicaments ne sont pas efficaces chez les patients qui ne les prennent pas »), un défaut d'observance peut à l'inverse être dommageable pour le patient (11). L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a publié en 2003 un document qui fait de la non-observance thérapeutique une véritable priorité de santé publique, en déclarant que résoudre le problème de la non-observance thérapeutique représenterait un progrès bien plus important que n'importe quelle découverte biomédicale (12).

Dans la suite de ce travail, nous allons nous intéresser à la non-observance thérapeutique, et plus spécifiquement à la non-observance médicamenteuse dans les maladies chroniques. Avant de présenter nos travaux, nous allons, dans un premier temps, introduire brièvement le concept de non-observance thérapeutique et les données épidémiologiques dans les maladies chroniques. Dans un deuxième temps, nous présenterons l'impact et les raisons de la non-observance. Dans un troisième temps, nous verrons comment mesurer l'observance et s'il est possible de définir une « bonne » observance. Enfin, nous décrirons les enjeux de la non-observance pour les médecins et les interventions dont ils disposent pour améliorer l'observance.

1.1 Le concept de non-observance thérapeutique : définition et sémantique

On peut faire remonter le concept de non-observance thérapeutique à l'Antiquité où Hippocrate expliquait déjà que « *les malades mentent souvent lorsqu'ils disent prendre leurs médicaments* ». Mais le concept a véritablement fait son apparition dans la réflexion médicale dans les années 1970. Ainsi, en 1975, le terme « *patient compliance* » fait son entrée dans le thésaurus « MeSH » (13). En 1979, Haynes et Sackett proposent une définition l'observance thérapeutique comme étant le « *degré de concordance entre les comportements du patient, en termes de prise médicamenteuse, de suivi d'un régime ou de changements de mode de vie, et la prescription médicale* » (10). Le terme anglo-saxon « *compliance* » était alors le terme majoritairement employé. Cependant, ce terme renvoyant à une certaine notion d'obéissance (14), on lui préfère désormais celui de « *adherence* » qui correspond à une appropriation réfléchie et un acte volontaire de la part du patient, témoignant de son implication dans le suivi médical et dans la décision (9). Le terme « *medication adherence* » devient quant à lui un terme « MeSH » en 2009 (13).

Il faut noter que les termes français « *compliance* », « *observance thérapeutique* » ou encore « *adhésion thérapeutique* » ne sont pas les équivalents exacts des termes anglo-saxons cités dans le paragraphe précédent et leurs définitions et utilisations varient selon les auteurs. L'observance thérapeutique renverrait plutôt à la partie comportementale et mesurable, alors que l'adhésion serait la partie intériorisée et intrinsèque (15).

Il est important de souligner que la façon de nommer les différents concepts dépasse la simple considération sémantique (16) et reflète la reconnaissance du principe d'autonomie des patients

(17) et une évolution des mentalités quant à la place accordée au patient et à son implication dans le processus de soins (18).

Dans la suite de ce travail, nous utiliserons préférentiellement le terme « *observance médicamenteuse* », que nous définirons classiquement comme l'adéquation des comportements du patient aux prescriptions médicamenteuses. Nous avons fait le choix du terme « *observance médicamenteuse* » car il est actuellement celui le plus communément utilisé dans la littérature francophone et nos travaux accorderont une place importante à la description des comportements des patients. Il faut cependant noter que le terme « *observance médicamenteuse* » n'est pas l'équivalent exact du terme « *medication adherence* » désormais utilisé dans la littérature anglophone (15) : certains auteurs considèrent qu'il peut renvoyer à l'idée d'une obéissance passive à une règle, ne laissant pas entrevoir de réel partenariat entre le patient et le professionnel de santé ; ils lui préfèrent alors le terme « *adhésion thérapeutique* » qui renvoie plus à l'idée d'approbation de la part du patient et de son implication (17, 18). D'autres auteurs considèrent au contraire que l'observance thérapeutique englobe l'adhésion thérapeutique, mais ne s'y réduit pas : un patient pourrait être observant à une thérapeutique sans forcément y adhérer.

Il est important de souligner d'emblée que ces deux dimensions sont indissociables l'une de l'autre (15), et que si l'on reprend la définition de l'observance de Haynes et Sackett (« degré de concordance entre les comportements du patient [...] et la prescription médicale »), cela nous invite, quelle que soit la perspective adoptée, à une double réflexion: d'une part, la prise en compte du point de vue du patient, et d'autre part, l'analyse de la prescription médicale .

1.2 Données épidémiologiques de l'observance dans les maladies chroniques

Dans la suite de cette thèse, nous nous intéresserons principalement à la non-observance médicamenteuse chez les patients souffrant d'une ou plusieurs maladie(s) chronique(s) et devant prendre un ou plusieurs médicament(s) au long cours.

De très nombreuses études ont décrit les taux d'observance chez des patients souffrant de maladies chroniques (11, 19, 20).

Vrijens et al. (21) ont ainsi analysé les données issues de piluliers électroniques dans des études de phase IV pour 4783 patients chez qui un médicament antihypertenseur avait été prescrit : à un an de l'initiation du traitement, environ 50% des patients avaient arrêté de prendre leur traitement.

Benner et al. (22) ont quant à eux analysé rétrospectivement les données de 34501 patients âgés chez qui un traitement par statine avait été initié entre 1990 et 1998 : à cinq ans de l'initiation, seul un patient sur 4 avait maintenu un taux de prise médicamenteuse supérieur à 80%.

L'étude de Ho et al. (23) portant sur 1 521 patients sortant d'une hospitalisation suite à un infarctus du myocarde à qui étaient prescrits aspirine, bêtabloquant et statine, a montré que 12,1% des patients avaient arrêté leur traitement après 1 mois, et 17,9% des patients avaient cessé de prendre un des trois médicaments.

Ces premières études concernant des maladies cardio-vasculaires, l'on pourrait faire l'hypothèse que les patients inclus étaient moins observants du fait du caractère « silencieux » de ce type de pathologies. Mais les taux d'observance retrouvés dans certaines maladies douloureuses comme la goutte, ne sont pas plus élevés.

En effet, dans l'étude de Sarawate et al., seuls 26% des 2405 patients traités pour une goutte avaient un « *Medication Possession Ratio* » (MPR) (ratio sur une période donnée du nombre de jours où le médicament a été dispensé sur le nombre de jours total) supérieur ou égal 80% (24).

Enfin, on peut citer comme dernier exemple particulièrement frappant l'étude de Prihodova et al. (25) s'intéressant à des patients ayant bénéficié d'une transplantation rénale. Seuls 67,4% des 297 patients interrogés dans cette étude ont rapporté n'avoir oublié aucun comprimé le mois précédent l'enquête, avec pour conséquence le risque potentiel d'un rejet de greffe.

La plupart des maladies chroniques (et vraisemblablement toutes) sont donc concernées par la non-observance médicamenteuse. Compte tenu de sa prévalence décrite dans la littérature et abordée dans ce paragraphe, il est intéressant de décrire l'impact de cette non-observance.

1.3 L'impact de la non-observance médicamenteuse

Les conséquences de la non-observance médicamenteuse sont nombreuses et largement décrites dans la littérature (12, 14). Elles concernent tout d'abord directement les patients avec des conséquences cliniques, mais également la société avec des conséquences économiques, et enfin la recherche avec des conséquences dans les essais thérapeutiques.

1.3.1 Les conséquences pour le patient

Les conséquences cliniques pour le patient vont de la réapparition de symptômes mineurs à la survenue d'évènements graves comme l'accident vasculaire en cas de non-observance aux traitements anti-hypertenseurs (26) ou le rejet de greffe en cas de non-observance aux immunosuppresseurs chez les patients transplantés (25, 27). On peut également citer les risques d'une efficacité thérapeutique sous-optimale avec l'exemple de la survenue de grossesses non désirées en cas de non-observance aux pilules contraceptives (28), d'un faible contrôle de la maladie (29-31), ou de l'émergence de résistances au traitement, notamment dans le domaine des médicaments antirétroviraux (32, 33), et enfin citer l'augmentation globale de la mortalité (11, 34).

1.3.2 Les conséquences pour la société

Les conséquences de la non-observance médicamenteuse concernent également plus généralement la société avec un impact économique, rapporté dans la littérature (28, 35, 36) mais également largement relayé par la presse ou l'industrie pharmaceutique (1) (*Figure 1*). Aux Etats-Unis, le coût engendré par la non-observance a été estimé à près de 100 milliards de dollars par an (14). En France, un Arrêté en 2013 avait même envisagé de rendre le

remboursement du traitement de l'apnée du sommeil conditionnel à l'observance des patients traités par des dispositifs médicaux à pression positive continue.



Figure 1. Coût de la mauvaise observance en France, d'après la source (1) rapportant les résultats d'une étude du CRIP (Cercle de réflexion de l'industrie pharmaceutique)

1.3.3 Les conséquences en recherche clinique

Enfin, la non-observance médicamenteuse a un impact en recherche clinique, notamment dans les essais thérapeutiques (37) où il existe un risque de sous-estimer l'efficacité d'une nouvelle thérapeutique ainsi qu'un risque de sous-estimer de potentiels effets secondaires (38). Une étude (2) a analysé les données d'observance obtenues grâce à des dispositifs électroniques de 16907 patients inclus dans 95 essais. Les résultats illustrés en **Figure 2** montrent qu'à « J100 », environ 20% des patients avaient arrêté de prendre le médicament.

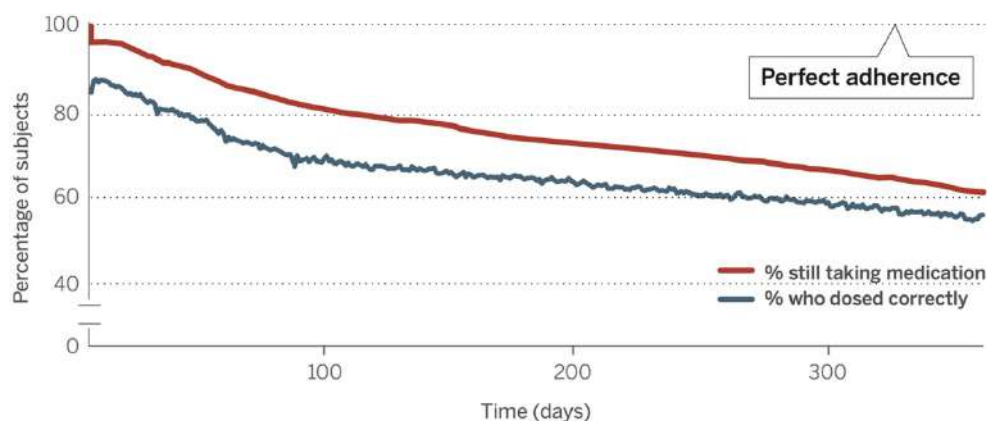


Figure 2. Observance des patients mesurée par des dispositifs électroniques dans 95 essais cliniques. Adapté de la source (2)

1.4 Les raisons de la non-observance

La non-observance interpelle et intrigue : en effet, il peut être surprenant de constater que des patients ne suivent pas les recommandations des médecins, mettant parfois en péril leur santé. Au premier abord, il s'agit d'une barrière à l'efficacité des soins qui peut sembler paradoxale (39) voire irrationnelle. De nombreuses études se sont donc intéressées à étudier et décrire les raisons de la non-observance (40-42), prérequis indispensable au développement de futures interventions ciblées et efficaces.

1.4.1 Observance non intentionnelle et intentionnelle

La non-observance médicamenteuse ne peut se résumer à de simples « oublis » de la part du patient : elle repose parfois au contraire sur une décision réfléchie de sa part. Ainsi, dans la littérature, les études distinguent classiquement deux typologies de non-observance : la non-observance non intentionnelle (principalement oublis, mauvaise compréhension de la prescription, ou non renouvellement de l'ordonnance à temps), et la non-observance intentionnelle (décision de la part du patient de ne pas prendre un médicament) (43, 44), bien que la frontière entre les deux types de non-observance ne soit pas toujours si aisée (43). De nombreux facteurs peuvent expliquer pourquoi un patient « décide » parfois de ne pas prendre un médicament à un temps donné.

1.4.2 Un phénomène multifactoriel et complexe

Cinq dimensions regroupant les différents facteurs liés à l'observance médicamenteuse sont classiquement décrites dans la littérature (12) : les facteurs liés au patient (connaissances techniques de la maladie, âge (45), état psychique...), les facteurs liés à la maladie (durée d'évolution, gravité des symptômes...), les facteurs liés au traitement (complexité (46), effets

secondaires...), les facteurs liés au système de soins (relation médecin-patient (47), remboursements...), et les facteurs socio-économiques (statut du patient, priorités personnelles...) (*Figure 3*).

Les facteurs liés au patient qui peuvent influencer l'observance sont : son statut socio professionnel (48), sa situation psychoaffective (49), ses connaissances sur la maladie ou le traitement, ses croyances (40), sa perception des médicaments ou de la nécessité de se traiter (50), sa représentation du risque, mais également ses attentes ou sa relation avec les professionnels de santé impliqués dans sa prise en charge (47).

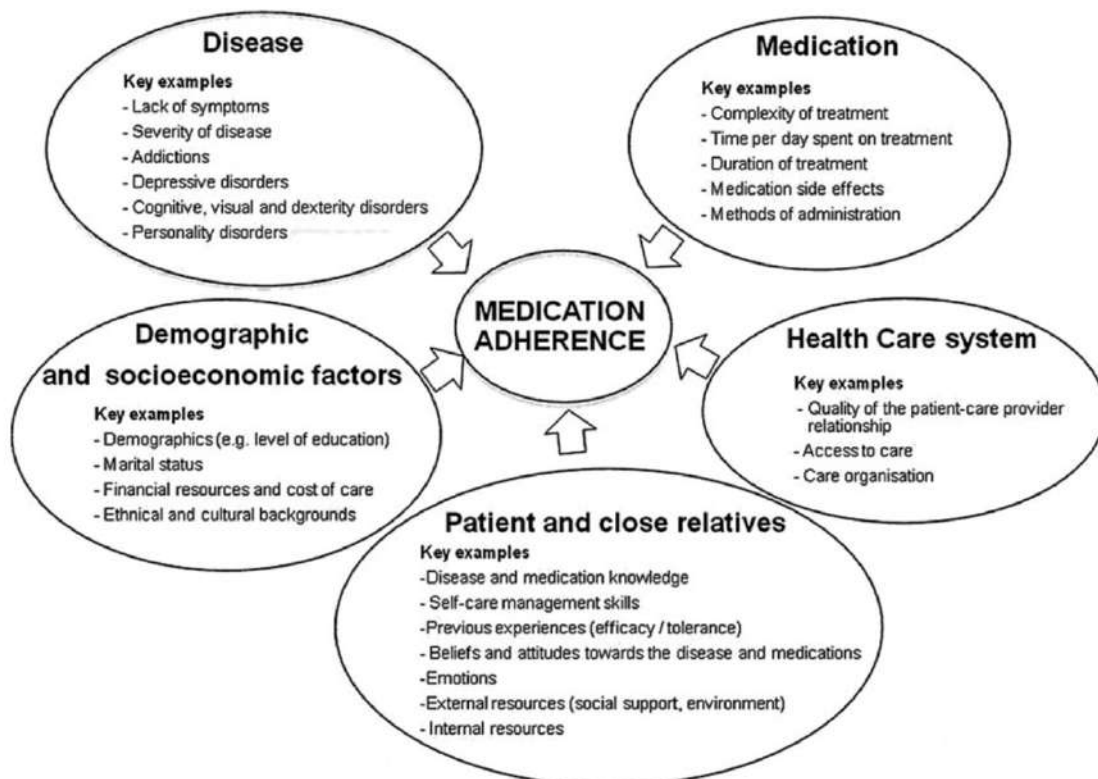


Figure 3. Facteurs liés à la non-observance médicamenteuse. Adapté de la source (3)

Pour illustrer la complexité de la non-observance, il peut être intéressant de citer les résultats d'une méta-analyse publiée en 2006 (34) qui a étudié l'association entre la non-observance médicamenteuse et la mortalité : si les auteurs décrivent une association attendue entre faible

observance médicamenteuse et mortalité, ils décrivent également — de façon plus surprenante, que les patients observants à la prise du placebo ont un taux de mortalité moins important que celui observé chez les patients non observants au placebo. Pour expliquer ce résultat, les auteurs émettent l'hypothèse de l'existence d'un « *healthy adherer effect* », c'est-à-dire que les patients « observants » adopteraient globalement des comportements de santé associés à une moindre mortalité.

Une étude de 2011 a par exemple montré que des patients diabétiques obèses qui déclaraient ne pas attacher leur ceinture de sécurité en voiture étaient plus souvent non observants vis-à-vis de leur traitement (51). Ces études suggèrent que l'observance thérapeutique ne se résume pas au simple fait de prendre ou non un médicament qu'un médecin aurait prescrit et que les mécanismes qui la sous-tendent sont complexes.

1.4.3 Mécanismes de décision chez le patient

Pour comprendre pourquoi un patient ne prend pas un traitement a priori bénéfique pour sa santé, on pourrait se poser la question inverse, à savoir pourquoi le prendrait-il, en s'intéressant aux facteurs qui déterminent la réalisation d'actions thérapeutiques.

Les études menées dans le domaine de la psychologie ou de l'économie peuvent être une aide pour comprendre les comportements de non-observance des patients. Certains auteurs ont ainsi montré une propension naturelle à préférer un gain plus petit mais immédiat à une récompense plus importante mais plus lointaine (52). De même, Kahneman et Tversky dans leur *Théorie des Perspectives* (53) ont évoqué une aversion pour les pertes plus grande que l'attrait pour les gains.

On trouve facilement l'application de ces raisonnements dans la perception des patients de leurs maladies chroniques et de la nécessité de poursuivre un traitement dont ils ne voient pas forcément les bénéfices à court terme (si la « récompense » de l'observance pour un patient est

la prévention des complications d'une maladie chronique, paradoxalement, un patient observant ne recevra jamais cette « récompense » abstraite et portant sur le long terme) (39). En revanche, les patients peuvent plus facilement se projeter dans le court terme et craindre des effets secondaires (54).

1.5 Mesurer l'observance médicamenteuse

La complexité de la non-observance et son caractère dynamique dans le temps peuvent rendre sa mesure difficile. Il est pourtant crucial d'être capable de l'évaluer et de la mesurer pour pouvoir la prendre en charge de façon appropriée.

Dans ce paragraphe, nous allons d'abord revenir sur les grands principes de mesure en santé, avant de présenter les différentes méthodes pour mesurer de l'observance médicamenteuse. Puis, nous décrirons les différents types de comportements de non-observance qu'il nous semble important de prendre en compte. Nous décrirons enfin les questionnaires de non-observance existants, qui restent à ce jour une des méthodes les plus utilisées.

1.5.1 Mesurer la santé

Les cliniciens utilisent au quotidien de nombreuses données cliniques (poids, pression artérielle, température, valeurs biologiques...), mesurées à l'aide d'un instrument de mesure (pèse-personne, brassard tensionnel, thermomètre...) par le clinicien lui-même ou par un tiers (infirmière, biologiste...). D'autres paramètres (qualité de vie, douleur, fardeau du traitement...) nécessitent d'interroger directement le patient sur son propre ressenti.

Le phénomène qui nous intéresse dans cette thèse (l'observance médicamenteuse), est à mi-chemin entre le fait d'être un phénomène potentiellement directement « observable » (de la même façon que l'on peut mesurer la taille d'un patient, l'on pourrait observer avec une caméra l'ingestion de chaque prise médicamenteuse du patient), et le fait d'être un phénomène « inobservable » (en pratique, le monitoring continu par caméra ou par capteurs sensoriels (55) semble à ce jour peu réaliste).

Les médecins, qui ont souvent une représentation inexacte des perspectives des patients ont donc besoin de mesures intermédiaires fiables corrélées au phénomène à mesurer.

1.5.2 Les différentes méthodes pour mesurer l'observance

Un éditorial de 1979 s'intitulait déjà "*In search of the gold standard for compliance*" (56). A ce jour, il n'existe toujours pas de « *gold-standard* » pour mesurer l'observance médicamenteuse et les méthodes utilisées pour mesurer l'observance sont diverses et très nombreuses (14). On distingue les méthodes dites « directes » (mesurant l'ingestion du médicament), comme l'observation directe du patient ou le dosage sanguin du médicament, des méthodes dites « indirectes », comme les questionnaires, les carnets ou agendas de prises, le dénombrement des boîtes de médicaments retournées, le taux de renouvellement des ordonnances, les données de remboursement, l'estimation par un soignant ou par un proche, ou encore les piluliers électroniques.

On attend d'un « bon » instrument de mesure de l'observance médicamenteuse qu'il soit valide et reproductible (3). Mais des facteurs autres que les caractéristiques psychométriques sont importants à prendre en compte et peuvent constituer des limites à l'utilisation d'un outil valide et reproductible : on peut notamment citer son coût, son caractère intrusif, le fait qu'il modifie le comportement du patient, ou encore sa complexité (3). Ainsi, les dosages plasmatiques des médicaments peuvent apparaître comme étant des « preuves objectives » de l'ingestion d'un médicament donné, mais il s'agit d'une méthode invasive, coûteuse, statique et dépendante de la demi-vie d'élimination du produit considéré (14). Les piluliers électroniques furent longtemps considérés lors de leur développement comme le nouveau « *gold standard* » (57), mais ils restent à ce jour coûteux, intrusifs, et peuvent induire un biais (effet Hawthorne (58)), par le caractère quasi-interventionnel qu'ils induisent dans le quotidien du patient. Par ailleurs,

ils ne renseignent pas sur le fait que le patient a effectivement pris son médicament après avoir déclenché le dispositif électronique et sont peu adaptés à la mesure de l'observance pour chaque médicament individuellement. Certains auteurs parlent donc plutôt aujourd'hui d' « *imperfect gold standard* » (59).

Les avantages et inconvénients des différentes méthodes de mesure de l'observance médicamenteuse sont présentés dans la **Table 1**.

Table 1. Avantages et inconvénients des différentes méthodes de mesure de l'observance médicamenteuse. Adapté de la source (3)

Méthode	Description	Avantage(s)	Inconvénient(s)
Dosage plasmatique/ urinaire du médicament et/ou d'un métabolite	Mesure de la concentration d'un métabolite du médicament après l'ingestion	Preuve de l'ingestion du médicament	-Mesure limitée à un certain nombre de médicaments -Information sur l'observance à court terme -Variations interindividuelles -Coût élevé -Caractère invasif
Auto-déclaration par les patients (questionnaires, agendas...)	Mesure de l'observance médicamenteuse en posant directement des questions aux patients	-Facilité -Bonne acceptabilité -Faible coût -Possibilités d'explorer les raisons	-Risque de surestimation (biais de désirabilité sociale) -Faible sensibilité au changement -Impact du mode d'administration (papier, internet...)
Dispositifs électroniques	Micropuce intégrée au dispositif enregistrement son utilisation (ouverture d'un flacon, prise d'un comprimé d'un blister...)	-Données disponibles au cours du temps -Sensibilité au changement	-Mesure de l'utilisation du dispositif et non de l'ingestion effective du médicament -Impact sur le comportement du patient (intervention) -Coût élevé -Non adapté à tous les médicaments
Données de remboursements et de pharmacie	Calcul du « <i>medication possession ratio</i> » (MPR) ou du « <i>proportion of days covered</i> » (PDC) : ratio entre le nombre de jours où le	Possibilité d'analyser de grandes bases de données rétrospectives	-Mesure de la dispensation en pharmacie et non de l'ingestion effective du médicament -Pas de mesure des différents comportements quotidiens du patient

	médicament a été acheté sur le nombre de jours total de la période considérée		
Décompte du nombre de comprimés	Calcul du nombre de comprimés consommés par rapport au nombre prescrit	Mesure globale du pourcentage de prise médicamenteuse	-Nécessité que le patient rapporte ses boîtes de médicaments -Pas de mesure de l'ingestion effective du médicament
Déclaration par un tiers (proche ou professionnel de santé)	Mesure de l'observance médicamenteuse en posant des questions à un proche ou à un professionnel de santé	Mesure globale de la perception de l'observance du patient	-Validité et fiabilité faible -Dépendant de la qualité de la relation des personnes interrogées avec le patient

Chacune de ces méthodes mesurant des éléments distincts, le choix de la méthode utilisée doit reposer sur l'objectif de l'étude, et certains auteurs préconisent même de combiner les mesures en utilisant deux instruments de mesure différents (3, 60). Il est par ailleurs crucial de définir précisément ce dont il est question : initiation ou arrêt d'un médicament, pourcentage de doses correctement prises, heure des prises, inobservance pour un médicament ou plusieurs, variation au cours du temps...

1.5.3 Mesurer les « comportements » de non-observance

Une taxonomie publiée en 2012 (61) distingue trois composantes de l'observance médicamenteuse : 1) « *initiation* » (début du processus où le patient prend la première dose du traitement qui lui a été prescrit) ; 2) « *implementation* » (degré d'adéquation entre la prise médicamenteuse du patient et la prescription) ; et 3) « *discontinuation* » (arrêt du traitement).

Une fois le médicament « initié » (prise de la première dose du traitement), les patients peuvent présenter des comportements de non-observance variés (21, 61) : sauter la prise d'un

médicament de temps en temps, faire une pause de plusieurs jours sans prendre un médicament donné, décaler l'horaire de certaines prises, arrêter définitivement un médicament (**Figure 4**).

La **Figure 4** illustre les données enregistrées par un pilulier électronique pour 4 patients (A, B, C, D) sur une période de trois mois (4). Pour chacun des patients, 75% des doses du médicament (prescrit à la posologie de 2 prises par jour) ont été enregistrées comme correctement prises par le patient.

Mais les profils des 4 patients, quant à eux, étaient différents : le patient A sautait plutôt les prises du soir, les patient B sautait les prises du soir comme du matin, le patient C faisait des pauses de plusieurs jours sans prendre son médicament, et le patient D a arrêté de prendre son médicament après une période de parfaite observance.

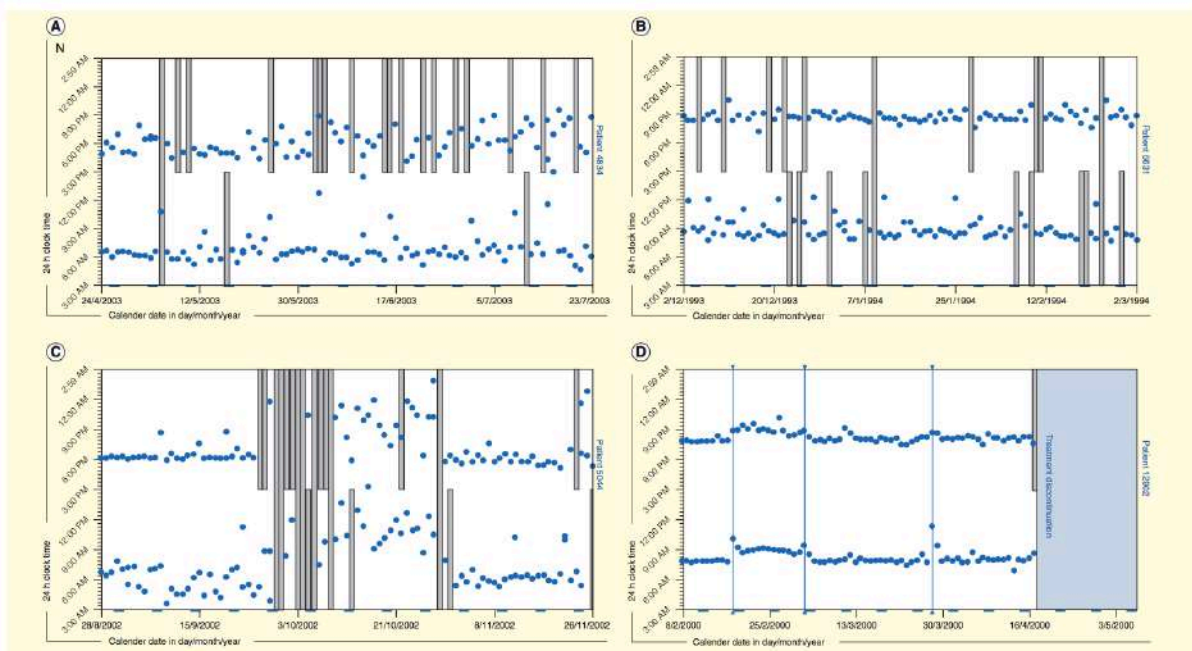


Figure 4. Différents profils de prise médicamenteuse enregistrés par des piluliers électroniques. Adapté de la source (4)

Les 4 profils A, B, C, D correspondent à 4 patients différents. Points bleus : dispositif électronique déclenché (médicament supposé pris), barres grises : dispositif électronique non déclenché (médicament non pris).

Dans la suite de ce travail de thèse, nous accorderons une place importante aux comportements de non-observance présentés par le patient, en considérant qu'il est pertinent de les prendre en compte pour pouvoir apprécier précisément les conséquences de la non-observance (38) et à terme pouvoir estimer la nécessité d'une intervention ciblée et adaptée. On peut en effet faire l'hypothèse que la prise en charge optimale pour le patient A ne sera pas la même que celle pour le patient D (*Figure 4*).

Les méthodes qui proposent de mesurer l'observance en fournissant un pourcentage de prise médicamenteuse (c'est le cas du dénombrement de médicaments, de l'analyse des données de remboursements ou de pharmacie, ou de certains questionnaires) permettent d'apprécier une prise globale sur une période de temps, mais ne permettent pas de distinguer les profils des 4 patients présentés en *Figure 4*. Les piluliers électroniques, quant à eux, permettent de distinguer les différents types de comportements de non-observance, mais ils restent coûteux et peu utilisables en pratique clinique quotidienne. Par ailleurs, ils peuvent modifier le comportement du patient, et à ce titre être considérés comme des interventions, tout comme les agendas remplis par les patients.

En conclusion, malgré un biais de désirabilité sociale et une possible surestimation de l'observance par les patients rapportés dans la littérature (59, 62), les questionnaires restent la méthode plus utilisée, principalement du fait de leur simplicité, de leur acceptabilité par les patients et de leur faible coût (3, 63, 64). Ils pourraient également permettre de prendre en compte les différents « comportements » de non-observance des patients par des questions appropriées.

1.5.4 Les questionnaires existants pour mesurer l'observance médicamenteuse

De très nombreux questionnaires ont été développés pour mesurer l'observance médicamenteuse (63, 64). Les champs de l'observance médicamenteuse explorés par les différents questionnaires sont variés : certains questionnaires s'intéressent aux croyances des patients ou aux barrières rencontrées (65-67), et de nombreux autres questionnaires mesurent le pourcentage de prise médicamenteuse des patients sur une période donnée (68-70). La majorité des questionnaires existants ont été développés et validés chez des patients souffrant d'une maladie chronique spécifique. On peut citer des questionnaires validés dans le domaine de l'infection à VIH (71-73), mais également de l'hypertension artérielle (74-76), ou encore du diabète (77).

Cependant, compte tenu de l'augmentation de la prévalence des maladies chroniques (8), les patients sont toujours plus nombreux à souffrir d'une ou plusieurs maladie(s) chronique(s) (on parle alors de multimorbidité) et devoir prendre chaque jour de nombreux médicaments. Une mesure adaptée à ce nouveau contexte serait donc utile.

Par ailleurs, comme nous l'avons vu dans le paragraphe précédent, les patients présentent des comportements de non-observance variés (21, 61), et ce, différemment pour chacun de leurs médicaments prescrits (32, 78).

Peu de questionnaires (79), lorsque nous avons débuté notre travail, étaient adaptés à la mesure de l'observance quel que soit le contexte de maladie ou de traitement du patient. Par ailleurs, il n'existait pas de tel questionnaire qui prenait également en compte les différents comportements présentés par les patients (80), pour chacun des médicaments pris par les patients. C'est pourquoi nous avons défini comme premier objectif de cette thèse le développement et la validation d'un instrument qui répondrait à ces critères.

1.6 Définir la « bonne » observance

Dans les paragraphes précédents, nous avons décrit les différentes méthodes existantes pour mesurer l'observance. Une fois la mesure effectuée, la question naturelle qui se pose est celle de vouloir définir ce que serait la « bonne » observance. Dans un premier temps, nous allons donc décrire les différents seuils utilisés dans la littérature pour définir la « bonne » observance. Nous aborderons ensuite le concept de « *forgiveness* » (ou tolérance à l'oubli), pouvant être vu comme une alternative aux définitions usuelles.

1.6.1 Seuils de « bonne » observance et non-observance « acceptable »

Dans la littérature, l'observance est souvent estimée par un pourcentage du nombre de doses prises par le patient rapportées au nombre total de doses prescrites. Le seuil de 80% de bonne prise médicamenteuse est habituellement retenu, permettant de présenter l'observance comme une variable binaire avec une « bonne observance » et une « mauvaise observance » (14). Bien que fixé le plus souvent de façon arbitraire, ce seuil est utilisé dans la plupart des études étudiant l'association entre observance et critères de jugement cliniques (11, 81-83). Selon ce seuil théorique, tout patient qui oublierait n'importe lequel de ses médicaments une fois par semaine (soit 85,7% de « bonne prise » par mois) serait considéré « bon observant ».

Cependant, les conséquences de la non-observance peuvent différer en fonction des comportements présentés par le patient mais aussi en fonction du médicament d'intérêt (38) : un oubli ponctuel d'une prise d'un médicament symptomatique n'aura probablement pas les mêmes conséquences qu'une pause de plusieurs semaines d'un médicament contre le rejet de greffe. Ainsi, l'utilisation de ce seuil théorique de 80% reste une approximation. Pour certaines maladies, le seuil retenu est différent : par exemple, pour les antirétroviraux, certains auteurs

ont montré que des taux d'observance supérieurs à 95% (et non 80%) semblaient être nécessaires pour obtenir un effet thérapeutique optimal (33, 84).

Si l'on est amené à définir un seuil de « bonne » observance, on peut alors poser la question corollaire suivante : y a-t-il une non observance « acceptable » ? Certains auteurs ont tenté de répondre à cette question. On peut citer l'exemple des travaux de Smith et al. (33) qui ont étudié le nombre de doses d'antirétroviraux à partir duquel il y avait un risque d'émergence de résistance (« *How many doses can you miss before resistance emerges ?* ») ou encore ceux de Gulick et al. (85) (« *How much is enough ?* »). Un autre domaine thérapeutique dans lequel la question a été très étudiée, et dont la réponse figure même précisément dans les notices des boîtes de médicaments (avec la conduite à tenir en cas d'oubli) est celui des pilules contraceptives (86). Mais à ce jour, en dehors de certains domaines thérapeutiques spécifiques, pour la plupart des médicaments, les seuils de non-observance (in)acceptable restent peu décrits dans la littérature, de la même façon que les conséquences des différents types de comportements de non-observance.

1.6.2 Le concept de « forgiveness »

Une façon de résoudre la question posée dans le paragraphe précédent serait de déterminer la « *forgiveness* » (que l'on pourrait traduire par « tolérance à l'oubli ») pour tous les médicaments. La « *forgiveness* » (F) d'un médicament (38) peut se définir comme la différence entre la durée d'action après l'ingestion d'un médicament (D) et l'intervalle entre l'ingestion de deux prises médicamenteuse (I), soit $F = D - I$. (**Figure 5**). La « *forgiveness* » est une notion plus large que la simple demi-vie d'un médicament : certains médicaments peuvent par exemple inactiver un récepteur ou une enzyme et garder une action, même après disparition du métabolite actif dans le sang (38). L'omeprazole en est une bonne illustration : si sa demi-vie plasmatique est d'environ une heure, son action réside dans l'inactivation de l'enzyme Na/H ATPase

responsable de la sécrétion de l'acide gastrique. La production d'acide gastrique ne reprend que lorsqu'une quantité suffisante d'enzyme a été reproduite, processus qui dure plusieurs jours. Ainsi l'action anti acide du médicament disparaît suite à l'apparition de cette nouvelle enzyme et non à cause de la disparition de la molécule. Elle peut donc persister plusieurs jours, même en l'absence de nouvelle prise médicamenteuse (87).

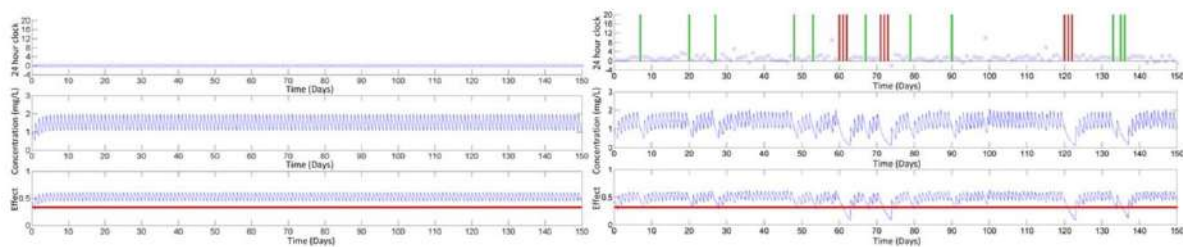


Figure 5. Comparaison de deux profils de patients : « patient parfaitement observant » (à gauche), et « patient partiellement observant » (à droite). Adapté de la source (5)

La figure 5 présente l'exemple de deux profils de non-observance. La première ligne pour chaque profil correspond à la prise médicamenteuse du patient (en bleu : les prises, en vert : les oublis ponctuels, en rouge : les oublis répétés). La 2^{ème} ligne correspond à la concentration du médicament. La 3^{ème} ligne correspond à l'effet thérapeutique du médicament (avec un seuil théorique d'efficacité illustré par la ligne rouge). Dans le cas du patient parfaitement observant (à gauche), le médicament reste toujours efficace. Dans le cas du patient partiellement observant (à droite), les oublis ponctuels n'ont pas de conséquences mais les oublis répétés ont des conséquences (« seuil rouge franchi ») : le médicament est moins efficace.

En pratique, malheureusement, estimer la « *forgiveness* » d'un médicament donné reste complexe. Certaines études réalisées dans les années 1970 à 1990 (88, 89) ont utilisé une méthode consistant à remplacer le médicament actif pris par un patient par un placebo (« *placebo-substitution-for-active* » studies) : cette méthode consiste à substituer le médicament actif par un placebo, à l'aveugle, puis à mesurer fréquemment l'action du traitement afin de déterminer combien de temps après la dernière dose prise l'action du médicament n'est plus suffisante. Mais le recours à un tel « design » reste évidemment très limité, pour des raisons éthiques évidentes.

La modélisation théorique reste, quant à elle, très difficile car elle fait appel à des modèles complexes utilisant les caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des médicaments (5, 90).

Enfin, si la “*forgiveness*” est une propriété intéressante (par exemple, entre deux molécules équivalentes en termes d’efficacité et de tolérance, il est préférable d’opter pour celle possédant la plus grande « tolérance à l’oubli »), elle ne permet cependant pas d’estimer les conséquences à long terme de la non-observance ni la gravité du risque encouru par le patient, en cas de franchissement du « seuil » de non efficacité.

Dans cette thèse, nous adopterons donc une approche plus pragmatique en nous intéressant au point de vue des médecins qui sont en première ligne dans la prise en charge des patients non observants.

1.7 Les médecins face au défi de la non-observance

Les données épidémiologiques présentées précédemment suggèrent que la plupart des médecins sont amenés à prendre en charge des patients non observants de façon quotidienne. Les médecins se retrouvent alors face à un double défi : d'une part celui de parvenir à repérer les patients non observants, et d'autre part celui d'aider les patients concernés à améliorer leur observance pour optimiser l'efficacité des soins prodigués.

1.7.1 Les médecins, de mauvais estimateurs de l'observance de leurs patients

Les données de la littérature suggèrent que le médecin n'est pas « un bon estimateur » de l'observance des patients. Zeller et al. (91) ont montré dans une étude évaluant les capacités des médecins à estimer l'observance de leurs patients que les médecins ne faisaient « pas mieux que le hasard ». Une étude dans le domaine de l'infection à VIH (92) a montré, en prenant comme référence le comptage des comprimés, que l'évaluation par le patient des doses oubliées au cours des trois derniers mois expliquait 72% de la variance du nombre de comprimés pris, alors que l'évaluation par le médecin n'en expliquait que 26%. Dans une autre étude chez des patients atteints de leucémie myéloïde chronique (93), l'estimation des médecins était trop « optimiste » dans 73% des cas.

Dans cette thèse, nous nous intéresserons aux discordances possibles entre les points de vue des patients et des médecins dans notre deuxième travail. Il s'agira pour nous de mettre en perspective l'observance des patients mesurée médicament par médicament avec la perception des médecins de l'importance des médicaments évalués.

1.7.2 Viser une observance « parfaite », un objectif peu réaliste pour les médecins

Si l'on reprend la taxonomie publiée par Vrijens et al. en 2012 (61), un patient « parfaitement observant » devrait théoriquement initier un nouveau traitement immédiatement après la prescription de son médecin, puis prendre chaque dose de ce traitement à l'heure prescrite, et ce, tous les jours de l'année, sans interruption. Comme en témoignent les données épidémiologiques présentées précédemment (21, 22, 24, 25), il semble peu réaliste de chercher à atteindre une observance « parfaite » chez les patients.

Les cliniciens, quotidiennement confrontés à des patients non observants, doivent donc prioriser leurs interventions (95) en évaluant pour chaque médicament et pour chaque patient le degré de non-observance « acceptable » (permettant d'atteindre les objectifs thérapeutiques tout en tenant compte du fardeau du traitement du patient), et le degré de non-observance faisant courir un risque « inacceptable » au patient, et à partir duquel ils doivent encourager le patient à améliorer son observance après discussion avec celui-ci. L'estimation d'un tel seuil en fonction des différents types de comportements de non-observance et des différents médicaments étant peu abordée dans la littérature, le dernier objectif de cette thèse sera la description du point de vue des médecins concernant cette dernière question.

1.8 Les interventions pour améliorer l'observance

Nous allons ici brièvement présenter les interventions existantes pour améliorer l'observance. Les objectifs de cette thèse n'aborderont pas cette thématique, mais nous y reviendrons lors de la discussion de nos travaux.

1.8.1 Les différents types d'intervention

Différents types d'interventions ont été développées et évaluées pour améliorer l'observance (14, 96) : des interventions éducatives destinées au patient, des interventions ciblant la simplification des schémas thérapeutiques et l'aide à la prise médicamenteuse, des interventions favorisant la collaboration de plusieurs professionnels de santé (97) et enfin des interventions destinées aux médecins pour améliorer leurs connaissances et compétences. On observe un nombre croissant des « programmes d'aide à l'observance », qui vont de simples rappels de prise (souvent par SMS) à des interventions plus complexes par des professionnels de santé. On peut alors se demander quelle est l'efficacité de ces interventions.

1.8.2 L'efficacité des interventions

Les résultats des études évaluant l'efficacité des interventions pour améliorer l'observance sont contrastés (96, 98). Les auteurs d'une revue Cochrane datant de 2014 (98) ont ainsi mis en évidence qu'un très faible nombre d'essais concluaient à l'efficacité des interventions évaluées. La plupart des interventions évaluées dans ces essais étaient complexes : elles faisaient intervenir plusieurs professionnels de santé et visaient à réduire les obstacles rencontrés par les patients grâce à des entretiens motivationnels, une éducation renforcée, ou un soutien régulier qui faisait parfois intervenir la famille ou les proches. Les auteurs de cette revue Cochrane ont préconisé la réalisation de nouvelles études pour mieux évaluer les interventions existantes et

également pour évaluer les interventions futures (notamment compte tenu de l'essor des nouvelles technologies) ; par ailleurs, ils ont mis à disposition leur base de données pour d'éventuelles études complémentaires. Allemann et al. (99) ont ainsi pu analyser les 190 essais de la base et étudier les facteurs associés à l'efficacité des interventions. Ils concluent notamment à la nécessité d'inclure plus spécifiquement des patients non observants dans les essais pour mieux évaluer l'efficacité des interventions.

2. Objectifs de la thèse

Dans un contexte d'augmentation de la prévalence des maladies chroniques, nous avons considéré qu'il était important de disposer d'une mesure de l'observance fiable, valide et adaptée aux patients prenant plusieurs médicaments. Peu de questionnaires, lorsque nous avons débuté notre travail, étaient adaptés à la mesure de l'observance quel que soit le contexte de la maladie ou du traitement du patient. Par ailleurs, il n'existait pas de tel questionnaire qui prenait également en compte les différents comportements présentés par les patients. C'est pourquoi nous avons défini comme premier objectif le développement d'un instrument permettant de mesurer l'observance médicamenteuse chez les patients prenant un traitement au long cours, et prenant en compte les différents types de comportements de non-observance.

L'objectif de notre deuxième travail de thèse a été de mettre en perspective l'observance déclarée par les patients lors de notre premier travail en la comparant avec l'importance des médicaments perçue par leur médecin traitant. Il s'agissait de répondre à la question suivante : les patients sont-ils plus observants pour les médicaments considérés importants par leur médecin traitant ?

Dans notre troisième travail, nous avons centré notre approche sur le point de vue des médecins qui sont quotidiennement confrontés à des patients non observants. Ils doivent alors évaluer pour chaque médicament et pour chaque patient le niveau non-observance « acceptable » (permettant d'atteindre les objectifs thérapeutiques tout en tenant compte du fardeau du traitement du patient), et le niveau de non-observance faisant courir un risque « inacceptable » au patient, et à partir duquel ils doivent encourager le patient à améliorer son observance. L'objectif de notre troisième travail était de décrire l'estimation par les médecins du seuil de non-observance à partir duquel le risque encouru par le patient est inacceptable selon eux.

3. Chapitre I :

Mesurer

l'observance médicamenteuse

Le premier objectif de cette thèse était de développer un instrument permettant de mesurer l'observance médicamenteuse chez les patients prenant un traitement au long cours.

Dans ce chapitre, nous allons, dans un premier temps, revenir sur les grands principes de mesure en santé rapportées par les patients en décrivant les critères de qualité d'un bon instrument de mesure. Nous présenterons ensuite le premier travail de cette thèse.

3.1 Développer un instrument de mesure : [propriétés psychométriques]

Les mesures de tout aspect de la santé d'un patient ou de son traitement, rapportées directement par le patient lui-même (« *patient reported outcomes* ») (100) doivent, comme les instruments de mesure usuels (brassard tensionnel, thermomètre), être dénués d'erreurs de mesure. La théorie classique des tests repose sur le principe suivant : la mesure obtenue par l'instrument (X) est déterminée par l'état « vrai » du phénomène à mesurer (T) + une erreur de mesure (E), soit : $X = T + E$. On distingue classiquement deux types d'erreurs : une erreur aléatoire « incompressible » et une erreur relative à la « performance » de la question posée.

On appelle « *fiabilité* » la capacité d'un instrument à produire une mesure dénuée d'erreur. Mais cette caractéristique ne suffit pas à définir un bon instrument de mesure. La mesure obtenue doit également être associée au phénomène non observable, c'est ce que l'on appelle la « *validité* ».

3.1.1 Fiabilité d'un instrument de mesure

On appelle « *fiabilité* » (en anglais, « *reliability* ») la capacité d'un instrument à produire une mesure dénuée d'erreur. Classiquement, la fiabilité est décomposée en deux propriétés distinctes : la « *consistance interne* » (en anglais, « *internal consistency* ») et la « *reproductibilité* » ou la « *stabilité de la mesure* » (en anglais, « *reproductibility* ») (101).

La « *consistance interne* » représente la capacité des différents items d'un instrument mesurant le même concept, à donner un même score. Un coefficient de consistance interne élevé indique que les items du test sont similaires dans leur contenu (c'est-à-dire homogènes). Ainsi, si 2 items (X et Y) sont corrélés, cela signifie qu'ils ont quelque chose en commun responsable de cette corrélation. Mais à moins d'une corrélation parfaite entre les 2 items, chaque item a une part de variabilité qui lui est propre. La consistance interne d'une mesure est une estimation de la part de variabilité commune que partagent les items entre eux. La « *consistance interne* » est une propriété importante pour les questionnaires qui visent à mesurer un concept en utilisant de nombreux items. Cependant, sa détermination n'est pas forcément pertinente pour des questionnaires dont les items mesurent des aspects très distincts d'un phénomène complexe (102). Citons l'exemple du score d'Apgar (103) qui est une évaluation de la vitalité du nouveau-né à la naissance et qui contient des items très différents tels la coloration cutanée, le pouls ou le tonus musculaire.

La « *reproductibilité* » ou « *stabilité de la mesure* », quant à elle, représente la capacité d'un instrument à donner des résultats similaires lorsqu'il est administré à des moments différents si le concept à mesurer n'a pas changé entre les moments des différentes mesures effectuées. On trouve aussi l'utilisation du terme français « *fidélité test-retest* ». A noter que pour des construits supposés varier avec le temps (par exemple, un niveau d'anxiété), un coefficient de « *fidélité test-retest* » acceptable peut être plus faible que celui des construits stables dans le temps (par exemple, la capacité de lecture d'un individu). Par ailleurs, le choix de l'intervalle de temps

entre les deux mesures ne doit être ni trop long (afin d'éviter que le phénomène ne change) ni trop court (afin d'éviter un biais de mémorisation de la part du patient).

3.1.2 Validité d'un instrument de mesure

On appelle « *validité* » (en anglais « *validity* ») la capacité d'un instrument à mesurer ce qu'il est censé mesurer (101). Deux questions sous-tendent le concept de validation : 1) « Que mesure l'instrument ? » et 2) « Que vaut la mesure ? » (104)

Le premier objectif de la validation est donc la production d'un ensemble de preuves pour montrer : 1) qu'il existe une adéquation entre le cadre conceptuel et les items de l'instrument ; 2) que l'ensemble des composantes du concept à mesurer sont représentées par les items de l'instrument. C'est la « *validité de contenu* » (en anglais « *content validity* ») (105).

Le second objectif de la validation est de montrer que la mesure de l'instrument fournit des valeurs cohérentes avec ce que l'on connaît du phénomène à mesurer. On peut pour cela comparer la mesure du nouvel instrument avec des mesures existantes validées ou à un « *gold standard* » s'il existe. C'est la « *validité critérielle* » (en anglais « *criterion validity* »). Quand on compare la mesure du nouvel instrument à d'autres mesures (en faisant une hypothèse a priori sur la corrélation attendue), on parle de « *validité de construit* » (en anglais « *construct validity* »). On peut comparer la mesure avec la mesure d'un construit théoriquement similaire (« *validité convergente* ») ou théoriquement opposé (« *validité divergente* »). Dans le cas de la validité de construit, il est important de formuler les hypothèses en amont pour ne pas, par exemple, conclure à tort qu'un questionnaire est valide en trouvant de façon rétrospective des explications à une corrélation retrouvée faible (101). Terwee et al. (101) recommandent de s'assurer que 75% des hypothèses sont vérifiées dans des sous-groupes d'au moins 50 participants pour affirmer que la validité de construit a été évaluée.

3.1.3 Sensibilité au changement et interprétabilité de la mesure

La « *sensibilité au changement* » (en anglais « *responsiveness* ») est la capacité d'un instrument à détecter des changements « *cliniquement importants* » même si ces changements peuvent être faibles (106).

L'« *interprétabilité* » d'un instrument représente sa capacité à permettre à des utilisateurs de mettre un sens clinique (qualitatif) sur deux mesures différentes (quantitatives) (107). Les utilisateurs doivent pouvoir distinguer si deux mesures sont uniquement le fait d'erreurs de mesure ou s'il s'agit d'une différence clinique de l'objet de mesure. Par ailleurs, la différence observée est-elle une « *différence clinique minimale* » ? (plus petite différence de mesure ayant un sens pour les patients) (108).

3.1.4 Importance de l'évaluation de la fiabilité et de la validité en clinique et en recherche

Les mesures provenant du patient occupent une place de plus en plus importante dans l'évaluation de la santé, aussi bien en clinique qu'en recherche. Leur développement et leur évaluation nécessitent donc une approche rigoureuse.

En recherche, les chercheurs tentent de (re)placer le patient au centre de l'évaluation en santé et utilisent des mesures provenant du patient comme critères d'efficacité et de qualité des traitements. L'intérêt pour les « *patient-reported outcomes* » est donc croissant. Mais dans les essais, l'utilisation d'une mesure mal validée ou peu fiable va avoir un impact direct sur les résultats de l'étude.

En pratique clinique, si l'on prend l'exemple de la mesure de l'observance médicamenteuse, une mauvaise évaluation de l'observance peut avoir des conséquences cliniques néfastes, comme par exemple celui de majorer inutilement le traitement antihypertenseur d'un patient

qui présenterait des chiffres tensionnels trop élevés, et chez lequel le médecin aurait sous-estimé la part liée à la non-observance.

Il est donc nécessaire d'adopter une approche rigoureuse pour s'assurer de la validité et fiabilité des instruments de mesure en santé. De nombreuses recommandations ont été développées afin d'assurer la qualité des instruments de mesure en santé. La « *Food Drug Administration* » a énoncé des critères de qualité utilisés lors de l'évaluation des demandes d'autorisation de commercialisation de médicaments aux Etats-Unis. L'« *International Society for Quality of Life Research* » (ISOQOL) a émis des recommandations pour le développement ou l'évaluation de mesures rapportées par le patient. Streiner et al. (109) ont quant à eux publié des recommandations pour le « *reporting* » des résultats des études développant un instrument ou une échelle.

Ces différentes recommandations malgré quelques divergences s'accordent sur les principaux points considérés importants : 1) présence d'un cadre conceptuel clair et bien décrit (définition précise du concept à mesurer, de la population cible, des conditions d'utilisation... etc) ; 2) évaluation de la validité de l'instrument : sur ce point, Streiner et al. (109) ont récemment souligné qu'il n'est pas forcément nécessaire de distinguer les différents types de validité qui renvoient en fait à un même et unique concept théorique ; 3) évaluation de fiabilité de l'instrument ; 4) évaluation de l'interprétabilité des scores ; 5) évaluation des éventuelles traductions ; 6) évaluation du fardeau du répondant.

3.2 Développement et validation d'un instrument de mesure de l'observance médicamenteuse

3.2.1 Justification de la recherche et objectif

Comme nous l'avons vu en introduction, en pratique clinique, les médecins sont de mauvais estimateurs de l'observance de leurs patients (93). Par ailleurs, en recherche, une mauvaise observance peut avoir un impact sur l'interprétation de certaines études, notamment des essais cliniques (37). Il semble donc important de disposer d'une méthode valide et fiable pour mesurer l'observance.

Compte tenu de conséquences de la non-observance potentiellement différentes en fonction du type de comportement mais aussi en fonction du médicament concerné (38), nous avons considéré qu'il était important de prendre en compte ces deux composantes pour mesurer l'observance. Peu de questionnaires (79), lorsque nous avons débuté notre travail, étaient adaptés à la mesure de l'observance quel que soit le contexte de la maladie ou du traitement du patient. Par ailleurs, il n'existait pas de tel questionnaire qui prenait également en compte les différents comportements présentés par les patients (80), médicament par médicament. C'est pourquoi nous avons défini comme premier objectif de cette thèse le développement d'un instrument permettant de mesurer l'observance médicamenteuse chez les patients prenant un traitement au long cours, et prenant en compte les différents types de comportements de non-observance, et ce, médicament par médicament.

3.2.2 Méthodes

Développement de l'instrument

Dans un premier temps, notre groupe de travail, composé de deux médecins (SS et VT-T) et d'un professeur en épidémiologie (PR) a défini le cadre conceptuel de notre instrument après revue de la littérature sur MEDLINE en utilisant PubMed : 1) choix de la population cible : patients prenant un traitement au long cours (sans se limiter à un domaine de maladies particulier) ; 2) conditions d'utilisation : outil utilisable à la fois en pratique clinique et en recherche ; 3) concept à mesurer : observance médicamenteuse en prenant en compte les différents comportements de non-observance possibles (61) pour chacun des médicaments pris par le patient (32, 78) ; 4) utilisation d'une approche pragmatique en demandant au patient de sélectionner la réponse qui s'applique le mieux à lui (et non de fournir une estimation exacte d'un nombre de comprimés oubliés par exemple) (73).

Dans un second temps, nous avons élaboré une version préliminaire de notre outil, qui contenait cinq questions évaluant chacune un comportement de non-observance donné (arrêt définitif du médicament, saut systématique d'une prise dans la journée, pauses de plusieurs jours, sauts ponctuels, décalages dans les horaires de prises). Pour chaque question, nous avons élaboré plusieurs modalités de réponse, chacune étant illustrée par un pictogramme pour faciliter le remplissage du questionnaire par le patient (110).

Deux phases pilote successives ont été réalisées (respectivement auprès de 34 puis 17 patients) pour tester la clarté, la faisabilité du questionnaire, et le fardeau du répondant. La version finale de notre instrument est présentée en *Annexe 1*.

Enfin, nous avons défini 6 niveaux d'observance, allant du « niveau 1 » correspondant à une observance parfaite (pas de pause, pas de saut de prise ponctuel ni décalage dans les horaires de prise) au « niveau 6 » (arrêt du médicament).

Evaluation de validité et de la fiabilité de l'instrument

L'instrument développé a été validé auprès d'une population de patients prenant au moins un traitement au long cours (initié depuis plus de 30 jours), recrutés dans six cabinets de médecine générale ou hospitalisés dans six centres hospitaliers universitaires (CHU) en Ile-de-France, par deux investigateurs (SS et CC).

La validité de contenu de l'instrument a été évaluée grâce à des entretiens avec quatre experts (deux médecins, un pharmacien et un méthodologiste, ayant une expertise dans le domaine de l'observance thérapeutique).

La validité de critère a été évaluée en comparant notre instrument avec un agenda de prises que devaient remplir les patients pendant 14 jours pour un de leurs médicaments tiré au sort. La concordance entre la mesure obtenue avec notre instrument et celle obtenue grâce aux agendas a été estimée par un coefficient de corrélation intra-classe (CCI) (111).

La validité de construit a été évaluée en comparant notre instrument avec d'autres questionnaires / mesures : outil développé par Lu et al. (73), l'*Adherence Estimator* (65), l'estimation de l'observance par les médecins, le *Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-4)* (112), et le *Treatment Burden Questionnaire (TBQ)* (113). Concernant le MMAS-4 et le TBQ, comme il s'agissait de mesures au niveau du patient (et non au niveau du médicament), nous avons estimé la corrélation entre ces deux mesures et le niveau d'observance global du patient estimé par notre instrument (que nous avons défini comme le niveau d'observance du médicament pour lequel le patient était le moins observant) (114). Nous avons fait l'hypothèse d'une corrélation négative avec le TBQ.

La fiabilité a été évaluée par la méthode du test-retest (envoi d'un courrier aux patients un mois après la première mesure) (101). La concordance entre les mesures du test et du retest a été estimée par un coefficient de corrélation intra-classe (CCI) (111). Les intervalles de confiance

ont été calculés en utilisant une méthode de bootstrap pour tenir compte de la structure en grappe de nos données (plusieurs médicaments pris par un même patient). Les analyses statistiques ont été réalisées en utilisant le logiciel R (V 2.13.1. <http://www.r-project.org>).

3.2.3 Résultats

Participants

Un total de 243 patients ont été recrutés entre mai et août 2014. L'âge médian des participants était de 59,1 ans (Q1-Q3 : 42,5-70,6 ans), et 163 (67,1%) étaient des femmes. Les patients prenaient un total de 961 médicaments, correspondant à 292 médicaments différents, avec un nombre médian de 3 (Q1-Q3 : 2-5) médicaments par patient.

Validité et fiabilité de l'instrument

Trente-sept patients ont renvoyé leur agenda par voie postale (soit 39,7% de ceux qui avaient accepté de le remplir initialement). La concordance entre la mesure obtenue avec notre instrument et celle obtenue avec les agendas était bonne, avec un CCI à 0,69 (IC95% 0,34-0,91).

Nous avons observé des relations linéaires entre les mesures obtenues par notre instrument et : l'instrument développé par Lu et al. ($p < 0,01$), 2 items de l'*Adherence Estimator* (perception de l'importance du médicament et de sa balance bénéfice-risque) ($p < 0,01$), et l'estimation de l'observance médicamenteuse par les médecins ($p < 0,01$) (501 médicaments évalués par 57 médecins). Nous avons mis en évidence une faible corrélation entre la mesure au niveau du patient obtenue avec notre instrument et : 1) le score du MMAS-4 ($r_s = 0,28$, $p < 0,01$) ; et 2) le score du TBQ ($r_s = 0,32$, $p < 0,01$).

Cinquante-trois patients ont renvoyé leur questionnaire « retest », permettant d'évaluer 203 médicaments. La reproductibilité de la mesure, évaluée par la méthode test-retest était bonne avec un CCI à 0,67 (IC95% 0,42-0,85).

3.2.4 Discussion

Dans ce premier travail, nous avons développé un nouvel instrument pour mesurer l'observance médicamenteuse chez les patients prenant un traitement au long cours, en prenant en compte les différents comportements de non-observance possibles.

Nous avons vérifié la plupart des hypothèses que nous avons faites a priori concernant la validité de construit. Seule une hypothèse n'a pas été vérifiée : elle concernait l'association attendue avec un des 3 items de l'*Adherence Estimator* (AE) (accessibilité au médicament). Cet item était pertinent dans la population américaine dans laquelle l'AE a été validé (115), mais il était sans doute moins adapté dans le contexte du système de soins français où la plupart des médicaments pour les patients souffrant de maladies chroniques sont remboursés.

Sur le plan méthodologique, ce premier résultat rappelle l'importance de prendre en compte les particularités culturelles, géographiques ou liées aux systèmes de soins lors de l'utilisation d'un outil validé dans un autre contexte ou dans une autre population. En effet, l'adaptation transculturelle d'un outil ne se résume pas à sa simple traduction (116, 117).

Par ailleurs, les résultats de notre étude ont mis en évidence une grande hétérogénéité du niveau d'observance entre les différents médicaments d'un même patient. Ces résultats confirment ceux d'autres études (78) et soulignent l'importance d'évaluer l'observance médicament par médicament.

Sur le plan thématique de l'observance, nous avons tenté au maximum de réduire le biais de désirabilité sociale et la surestimation de l'observance par les patients habituellement décrits dans la littérature (14) en introduisant nos questions par des phrases non stigmatisantes qui

rappelaient aux patients qu'il était « normal » de rencontrer des difficultés à prendre des médicaments tous les jours. Nous avons également fait l'hypothèse en définissant le cadre conceptuel de notre instrument qu'il était moins stigmatisant pour un patient de décrire des comportements de non-observance (« comment prenez-vous vos médicaments ? ») plutôt que de répondre à une question évaluant directement la bonne prise médicamenteuse (« prenez-vous vos médicaments ? »). Nous avons tenté par notre approche d'éviter de mettre le patient en situation d'échec (94). Les résultats obtenus avec notre instrument montrent un effet plafond moindre comparés aux mesures obtenues avec l'outil de Lu et al. ou de Morisky et al. (73) et pourraient donc corroborer notre hypothèse, qui nécessite cependant d'être vérifiée dans d'autres études.

En conclusion, notre instrument semble donc être un outil intéressant dans le contexte dans lequel il a été validé. Notre échantillon n'étant pas représentatif de la population générale prenant un traitement au long cours ni des patients dans d'autres systèmes de soins, il serait intéressant d'évaluer ses propriétés métriques dans d'autres contextes. Streiner et al. (109) rappellent en effet en conclusion de leurs recommandations qu'une unique étude ne peut « établir » ou « prouver » définitivement la validité et la fiabilité d'un instrument.

3.2.5 Article

Sidorkiewicz S, Tran VT, Cousyn C, Perrodeau E, Ravaud P. Development and validation of an instrument to assess treatment adherence for each individual drug taken by a patient. *BMJ Open*. 2016 May 10; 6(5): e010510

BMJ Open Development and validation of an instrument to assess treatment adherence for each individual drug taken by a patient

Stéphanie Sidorkiewicz,^{1,2} Viet-Thi Tran,^{2,3} Cécile Cousyn,³ Elodie Perrodeau,² Philippe Ravaud^{2,4,5}

To cite: Sidorkiewicz S, Tran V-T, Cousyn C, *et al*. Development and validation of an instrument to assess treatment adherence for each individual drug taken by a patient. *BMJ Open* 2016;**6**:e010510. doi:10.1136/bmjopen-2015-010510

► Prepublication history and additional material is available. To view please visit the journal (<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2015-010510>).

Received 10 November 2015
Revised 3 February 2016
Accepted 5 February 2016



CrossMark

¹Department of General Medicine, Paris Descartes University, Paris, France

²METHODS Team, Epidemiology and Statistics Sorbonne Paris Cité Research Centre, UMR 1153, INSERM, Paris, France

³Department of General Medicine, Paris Diderot University, Paris, France

⁴French Cochrane Centre, Paris, France

⁵Department of Epidemiology, Mailman School of Public Health, Columbia University, New York City, USA

Correspondence to
Dr Viet-Thi TRAN;
thi.tran-viet@htd.aphp.fr

ABSTRACT

Objective: To develop and validate an instrument to assess adherence to each individual drug taken by patients undergoing long-term treatment.

Design: Multicentre prospective observational validation study.

Setting: Six general practitioners' clinics and 6 university hospitals in Paris, France.

Participants: Patients 18 years and older receiving at least one long-term treatment.

Methods: The instrument was developed from a literature search and interviews with experts. Clarity and wording were assessed during pilot testing with 51 patients. The tool was validated in a sample of consecutive patients. We assessed agreement between adherence measured with our tool and drug diaries and compared measurements from our instrument with (1) the Lu instrument; (2) the Adherence Estimator (AE); (3) patient's adherence assessed by physicians; (4) the Morisky Medication Adherence Scale-4 items (MMAS-4); and (5) the Treatment Burden Questionnaire (TBQ). Reliability was assessed by a test-retest method.

Results: A total of 243 patients taking 961 drugs were recruited in 2014. We found good agreement between adherence measured by our tool and drug diaries (intraclass correlation coefficient (ICC) 0.69, 95% CI 0.34 to 0.91) and a linear relationship between measurement with our tool and (1) the Lu instrument ($p < 0.01$); (2) 2 items of the AE (perceived need for medication ($p < 0.01$) and concerns about medication ($p < 0.01$)); (3) patients' adherence assessed by their physicians ($p < 0.01$); (4) the MMAS-4 ($p < 0.01$) and (5) the TBQ ($p < 0.01$). Reliability of the retest was good (ICC 0.67, 95% CI 0.42 to 0.85).

Conclusions: We developed an instrument with acceptable validity and reliability to assess adherence for each drug taken by patients, usable in hospital and primary care settings.

INTRODUCTION

The WHO suggested that 'solving the problem of medication non-adherence,

Strengths and limitations of this study

- Our instrument describes the different medication-taking behaviours for each drug taken by a patient. It may allow clinicians to identify how patients routinely manage their multiple drugs.
- Our instrument was validated in a sample of inpatients and outpatients.
- Measurements of adherence using our instrument illustrate the variability in adherence among the different drugs taken by a patient and the importance of rethinking adherence drug by drug.
- We did not compare measurements from our instrument against electronic monitoring devices.
- External validity of our instrument in other countries with different healthcare systems may be limited.

defined as the extent to which a person's behavior fails to coincide with medical advice, would be a greater improvement than any biomedical discovery'.¹ Control of many illnesses depends on patient adherence to drug regimens. However, studies have shown that approximately 50% of patients stop taking their medications 6 months after drug initiation.^{2 3} This situation may lead to increased hospitalisation rates and long-term mortality.^{4 5} Clinicians and researchers need tools to detect medication non-adherence. Many strategies have been developed: pill counting, prescription refill rates, drug diaries, biological markers, electronic monitoring devices, etc.^{1 6 7} Each method captures different aspects of medication adherence.⁶ For example, electronic monitoring devices provide accurate information on time of container opening⁸ but may be intrusive and of limited use in routine practice for patients receiving multiple medications. In contrast, prescription refill rates can

provide data on medication adherence in 'real life', but information on medication-taking behaviours (eg, schedule errors, omissions of doses, treatment discontinuation, etc) may be limited.

Measurement of adherence is a complex task because patients could adhere differently to their multiple drugs^{9 10} and exhibit various medication-taking behaviours.^{2 11} Thus, it is important to understand how patients routinely manage their treatment because different intake behaviours could be associated with different consequences.¹¹ In routine care, self-reported questionnaires are the simplest and cheapest way to assess adherence,^{12 13} although patients tend to overestimate their adherence.^{3 14} There are many questionnaires in the literature to assess adherence, but most have been developed for specific conditions or treatments,^{15–17} and their measurement often focuses on predictors or factors of adherence¹⁸ or on quantitative rates of medication intake.¹⁹

In this study, we aimed to develop and validate a self-reported questionnaire to assess medication adherence for each individual drug taken by patients with long-term drug treatment, suitable across any treatment context.

METHODS

This project involved: (1) theoretical conceptualisation of the tool, (2) development of the tool and (3) assessment of its measurement properties.

Theoretical conceptualisation of the tool

The theoretical conceptualisation of the tool was based on the taxonomy published by Vrijens *et al.*²⁰ which describes adherence as a process divided into three quantifiable phases: initiation (first dose taken), implementation (defined as the extent to which a patient's actual dosing corresponds to the prescribed dosing regimen) and discontinuation (the end of the therapy). Persistence is defined as the length of time between initiation and the last dose taken. According to this conceptual framework, we aimed to develop a tool describing several medication-taking behaviours (ie, discontinuation, drug holidays, missing doses and schedule errors) to capture implementation and persistence. Indeed, it could help clinicians better understand how patients manage their treatments and find appropriate patient-centred solutions.

To elaborate the items of the tool, we used the results from three systematic reviews^{6 12 21} completed by a search in MEDLINE via PubMed for recent studies describing medication adherence and questionnaires to assess it. Published self-reported questionnaires are often specific to disease areas or treatments,^{15–17 22 23} focused on patient beliefs,^{18 24} or not adapted to assess differential adherence for each drug taken by the patient.²⁵ In addition, most of them provide a single value for measurement of adherence (eg, considering a patient who

takes <80% of the doses as 'non-adherent').³ This approach remains satisfactory for comparing patients' adherence in trials focused on one drug. However, it may be limited in routine practice as it does not inform on differences in adherence to multiple drugs.^{9 10} To the best of our knowledge, only a few published questionnaires^{26 27} take into account the fact that patients may adhere differently to multiple medications. We aimed to provide complementary information to these tools by describing medication-taking behaviours. We also wanted to design a tool suitable for any treatment context, and able to assess adherence for each medication taken by patients.

Development of the tool

We followed a recommended multistep approach to develop the tool.²⁸

Elaboration of the tool

After a review of the literature, a working group composed of a medical resident (CC), two general practitioners (SS and V-TT) and a professor of epidemiology (PR) drafted five questions related to (1) early discontinuation of the drug; (2) systematic omission of a daily dose (eg, at noon); (3) drug holidays; (4) skipping doses and (5) schedule errors. For each question, we devised possible answers with practical examples and pictographs. Our approach was pragmatic: we asked patients to select the answer that best applied to them, even if their drug intakes did not exactly fit the suggested answers. We hypothesised that this approach would be easier for patients than asking them for an accurate number of doses missed.¹⁴ For example, we considered that a patient usually missing a single dose every month would have had difficulties choosing between 'once a month' and 'less than once a month'.

Interviews of experts

One investigator (SS) interviewed four experts—two physicians, one pharmacist and one methodologist—with research experience in the field of medication adherence. During semistructured interviews, she asked them about (1) the relevance of the tool; (2) the clarity of questions, possible answers, pictographs and (3) the global feasibility of the questionnaire. The working group considered their comments and modified the preliminary tool. This step ensured the tool's content validity.

Pilot testing

We performed a two-step pilot testing in April 2014. Consecutive patients were recruited in one university hospital and four general practices in Paris, France. First, we asked 34 consecutive patients to complete the questionnaire. Then investigators performed a double interview method: they asked participants to explain what each item meant to them and why they chose a particular response. Discrepancies between what was intended and what was understood were noted.²⁹

Our working group adapted the tool according to patients' answers. In a second step, we tested the revised instrument with 17 different patients whose responses suggested good acceptability of the tool. The resulting tool (online supplementary figure S1) contained five questions with two or three possible answers to each question. Each question was illustrated with practical examples and pictographs to help patients recognise their behaviours.^{30 31} We used non-threatening sentences adapted from the literature³ to reduce social desirability bias.⁶

Characteristics of the 51 patients in the pilot test are detailed in online supplementary table S1.

Definition of adherence at drug level

On the basis of our clinical experience and the literature,^{3 32} we defined six drug adherence levels for a given drug (table 1). Level 1 corresponded to high drug adherence (no drug holidays, no missing doses and no schedule errors) and level 6 corresponded to drug discontinuation.

Definition of adherence at the patient level

To allow comparisons between our tool and other measures of adherence, we defined patient adherence level as the adherence level for the drug for which the patient was the most non-adherent (see online supplementary table S2). We performed a sensitivity analysis to explore whether other definitions (patient adherence level defined as the mean or median drug adherence level) would change our results.

Evaluation of the tool's measurement properties

We evaluated the instrument's properties by studying validity and reliability. We validated the instrument at the drug and patient levels.

Participants and drugs

We recruited consecutive patients in six general practices and six care units of university hospitals in the

Ile-de-France region, France. Patients were eligible if they were ≥ 18 years old; were receiving at least one drug requiring long-term use initiated for at least 30 days; gave written consent to participate; and were able to write answers in French. We excluded patients with cognitive impairment or a language barrier and those who received medication from a nurse or a home care provider. We did not include drugs prescribed if needed or for an acute condition.

The list of drugs taken by the patient was obtained by a review of medical records by the investigators (SS or CC) and by asking the patient if he or she was using additional over-the-counter medications. Drugs were categorised independently into drug classes by two investigators (CC and SS) using a classification adapted from pharmacy claims.³³

Assessment of the tool's measurement properties at the drug level

Validity

Criterion validity was assessed by evaluating the agreement between the level of adherence to the drug assessed with our tool and drug diaries. Each patient was asked to complete a 14-day diary for only one drug chosen randomly among his or her medications to improve acceptability and feasibility. One investigator (SS) assessed the drug adherence level in drug diaries. Each reported drug intake was considered a taken dose and each missing intake a missing dose; schedule errors were assessed by counting time intervals between reported doses.

Construct validity was assessed by comparing measurements from our instrument and the following measures. Among possible scales, we chose those usable across any treatment context and requiring a short response time in order to minimise the burden for respondents:

Lu *et al's*¹⁴ instrument was completed by patients for all medications. This self-reported adherence instrument has been validated in HIV-positive patients and measures patients' average ability to take their medication as prescribed. The instrument uses a six-step scale ranging from 'very poor' to 'excellent'. We generated a French-language version of this instrument usable for each prescribed drug during a translation procedure^{34 35} detailed in online supplementary table S3. Cognitive testing performed during the first pilot testing led to adaptation of the instrument in an 11-step rating scale ranging from 0 (very poor) to 10 (excellent). We hypothesised a linear relationship between measurement by our tool and the Lu instrument.

The Adherence Estimator (AE)¹⁸ was completed by patients for all medications. This self-reported adherence instrument is a validated three-item tool that predicts intentional non-adherence associated with beliefs about medicines. Scores for each item (perceived need for medication, perceived concerns about medication and perceived medication affordability) range from 1 (agree completely) to 6 (disagree completely). We

Table 1 Six levels of drug adherence

Drug adherence level	Answers selected by the patient (best applied to drug intake)
1. High drug adherence	No drug holidays, no missing doses and no schedule errors
2. Good drug adherence	No drug holidays and no missing doses; schedule errors ≥ 4 h
3. Moderate drug adherence	No drug holidays; missing doses once or twice a month and/or schedule errors ≥ 12 h
4. Poor drug adherence	Drug holidays for 2–3 days and/or missing doses ≥ 1 /week
5. Very poor drug adherence	Systematically skipping a daily dose and/or drug holidays ≥ 6 days
6. Discontinuation	Drug discontinuation

generated a French-language version of this instrument (see online supplementary table S3). We hypothesised a linear relationship between measurement by our tool and the AE instrument.

Drug adherence for each medication was assessed by the physicians taking care of the patients. They were asked to best estimate the patient's adherence for each drug using an 11-step rating scale ranging from 0 (very poor) to 10 (excellent). We hypothesised a linear relationship between measurement by our tool and physicians' evaluation.

Reliability

Reliability of the measurement of adherence at drug level was determined by a test–retest method. Patients completed our instrument at baseline and after 1-month.³⁶ Retest questionnaires were sent by postal mail to patients.

Assessment of the tool's measurement properties at the patient level

Validity

Construct validity was assessed by comparing measurements from our instrument and the following measures: the Morisky Medication Adherence Scale-4 items (MMAS-4)²⁵ and the Treatment Burden Questionnaire (TBQ).³⁷

The MMAS-4²⁵ was initially developed among patients diagnosed with hypertension. It has been validated in inpatients and outpatients, various conditions and treatments. It contains four questions with yes (0) or no (1) answers. The item scores are summed to define three levels of adherence: 0 (high adherence), 1–2 (medium adherence), and 3–4 (low adherence). The questionnaire was designed to obtain a global score per patient. We hypothesised a positive correlation between overall patient adherence by our tool (online supplementary table S2) and the MMAS-4 score.

The TBQ³⁷ aims to assess the workload of healthcare for patients and its impact on quality of life. This scale contains 13 items with an 11-step rating scale ranging from 0 (not a problem) to 10 (big problem) and was designed to obtain a global score per patient. We hypothesised a positive correlation between overall patient adherence by our tool and the TBQ score.^{37 38}

Reliability

Reliability of the measurement of adherence at patient level was determined by a test–retest method. Patients completed our instrument at baseline and after 1-month.³⁶ Retest questionnaires were sent by postal mail to patients.

Statistical analysis

Data are described with numbers (percentages) for categorical variables and means (SD) or medians (IQR) for quantitative variables. Agreement between measurement from our tool and drug diaries was assessed by the

intraclass correlation coefficient (ICC)²⁸ and considered acceptable at $ICC > 0.60$.^{28 39} The 95% CIs were determined by a bootstrap method. Similarly, the test–retest agreement was assessed using ICC.

To assess construct validity, we used mixed linear models with the identity of the patient taking the drug as a random effect to account for the clustered structure of our data (different drugs taken by the same patient). We considered five models to compare drug adherence level measured with our tool and the Lu questionnaire, the three items from the AE and physicians' evaluations.

Correlations between patient level of adherence obtained with our tool and the MMAS-4 global score or TBQ score were assessed by Spearman correlation coefficient (r_s) and considered high at $r_s > 0.5$ and moderate at $r_s = 0.35–0.50$.⁴⁰ All statistical tests were two-sided with $p < 0.05$ being considered statistically significant.

To better understand the relationship between drug adherence assessed by our tool and the global score obtained by the MMAS-4, we used a graphical representation. We classified all patients by MMAS-4 score level (low, medium and high) and represented, for each patient, all prescribed drugs coloured according to the six drug adherence levels of our tool.

We used complete case analysis to manage missing data. All statistical analyses involved use of R V.2.13.1 (<http://www.r-project.org>).

RESULTS

Participants and drugs

From May to August 2014, 243 patients were recruited (median age 59.1 years (IQR 42.5–70.6 years)); 163 (67.1%) were women and 155 (63.8%) were outpatients (table 2). Patients took a total of 961 medications (median 3 (IQR 2–5) per patient), corresponding to 292 distinct drugs. Among the 243 patients who responded to the study questionnaire, all completed our instrument for at least one medication, which allowed us to define drug adherence levels for 913/961 (95.0%) medications. A total of 210 (86.4%) patients completed the instrument for all their medications. Most of the prescribed drugs were cardiac agents, representing 222 (23.1%) drugs. Figure 1 shows the results by different drug classes (see classification detailed in online supplementary table S4).

Assessment of the measurement properties of the developed tool at the drug level

Validity

A total of 37 patients (39.7% of patients who agreed to complete diaries) returned their 14-day drug diaries. Agreement between adherence measured by our tool and drug diaries was good, with ICC 0.69 (95% CI 0.34 to 0.91) (see online supplementary table S5).

We found a linear relationship between adherence measured by our tool and with the Lu questionnaire ($p < 0.01$). Mean ratings increased from 2.1 (SD 3.8) for

Table 2 Demographic and clinical characteristics of patients (n=243)

Characteristics	Value	Missing data
Age—median (IQR)	59.1 (42.5–70.6)	2
Sex—number (%)		
Male	80 (32.9)	0
Marital status—number (%)		0
Married or civil union	102 (42.0)	
Live-in partner	17 (7.0)	
Single	60 (24.7)	
Separated	39 (16.0)	
Widowed	25 (10.3)	
Education level—number (%)		5
Primary school	48 (20.2)	
Secondary school	101 (42.4)	
College	89 (37.4)	
Place of recruitment—number (%)		0
Inpatients	88 (36.2)	
Outpatients	155 (63.8)	
Strategies used by patients—number (%)*		
Places or times of everyday life	142 (58.2)	
Alarms, reminders, diaries	27 (11.1)	
Kept medication in bag	52 (21.3)	
Ritual gesture	36 (14.8)	
Tablet organiser	45 (18.4)	
Help of a relative	17 (7.0)	
Nothing	35 (14.3)	
Number of medications per patient—median (IQR)	3.0 (2.0–5.0)	
Self-reported chronic conditions—number (%)*		
High blood pressure	52 (21.4)	
Diabetes	37 (15.2)	
Oral contraception	36 (14.8)	
Heart diseases	31 (12.8)	
Pulmonary diseases	31 (12.8)	
Rheumatological diseases	27 (11.1)	
Psychiatric diseases	26 (10.7)	
Cancer and haematological malignancy	13 (5.3)	
Other diseases†	71 (29.2)	

*Patients could have reported many strategies and many chronic conditions.

†Other diseases include neurological diseases, HIV infection, gastro-oesophageal reflux disease, inflammatory bowel diseases, systemic diseases, migraines, allergies, urological disorders and hormonal replacement therapy.

discontinued drugs (adherence level 6) to 9.9 (SD 0.8) for drugs for which patients were highly adherent (adherence level 1) (table 3).

Drug adherence measured by our tool and measures obtained by the AE were linearly related. The mean AE score about perceived need for medication decreased from 2.5 (SD 2.0) for discontinued drugs to 1.3 (SD 0.8) for drugs for which patients were perfectly adherent ($p<0.01$) and the mean AE about the score for perceived concerns about medication increased from 4.5

(SD 1.7) for discontinued drugs to 5.1 (SD 1.5) for drugs for which patients were highly adherent ($p<0.01$). However, we found no significant association with perceived affordability of drugs ($p=0.28$).

A total of 57 physicians (45% of sent questionnaires) evaluated 501 drugs taken by their patients. Drug adherence measured by our tool and physicians' perception of patient adherence was linearly related ($p<0.001$). However, physicians rated adherence highly for discontinued drugs (mean score 6.3 (SD 3.2)).

Reliability

Test–retest results were obtained for 53 patients taking a total of 203 drugs. Agreement was good for drug adherence level, with ICC 0.67 (95% CI 0.42 to 0.85) (see online supplementary table S6).

Assessment of the measurement properties of the developed tool at the patient level

Validity

We found a weak correlation between patient adherence levels obtained with our tool and the MMAS-4 score ($r_s=0.28$, $p<0.01$). We found variability in adherence among the different drugs taken by patients (figure 2): patients could perfectly adhere to one drug and could have discontinued another one. We found a weak correlation between global patient adherence obtained by our tool and TBQ scores ($r_s=0.32$, $p<0.01$).

Sensitivity analysis exploring different definitions of patient adherence level did not change results as detailed in online supplementary table S7.

Reliability

Test–retest results were obtained for 53 patients taking a total of 203 drugs. Agreement was good for patient adherence levels, with ICC 0.80 (95% CI 0.65 to 0.91).

DISCUSSION

In this study, we developed a new tool providing an accurate assessment of adherence by describing several medicine-taking behaviours (ie, discontinuation, drug holidays, missing doses and schedule errors) for each drug taken by a patient. To the best of our knowledge, this tool is the first to assess adherence for each drug taken by patients and taking into account medicine-taking behaviours. Its response rate suggests good acceptability.

All hypotheses for construct validity were verified, except for the expected relationship between measurement of adherence using our tool and the AE question about affordability of the drug. This result may be explained by the poor suitability of this question for French patients: in France, the national public health insurance programme guarantees healthcare free of charge for patients with chronic conditions.

Measurements of adherence at patient level using our tool were weakly correlated with measures of the

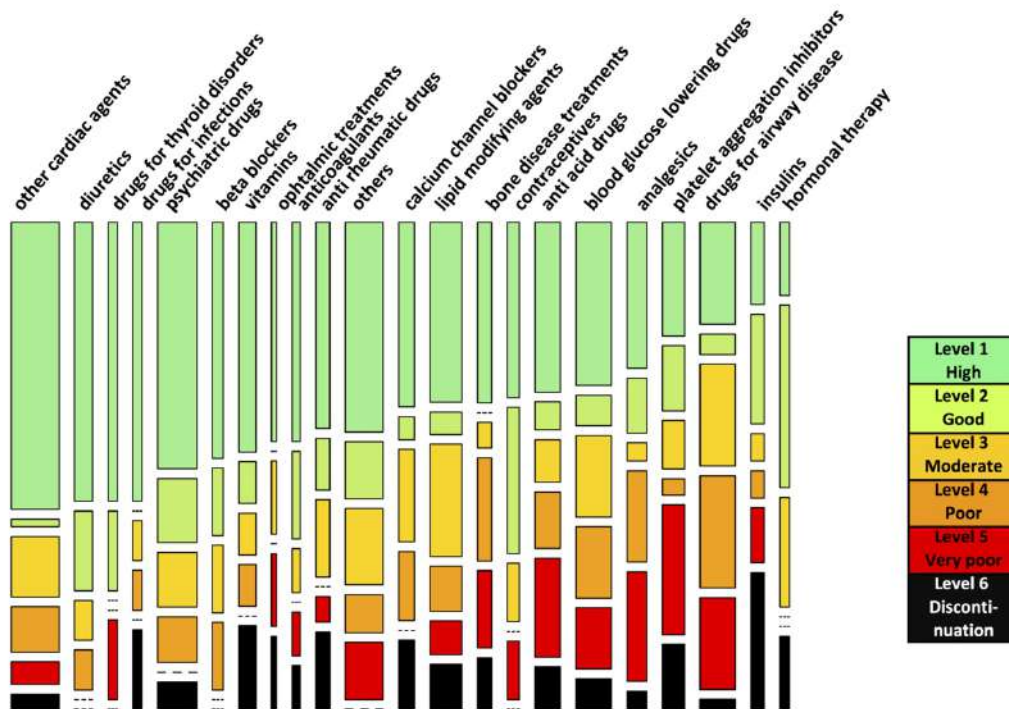


Figure 1 Drug adherence by different medication classes. Each bar corresponds to a medication class. The width of a bar is proportional to the number of drugs of the class in the study. Colours correspond to drug adherence levels.

MMAS-4. These findings could be related to poor psychometric properties of our tool or variability in adherence among the different drugs taken by patients, as illustrated in figure 2. This is an example of the difficulties encountered when defining adherence at the patient level (eg, considering a patient as 'adherent' or 'non-adherent' without exploring the differences among different drugs). Measurements of adherence at the patient level using our tool were weakly correlated with measures of the TBQ. This result was expected in part because the TBQ measures burden of treatment globally, including components other than problems with medications.

In the present study, we developed a self-reported instrument to assess adherence. We acknowledge that patient-reported outcomes are more at risk of respondent bias than are other measures of adherence, such as electronic devices. However, they represent the easiest way to assess adherence in routine practice. These different methods are complementary and all have advantages and limits. Use of a given method should be guided by the specific purposes of adherence studies.⁶ In this study, we did not compare measurements of adherence using our tool with electronic monitoring devices, prescription refill rates or pill counts. Moreover, we did not assess the responsiveness of our instrument which could be explored in future studies.⁴¹

The main strength of this study is the large diversified recruitment (inpatients and outpatients with different

conditions and various treatment regimens), thus ensuring the suitability of our tool for assessing adherence across any disease or treatment context.

Moreover, our estimates of adherence assessed by our tool at the drug level may be more accurate than those obtained with other tools: indeed, we did not 'judge' whether a patient was adherent or not, but we assessed specific behaviours for specific medications with a 'no-blame' approach, suggesting to the patient that non-adherence may be the norm or usual. This finding was illustrated by the lower ceiling effect with our tool than with other measures of adherence (Lu's questionnaire, AE, MMAS-4). As a result, asking about different medicine-taking behaviours for each individual prescribed drugs could avoid a rating value judgement and reduce overestimation of self-reported adherence. However, these findings need to be confirmed in other studies.

This study has limitations. First, our tool is not suitable for drugs taken several times a day or irregularly (eg, once a month). Moreover, it does not provide information about occasional change in dosage by the patient or accurate frequency of behaviours. This was a conceptual choice: we preferred to develop a simple and easy-to-use tool usable for studies or daily practice, in which patients could select the answer that best applied to them while minimising the respondent's burden. Second, we collected only names of the prescribed drugs. As a result, our tool does not provide information about pill colour, galenic form or generic drug use,

Table 3 Comparison between drug adherence levels obtained by our tool and other measures at the drug level (n=913 drugs)

	Drug adherence levels obtained by our tool						p Value*
	Level 1: high adherence (n=431)	Level 2: good adherence (n=104)	Level 3: moderate adherence (n=153)	Level 4: poor adherence (n=102)	Level 5: very poor adherence (n=79)	Level 6: discontinuation (n=44)	
Patient-reported ability to take the medication as prescribed (Lu <i>et al</i>)†	9.9 (0.8)	9.7 (0.6)	8.7 (1.6)	7.9 (2.1)	6.6 (3.4)	2.1 (3.8)	<0.01
Adherence Estimator	1.3 (0.8)	1.4 (0.8)	1.5 (0.8)	1.4 (0.9)	2.5 (1.7)	2.5 (2.0)	<0.01
Patient's evaluation of the medication's importance‡	5.1 (1.5)	4.8 (1.8)	4.8 (1.5)	5.0 (1.4)	4.5 (1.8)	4.5 (1.7)	<0.01
Patient's evaluation of the medication's risk/benefit balance‡	5.6 (1.2)	5.4 (1.5)	5.1 (1.8)	4.8 (1.8)	4.9 (1.8)	4.7 (2.0)	0.28
Physician's perception of patient's ability to take medication as prescribed§	8.6 (1.9)	8.1 (2.1)	8.8 (1.8)	7.6 (2.2)	7.3 (2.6)	6.3 (3.2)	<0.01

Data are mean (SD).

*Each p value refers to the β coefficient in the corresponding linear model.

†Range, 0 (very poor ability) to 10 (excellent ability).

‡Range, 1 (agree) to 6 (completely disagree).

§Range, 0 (very poor ability) to 10 (excellent ability).

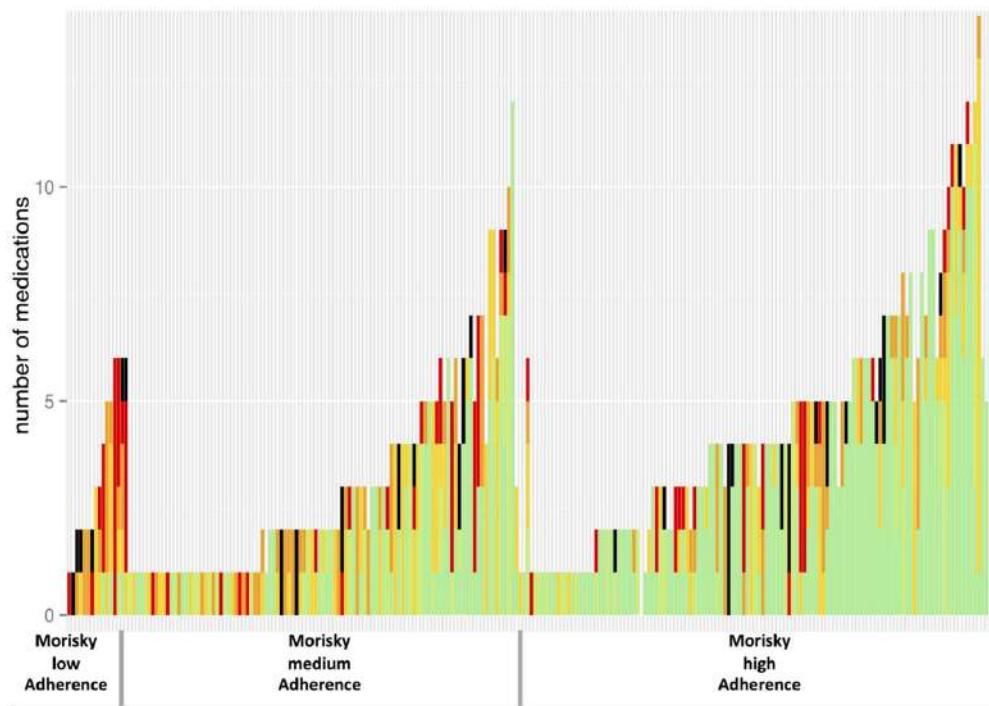


Figure 2 Drug adherence for each drug taken by the patient according to the Morisky Medication Adherence Scale-4 items (MMAS-4) level. Each bar corresponds to a patient: patients were ordered by the MMAS-4 score and number of prescribed drugs. The height of a bar is proportional to the number of drugs taken by the patient. Colours correspond to drug adherence levels: green, high adherence; light green, good adherence; deep yellow, moderate adherence; orange, poor adherence; red, very poor adherence; black, discontinuation.

which could have an impact on drug non-adherence.^{42 43} Third, our sample was a convenience sample and was not representative of the population of patients taking long-term treatments, especially in other countries with different healthcare systems. Fourth, only a small sample of patients completed and returned drug diaries, generating wide CIs. This finding suggests poor acceptability of assessment of adherence with drug diaries, which may be too intrusive for routine use. In addition, diaries may be considered as interventions, but this would not have impacted estimates of patient adherence using our tool, as our tool was filled before the diaries were completed. Finally, global patient adherence level was arbitrarily defined. However, we assessed whether different definitions of patient level of adherence affected our results and did not find any change in our findings (online supplementary table S7). It is important to note that our definition of adherence at patient level was mainly for allowing comparisons between our tool and other measurements at patient level. For practice, we recommend using our tool to assess adherence at drug level.

This study may have several clinical implications. First, physicians rated adherence highly for discontinued drugs, which highlights that they were often unaware of how patients managed their different medications. They should be aware of the importance of assessing drug adherence during consultations or prescription refill

requests. Second, we found variability in adherence to the different drugs taken by a given patient. Adherence may depend on multiple factors, including the nature/indication of the drug, as suggested by figure 1. These findings support the literature, which has shown that patient adherence is affected by different beliefs and experiences about their medications, conditions and the healthcare system.^{3 44} Physicians caring for patients under long-term treatment should take into account these factors to understand the complexity of medication intake. Asking about different medicine-taking behaviours rather than simply categorising patients as 'adherent' or 'non-adherent' could avoid value judgements and facilitate patient-physician discussions about medications. More work is needed to implement our instrument in the clinic and to assess its impact on treatment decisions in routine practice.

CONCLUSION

We developed a new instrument with acceptable validity and reliability to assess drug adherence, providing information about medicine-taking behaviours for patients with long-term therapies and with a new 'drug-by-drug' perspective. Our self-reported adherence tool could complement other measurements of treatment adherence in routine practice. We found variability in the different drugs taken by a patient and poor awareness of

patient non-adherence by physicians. These findings should encourage physicians to ask about medication-taking during consultations and to assess adherence not globally per patient but rather for each individual drug.

Acknowledgements The authors thank Caroline Barnes and Cathia Zak for help with questionnaire translation and Laura Smales for reviewing the manuscript before submission. They are particularly indebted to Gerard Reach, Jean-François Bergmann, Virginie Savoldelli and Fabienne Marcellin for sharing their time and expertise during meetings.

Contributors SS was involved in the study conception, writing of the manuscript, meeting experts, elaborating the tool, recruiting patients, interpreting results and drafting the manuscript. V-TT and PR were involved in the study conception, elaborating the tool, interpreting results and drafting of the manuscript. CC was involved in elaborating the tool and recruiting patients. EP was involved in statistical analysis. PR is the guarantor.

Funding The study was supported by an academic grant from the programme 'Equipe espoir de la Recherche', Fondation pour la Recherche Médicale, Paris, France (number DEQ20101221475).

Disclaimer The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing interests None declared.

Patient consent Obtained.

Ethics approval The study protocol was approved by the Institutional Review Board of University Paris Descartes (IRB 0001072).

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

Data sharing statement No additional data are available.

Open Access This is an Open Access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

REFERENCES

- Sabate E. *Adherence to long-term therapies: evidence for action*. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2003.
- Vrijens B, Vincze G, Kristanto P, et al. Adherence to prescribed antihypertensive drug treatments: longitudinal study of electronically compiled dosing histories. *BMJ* 2008;336:1114–17.
- Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005;353:487–97.
- Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR, et al. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ* 2006;333:15.
- Ho PM, Rumsfeld JS, Masoudi FA, et al. Effect of medication nonadherence on hospitalization and mortality among patients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2006;166:1836–41.
- Lehmann A, Aslani P, Ahmed R, et al. Assessing medication adherence: options to consider. *Int J Clin Pharm* 2014;36:55–69.
- Marcellin F, Spire B, Carrieri MP, et al. Assessing adherence to antiretroviral therapy in randomized HIV clinical trials: a review of currently used methods. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2013;11:239–50.
- Urquhart J. The electronic medication event monitor. Lessons for pharmacotherapy. *Clin Pharmacokinet* 1997;32:345–56.
- Gardner EM, Sharma S, Peng G, et al. Differential adherence to combination antiretroviral therapy is associated with virological failure with resistance. *AIDS* 2008;22:75–82.
- Viana M, Laszczynska O, Mendes S, et al. Medication adherence to specific drug classes in chronic heart failure. *J Manag Care Spec Pharm* 2014;20:1018–26.
- Osterberg LG, Urquhart J, Blaschke TF. Understanding forgiveness: minding and mining the gaps between pharmacokinetics and therapeutics. *Clin Pharmacol Ther* 2010;88:457–9.
- Garfield S, Clifford S, Eliasson L, et al. Suitability of measures of self-reported medication adherence for routine clinical use: a systematic review. *BMC Med Res Methodol* 2011;11:149.
- National Collaborating Centre for Primary Care. *Medicines adherence: involving patients in decisions about prescribed medicines and supporting adherence*. London: NICE, 2009.
- Lu M, Safren SA, Skolnik PR, et al. Optimal recall period and response task for self-reported HIV medication adherence. *AIDS Behav* 2008;12:86–94.
- Chesney MA, Ickovics JR, Chambers DB, et al. Self-reported adherence to antiretroviral medications among participants in HIV clinical trials: the AACTG adherence instruments. Patient Care Committee & Adherence Working Group of the Outcomes Committee of the Adult AIDS Clinical Trials Group (AACTG). *AIDS Care* 2000;12:255–66.
- Thompson K, Kulkarni J, Sergejew AA. Reliability and validity of a new Medication Adherence Rating Scale (MARS) for the psychoses. *Schizophr Res* 2000;42:241–7.
- Mannheimer SB, Mukherjee R, Hirschhorn LR, et al. The CASE adherence index: a novel method for measuring adherence to antiretroviral therapy. *AIDS Care* 2006;18:853–61.
- McHorney CA. The Adherence Estimator: a brief, proximal screener for patient propensity to adhere to prescription medications for chronic disease. *Curr Med Res Opin* 2009;25:215–38.
- Gehi AK, Ali S, Na B, et al. Self-reported medication adherence and cardiovascular events in patients with stable coronary heart disease: the heart and soul study. *Arch Intern Med* 2007;167:1798–803.
- Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol* 2012;73:691–705.
- Nguyen TM, La Caze A, Cottrell N. What are validated self-report adherence scales really measuring? A systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 2014;77:427–45.
- Girerd X, Hanon O, Anagnostopoulos K, et al. [Assessment of antihypertensive compliance using a self-administered questionnaire: development and use in a hypertension clinic]. *Presse Med* 2001;30:1044–8.
- Gonzalez JS, Schneider HE, Wexler DJ, et al. Validity of medication adherence self-reports in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2013;36:831–7.
- Svarstad BL, Chewing BA, Sleath BL, et al. The Brief Medication Questionnaire: a tool for screening patient adherence and barriers to adherence. *Patient Educ Couns* 1999;37:113–24.
- Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care* 1986;24:67–74.
- Garfield S, Eliasson L, Clifford S, et al. Developing the Diagnostic Adherence to Medication Scale (the DAMS) for use in clinical practice. *BMC Health Serv Res* 2012;12:350.
- Mannheimer S, Thackeray L, Huppler Hullsiek K, et al. A randomized comparison of two instruments for measuring self-reported antiretroviral adherence. *AIDS Care* 2008;20:161–9.
- Streiner D, Norman GR. *Health measurement scales: a practical guide to their development and use*. 4th edn. Oxford: Oxford University Press, 2008:431.
- Guyatt GH, Bombardier C, Tugwell PX. Measuring disease-specific quality of life in clinical trials. *CMAJ* 1986;134:889–95.
- Elwyn G, O'Connor A, Stacey D, et al. Developing a quality criteria framework for patient decision aids: online international Delphi consensus process. *BMJ* 2006;333:417.
- Hawley ST, Zikmund-Fisher B, Ubel P, et al. The impact of the format of graphical presentation on health-related knowledge and treatment choices. *Patient Educ Couns* 2008;73:448–55.
- Zeller A, Schroeder K, Peters TJ. An adherence self-report questionnaire facilitated the differentiation between nonadherence and nonresponse to antihypertensive treatment. *J Clin Epidemiol* 2008;61:282–8.
- Huber CA, Szucs TD, Rapold R, et al. Identifying patients with chronic conditions using pharmacy data in Switzerland: an updated mapping approach to the classification of medications. *BMC Public Health* 2013;13:1030.
- Beaton DE, Bombardier C, Guillemin F, et al. Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self-report measures. *Spine* 2000;25:3186–91.
- Epstein J, Santo RM, Guillemin F. A review of guidelines for cross-cultural adaptation of questionnaires could not bring out a consensus. *J Clin Epidemiol* 2015;68:435–41.
- Terwee CB, Bot SD, de Boer MR, et al. Quality criteria were proposed for measurement properties of health status questionnaires. *J Clin Epidemiol* 2007;60:34–42.

37. Tran VT, Montori VM, Eton DT, *et al*. Development and description of measurement properties of an instrument to assess treatment burden among patients with multiple chronic conditions. *BMC Med* 2012;10:68.
38. Vijan S, Hayward RA, Ronis DL, *et al*. Brief report: the burden of diabetes therapy: implications for the design of effective patient-centered treatment regimens. *J Gen Intern Med* 2005;20:479–82.
39. Shrout PE, Fleiss JL. Intraclass correlations: uses in assessing rater reliability. *Psychol Bull* 1979;86:420–8.
40. Juniper EF, Guyatt GH, Jaeschke R. How to develop and validate a new health-related quality of life instrument. In: Spilker B, ed. *Quality of life and pharmacoeconomics in clinical trials*, 2nd edition. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1996:49–56.
41. Streiner DL, Kottner J. Recommendations for reporting the results of studies of instrument and scale development and testing. *J Adv Nurs* 2014;70:1970–9.
42. Kesselheim AS, Misono AS, Shrank WH, *et al*. Variations in pill appearance of antiepileptic drugs and the risk of nonadherence. *JAMA Intern Med* 2013;173:202–8.
43. Kesselheim AS, Bykov K, Avorn J, *et al*. Burden of changes in pill appearance for patients receiving generic cardiovascular medications after myocardial infarction: cohort and nested case-control studies. *Ann Intern Med* 2014;161:96–103.
44. McHorney CA, Gadkari AS. Individual patients hold different beliefs to prescription medications to which they persist vs nonpersist and persist vs nonfulfill. *Patient Prefer Adherence* 2010;4:187–95.

3.2.6 Appendices de l'article

<i>Annexe 1. Instrument validé</i>	<i>76</i>
--	-----------

Supplementary File

Supplementary Figure S1. Tool to assess adherence for each individual drug taken by a patient (validated in French)

NOM DU MEDICAMENT :

1. Avez-vous **définitivement arrêté** de prendre ce médicament ? Oui Non

2. Si vous devez prendre ce médicament **plusieurs fois par jour**, sautez-vous systématiquement une des prises de la journée ? Oui Non

3. Vous arrive-t-il de **ne pas prendre ce médicament plusieurs jours de suite**?
(oubli, envie de faire une pause, vacances, week-ends, déplacement...)

LUN	MAR	MER	JEU	VEN	SAM	DIM
1	2	3	4	5	6	7
8	9	10	11	12	13	14
15	16	17	18	19	20	21
22	23	24	25	26	27	28
29	30	31				

Non, jamais ou 1 jour maximum

LUN	MAR	MER	JEU	VEN	SAM	DIM
1	2	3	4	5	6	7
8	9	10	11	12	13	14
15	16	17	18	19	20	21
22	23	24	25	26	27	28
29	30	31				

Oui, parfois 2-3 jours de suite

LUN	MAR	MER	JEU	VEN	SAM	DIM
1	2	3	4	5	6	7
8	9	10	11	12	13	14
15	16	17	18	19	20	21
22	23	24	25	26	27	28
29	30	31				

Oui, parfois 6-7 jours de suite ou plus

4. Vous arrive-t-il de **sauter une prise de ce médicament de temps en temps**?
(oubli, pas envie de le prendre...)

LUN	MAR	MER	JEU	VEN	SAM	DIM
1	2	3	4	5	6	7
8	9	10	11	12	13	14
15	16	17	18	19	20	21
22	23	24	25	26	27	28
29	30	31				

Non, jamais

LUN	MAR	MER	JEU	VEN	SAM	DIM
1	2	3	4	5	6	7
8	9	10	11	12	13	14
15	16	17	18	19	20	21
22	23	24	25	26	27	28
29	30	31				

Oui, 1 à 2 fois par mois

LUN	MAR	MER	JEU	VEN	SAM	DIM
1	2	3	4	5	6	7
8	9	10	11	12	13	14
15	16	17	18	19	20	21
22	23	24	25	26	27	28
29	30	31				

Oui, 1 fois par semaine ou plus

5. Vous arrive-t-il de **prendre votre médicament avec retard** par rapport à l'heure habituelle? (cochez la case qui se rapproche le plus de vous)

Oui, je décale parfois la prise de 12 heures ou plus

Oui, je décale parfois la prise de 4 heures ou plus

Non, je prends ce médicament à peu près à la même heure

Supplementary Table S1. Characteristics of patients in pilot testing (n=51)

Characteristics	Value
Age – median (IQR)	59.1 (42.5-70.6)
Sex – no (%)	
Male	18 (35.3)
Marital Status – no (%)	
Married or civil union	24 (47.1)
Live-in partner	13 (25.5)
Single	5 (9.9)
Separated	7 (13.7)
Widowed	2 (3.9)
Education level – no (%)	
Primary school	16 (31.3)
Secondary school	22 (43.1)
College	13 (25.6)
Place of recruitment – no (%)	
Inpatients	13 (25.5)
Outpatients	38 (74.5)
No. of medications per patient – median (IQR)	3.0 (1.0-4.0)

Supplementary Table S2. Definition of patient adherence for comparison with MMAS-4 and TBQ (validation at patient level)

Example of a patient taking 3 drugs:

<i>Metformin</i>	<i>Clopidogrel</i>	<i>Simvastatin</i>
Drug holidays 2-3 days No missing doses No schedule errors	No drug holidays No missing doses No schedule errors	Discontinuation
Poor drug adherence Level 4	Perfect drug adherence Level 1	Drug discontinuation Level 6 (*)

(*) Maximum= Level 6
Patient adherence level as Level 6

Example of a patient taking 5 drugs:

<i>Metformin</i>	<i>Omeprazole</i>	<i>Simvastatin</i>	<i>Aspirin</i>	<i>Valsartan</i>
No drug holidays No missing doses Schedule errors >4h	No drug holidays No missing doses Schedules errors >4h	No drug holidays Missing doses once a week Schedules errors >4h	No drug holidays No missing doses Schedule errors >4h	No drug holidays No missing doses Schedule errors >4h
Good drug adherence Level 2	Good drug adherence Level 2	Poor drug adherence Level 4 (*)	Good drug adherence Level 2	Good drug adherence Level 2

(*) Maximum= Level 4
Patient adherence level as Level 4

TBQ, Treatment Burden Questionnaire; MMAS, Morisky Medication Adherence Scale

Supplementary Table S3. Translation procedure and pilot testing

Objective:	
<ul style="list-style-type: none"> - To generate a French-language version of the Adherence Estimator, Lu's instrument and introductory sentences of the questionnaire - To assess clarity and feasibility of the study questionnaire 	
Stage 1: forward translation step	Source language: English, target language: French Two reports of the translation were written by translators (CB and CZ) with additional comments about uncertainties.
Stage 2: preliminary synthesis	Any discrepancies with translators' reports were resolved to reach a consensus. A report was written and a preliminary questionnaire was produced by a working group (CC, SS, V-TT)
Stage 3: first pilot testing	34 patients were recruited and completed the questionnaire. During one-to-one debriefing interviews, patients were asked about the meaning of each item to ensure good understanding. In cases of inconsistency, patients were asked to explain their answers. The investigators (SS and CC) focused on any phrases that systematically failed to elicit an appropriate answer. A report was written (CC, SS).
Stage 4: second synthesis	A working group (CC, SS, V-TT) analyzed the report and the questionnaires. The group reworded the second and third question of Adherence Estimator to improve the clarity and adapted Lu's rating response scale to an 11-step scale, as suggested by patients. The initial planned question about generic use was removed because of misunderstanding and to reduce time needed to complete the questionnaire. A modified questionnaire was produced.
Stage 5: second pilot testing	17 patients were recruited and completed the modified questionnaire. The investigators (SS and CC) used the same method as for the first pilot testing.
Stage 6: final synthesis	The final questionnaire was elaborated.

Supplementary Table S4. Classification of medications (n=961)

No. of molecules	292
Date of drug initiation	
< 6 months	115 (11.9)
6 months–1 year	80 (8.3)
> 1 year	726 (75.6)
Class of medications	
Cardiovascular drugs	
Beta-blockers	30 (3.1)
Calcium channel blockers	35 (3.6)
Platelet aggregation inhibitors	48 (5.0)
Anticoagulants (vitamin K antagonists, heparin)	22 (2.3)
Diuretics	45 (4.7)
Other cardiac agents (renin-angiotensin system agents, anti-arrythmics)	101 (10.5)
Anti-diabetic drugs	
Blood glucose-lowering drugs	51 (5.3)
Insulin	29 (2.1)
Anti-rheumatic drugs	
Anti-inflammatory and anti-rheumatic products	38 (4.0)
Drugs for treating bone diseases (bisphosphonates, vitamin D, calcium)	35 (3.6)
Hormonal Drugs	
Oral contraceptives	38 (4.0)
Drugs for thyroid disorders	29 (2.1)
Hormone replacement therapy	17 (1.8)
Antipsychotics, sleep disorders drugs, antidepressants	79 (8.2)
Lipid modifying agents	71 (8.4)
Drugs for obstructive airway disease	68 (7.8)
Peptic ulcer and gastro-esophageal diseases drugs	58 (6.0)
Vitamins, iron preparations	35 (3.6)
Analgesics	30 (3.1)
Drugs for infections, prevention of infections	20 (2.0)
Ophthalmic treatments	10 (1.0)
Others (intestinal inflammatory disease Anti-migraine preparations, anti-Parkinson disease drugs)	77 (8.0)

Data are number (%).

To obtain the number of different molecules, we renamed all drugs by their International non-proprietary name, and counted all occurrences.

Supplementary Table S5. Criterion validity at the drug level: agreement between adherence measured by our tool and drug diaries (n=37 patients)

Questions	ICC	95% CI
Do you sometimes stop taking this drug for a while? (forget, weekends, holidays, away from home etc.)	0.59	0.0 to 0.92
Do you sometimes miss taking this drug? (forget, not wanting to take it etc.)	0.80	0.44 to 0.94
Do you sometimes take this drug later than the prescription's schedule?	0.24	0.0 to 0.54
Drug adherence level	0.69	0.34 to 0.91

Patients were asked to complete a 14-day diary for a randomly chosen drug. One investigator assessed drug adherence from data in diaries: each reported drug intake was considered a taken dose and each missing intake a missing dose; schedule errors were assessed by determining the time between reported doses. Agreement is described by the intraclass correlation coefficient (ICC). The 95% confidence intervals (95% CIs) were determined by a bootstrap method.

Supplementary Table S6. Reliability at the drug level: agreement between adherence measured at baseline and 1 month later (n=203 drugs taken by 53 patients)

Questions	ICC	95% CI
Do you sometimes stop taking this drug for a while? (forget, weekends, holidays, away from home etc.)	0.63	0.36 to 0.82
Do you sometimes miss taking this drug? (forget, not wanting to take it etc.)	0.65	0.42 to 0.79
Do you sometimes take this drug later than the prescription's schedule?	0.45	0.25 to 0.67
Drug adherence level	0.67	0.42 to 0.85

Test-retest agreement is described by the intraclass correlation coefficient (ICC). The 95% confidence intervals (95% CIs) were determined by a bootstrap method.

Supplementary Table S7. Impact of definition of patient adherence level on correlation with other instruments

Patient adherence level defined as the **median** of drug adherence level for the different prescribed medications

Correlation ^a with TBQ score	0.24 (p<0.01)
Correlation ^a with MMAS score	0.45 (p<0.01)

Patient adherence level defined as the **mean** of drug adherence level for the different prescribed medications

Correlation ^a with TBQ score	0.26 (p<0.01)
Correlation ^a with MMAS score	0.45 (p<0.01)

^a correlations were assessed by Spearman correlation coefficient
TBQ, Treatment Burden Questionnaire; MMAS, Morisky Medication Adherence Scale

4. Chapitre II.

Concordance entre les points de vue des patients et des médecins

Le deuxième objectif de cette thèse était de comparer l'observance médicamenteuse déclarée par les patients et l'importance des médicaments selon leur médecin.

Dans ce chapitre, nous décrirons tout d'abord les données des études qui se sont intéressées à la concordance entre le point de vue des patients et celui des médecins dans les maladies chroniques. Puis, nous présenterons notre deuxième travail.

4.1 Différences de perspectives entre médecins et patients dans les maladies chroniques

Toutes les maladies chroniques ne font pas l'objet des mêmes représentations chez les patients, n'ont pas les mêmes conséquences, n'engendrent pas les mêmes traitements ni les mêmes contraintes (94): certains médicaments ont comme objectif de prévenir des complications, d'autres ont comme principal objectif celui de réduire les symptômes, et les perspectives des patients et des médecins peuvent différer (118, 119).

La plupart des études qui se sont intéressées à comparer les points de vue des médecins et des patients ont mis en évidence une certaine discordance. Des études ont par exemple mis en évidence la surestimation par les médecins de la qualité de vie des patientes souffrant de troubles urinaires (120), ou une discordance entre les perspectives des patients et des médecins concernant les décisions thérapeutiques: Devereaux et al. ont ainsi comparé le point de vue de

médecins à celui de patients à risque de présenter une fibrillation auriculaire, sur la question de l'initiation d'un traitement anticoagulant (121). Ils ont montré que les patients accordaient plus d'importance au fait d'éviter un événement thrombo-embolique (bénéfice attendu du traitement) et moins d'importance au fait d'éviter un accident hémorragique (risque du traitement) que les médecins.

Ces différences de point de vue se retrouvent dans le domaine de l'observance thérapeutique. Ainsi, dès 1992, Donovan et al. rapportaient qu'un « *acte de non-observance apparemment irrationnel (du point de vue du médecin) pouvait être une action très rationnelle, si l'on considérait le point de vue du patient* » (122).

4.2 Comparaison entre l'observance médicamenteuse déclarée par les patients et l'importance des médicaments selon leurs médecins

4.2.1 Justificatif de la recherche et objectif

De nombreuses études ont évalué la concordance entre les déclarations des patients et des médecins concernant l'estimation de l'observance du patient (92, 93). Dans ces études, les médecins avaient tendance à surestimer l'observance de leurs patients. Plusieurs autres études se sont intéressées au point de vue des patients quant à l'importance des médicaments prescrits : Lau et al. (50) ont par exemple montré que les patients n'accordaient pas la même importance à chacun de leurs médicaments. McHorney et al. (40) ont quant à eux étudié l'association entre la perception des patients de leurs médicaments et certains comportements d'observance. Mais à notre connaissance, aucune étude n'a évalué la concordance entre les comportements de non observance des patients et l'importance des médicaments selon leur médecin. Les conséquences

de la non-observance pouvant fortement différer d'un médicament à l'autre (38), il nous a donc semblé intéressant de mettre en perspective l'observance déclarée par les patients dans notre premier travail en la comparant à l'importance des médicaments perçue par leurs médecins traitants.

4.2.2 Méthodes

Participants

Nous avons inclus les patients recrutés lors notre premier travail de thèse (patients prenant au moins un traitement au long cours recrutés dans 6 cabinets de médecine générale et 6 services hospitaliers) ainsi que leurs médecins traitants, qui ont été contactés par courrier.

Recueil des données et analyse

Concernant les patients, nous avons recueilli des données pour chacun de leurs médicaments concernant : 1) l'observance déclarée en utilisant l'outil développé dans notre premier travail de thèse (6) ; 2) l'importance perçue de chaque médicament en utilisant le premier item de *l'Adherence Estimator* (65) ; 3) les raisons de non-observance en utilisant une question ouverte en fin de questionnaire.

Concernant les médecins, nous leur avons envoyé un questionnaire par courrier (avec enveloppe retour affranchie et rappel à un mois) qui contenait le nom du patient inclus (procédure d'anonymisation réalisée lors du retour du courrier) et les médicaments du patient. Nous avons recueilli les données concernant : 1) l'observance médicamenteuse du patient estimée par le médecin, en utilisant l'outil de Lu et al. (73) que nous avons adapté et traduit ; 2) l'importance accordée à chaque médicament, en utilisant une question inspirée de Lu et al. (73) (question non validée mais utilisée pour diminuer le fardeau du répondant).

Les échelles de mesures utilisées étant différentes pour patients et médecins, nous avons comparé les points de vue des médecins et des patients en calculant des coefficients de

corrélation de Spearman (dont les intervalles de confiance ont été calculés par « *bootstrap* » pour tenir compte de la structure en grappes de nos données : i.e. plusieurs médicaments pris par un même patient).

Pour donner une perspective clinique à nos résultats concernant la comparaison entre l'importance des médicaments selon les médecins et l'observance déclarée par les patients, nous avons dichotomisé les 2 variables (médianes des échelles utilisées comme « cut-off »). L'observance des patients a été dichotomisée en 2 catégories : observance correcte (niveaux de 1 à 3) et observance faible (niveaux de 4 à 6) ; l'importance des médicaments selon les médecins a été dichotomisée en 2 catégories : médicaments importants (score ≥ 6) et moins importants (score ≤ 5). Cela nous a permis de définir trois situations cliniques : 1) situation souhaitée : « médicaments importants et correctement pris » ; 2) situation à risque de potentiel sur-traitement : « médicaments moins importants » ; 3) situation problématique : « médicaments importants et non correctement pris ».

Les analyses statistiques ont été réalisées en utilisant le logiciel R (v 3.2.2. <http://www.r-project.org>).

4.2.3 Résultats

Participants

Nous avons analysé les données de 128 « binômes patient-médecin ». L'âge médian des patients était de 59,8 ans (Q1-Q3 : 42,5-72,4) et 90 patients (70,3%) ont été recrutés en milieu ambulatoire. Le taux de réponse des médecins a été de 33,5%. L'âge médian des médecins était de 57,4 ans (Q1-Q3 : 49,8-62,4), et 94,9% d'entre eux étaient médecins généralistes.

Comparaison entre l'observance médicamenteuse déclarée par les patients et l'importance des médicaments selon leur médecin

L'analyse des 128 « binômes patient-médecin » nous a permis de comparer les points de vue des médecins et des patients pour 498 médicaments. Nous n'avons pas retrouvé de corrélation entre les deux mesures ($r_s = -0,04$ IC95% [-0,14-0,06]). Les patients ont déclaré correctement prendre 339 (68,1%) médicaments considérés importants pour les médecins. En revanche, 94 (18,9%) médicaments étaient considérés importants par les médecins et n'étaient pas correctement pris. Les résultats sont illustrés en **Figure 4**. Les médicaments concernés étaient principalement les anti-hypertenseurs, les anti aggrégants plaquettaires et autres médicaments cardiologiques, les antidiabétiques oraux, l'insuline et les médicaments inhalés (pour asthme ou broncho-pneumopathie chronique obstructive).

Enfin, 65 (13%) médicaments étaient considérés moins importants par les médecins, quelle que soit l'observance déclarée par les patients. Les médicaments concernés étaient principalement les antidépresseurs et anxiolytiques, les médicaments à visée rhumatologique, les médicaments prescrits dans les troubles fonctionnels intestinaux ou les veinotoniques.

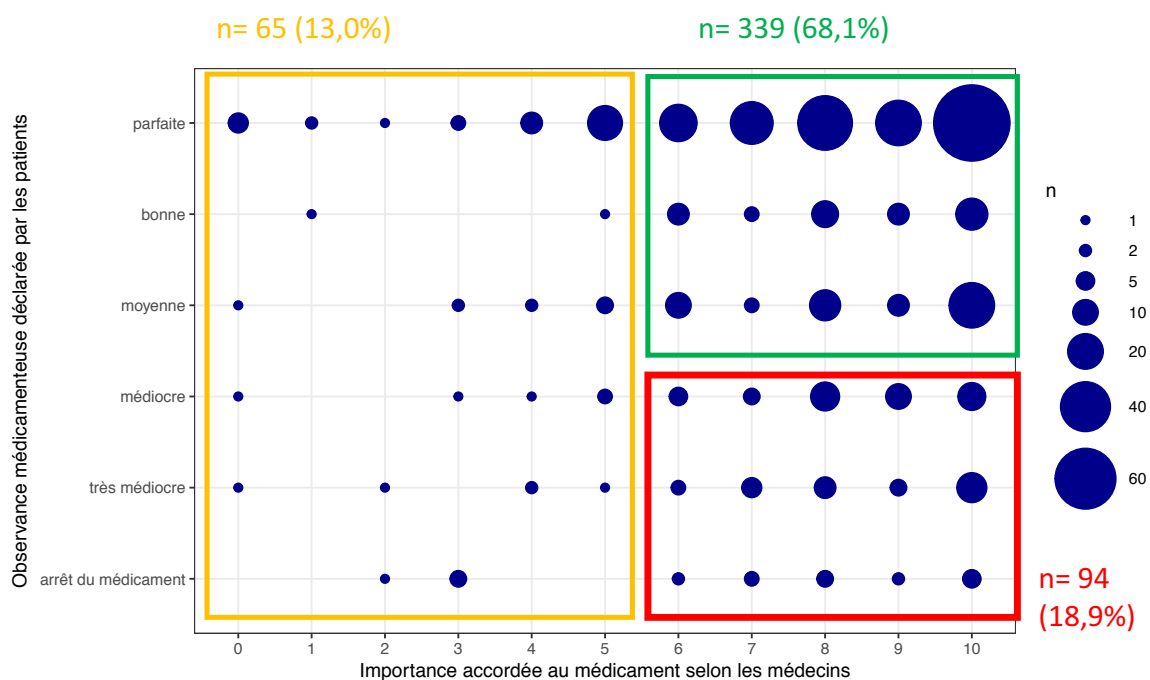


Figure 6. Comparaison entre l'observance déclarée par les patients et l'importance des médicaments selon les médecins (n=498 médicaments) (6)

cadre rouge : médicaments importants et non correctement pris

cadre orange : médicaments moins importants

cadre vert : médicaments importants correctement pris

4.2.4 Discussion

Dans notre étude, nous avons mis en évidence une certaine discordance entre l'observance médicamenteuse déclarée par les patients et l'importance des médicaments selon les médecins. Cette étude était originale car les médecins recrutés étaient les médecins traitants des patients inclus dans notre premier travail : ils étaient donc directement impliqués dans le processus de soins des patients. Les questionnaires reçus par les médecins étaient personnalisés avec le nom du patient et la liste des médicaments pris par le patient. Les médecins devaient donc répondre à des questions très concrètes qui évaluaient des médicaments dont ils étaient probablement les prescripteurs, au moins pour une large majorité d'entre eux.

Près de 19% des médicaments étaient considérés importants par les médecins et n'étaient pas correctement pris, situation potentiellement à risque.

Il semble donc important d'encourager la communication médecin-patient en favorisant les échanges et discussions autour des médicaments (123, 124) . Les résultats de notre travail sont en adéquation avec d'autres études (119, 125) qui suggèrent que les patients ont tendance à privilégier leur statut fonctionnel et les maladies entraînant des symptômes, contrairement aux professionnels de santé qui vont privilégier les maladies à risque de complications à long terme. Une méta-analyse portant sur 376 162 patients a par exemple montré que les traitements de prévention étaient plus à risque de non-observance. La proportion moyenne de traitements pour la prévention des risques cardiovasculaires arrêtés à deux ans était de 50 % pour la prévention primaire et de 66 % pour la prévention secondaire (126).

En revanche, concernant les médicaments jugés peu importants par les médecins (voire pas du tout importants alors qu'ils en sont probablement les prescripteurs), ils posent la question d'un sur-traitement éventuel et peuvent faire envisager une déprescription après discussion avec le patient (notamment dans les cas où ils sont pris scrupuleusement par les patients alors que leur

balance bénéfice-risque est défavorable ou qu'ils ne sont pas correctement pris mais qu'ils sont jugés inutiles et alors responsables d'un fardeau du traitement évitable).

De plus en plus, le patient n'obéit plus de manière passive mais il est impliqué dans le processus de soins et participe aux choix : si le médecin peut être considéré comme l'expert médical, le patient reste l'expert de son quotidien (127). La littérature montre d'ailleurs qu'une meilleure communication patient-médecin a un impact positif sur les résultats et l'état de santé des patients (128), et même directement sur l'observance médicamenteuse des patients (129).

4.2.5 Article

Sidorkiewicz S, Tran VT, Cousyn C, Perrodeau E, Ravaud P. Discordance Between Drug Adherence as Reported by Patients and Drug Importance as Assessed by Physicians. *Ann Fam Med*. 2016;14(5):415-21.

Discordance Between Drug Adherence as Reported by Patients and Drug Importance as Assessed by Physicians

Stéphanie Sidorkiewicz, MD^{1,2}

Viet-Thi Tran, MD, PhD^{2,3}

Cécile Cousyn, MD³

Elodie Perrodeau, MSc²

Philippe Ravaud, MD, PhD^{2,4,5}

¹Department of General Medicine, Paris Descartes University, Paris, France

²METHODS Team, INSERM U1153, Epidemiology and Statistics Sorbonne Paris Cité Research Centre, France

³Department of General Medicine, Paris Diderot University, Paris, France

⁴French Cochrane Centre, Paris, France

⁵Department of Epidemiology, Mailman School of Public Health, Columbia University, New York City, New York



ABSTRACT

PURPOSE Among patients on long-term medical therapy, we compared (1) patient and physician assessments of drug adherence and of drug importance and (2) drug adherence reported by patients with drug importance as assessed by their physicians.

METHODS We recruited to the study patients receiving at least 1 long-term drug treatment from both hospital and ambulatory settings in France. We compared drug adherence reported by patients and drug importance assessed by physicians using Spearman correlation coefficients. Reasons for nonadherence were collected with open-ended questions and classified as intentional or unintentional.

RESULTS Between April and August 2014, we recruited 128 patients taking 498 drugs. Patients and physicians showed only weak agreement in their assessments of drug adherence ($r = -0.25$; 95% CI, -0.37 to -0.11) and drug importance ($r = 0.07$; 95% CI, 0.00 to 0.13). We did not find any correlation between physician-assessed drug importance and patient-reported drug adherence ($r = -0.04$; 95% CI, -0.14 to 0.06). In all, 94 (18.9%) of the drugs that physicians considered important were not correctly taken by patients. Patients intentionally did not adhere to 26 (48.1%) of the drugs for which they reported reasons for nonadherence.

CONCLUSIONS We found substantial discordance between patient and physician evaluations of drug adherence and drug importance. Nearly 20% of drugs considered important by physicians were not correctly taken by patients. These findings highlight the need for better patient-physician collaboration in drug treatment.

Ann Fam Med 2016;14:415-421. doi: 10.1370/afm.1965.

INTRODUCTION

Nonadherence, defined as the extent to which a person's behavior fails to coincide with medical advice, may lead to negative outcomes and long-term mortality,^{1,2} especially among patients with chronic conditions and on complex medication regimens.^{3,4} Approximately 50% of patients stop taking their medications 6 months after drug initiation.^{3,5} Reasons for nonadherence go beyond simple forgetfulness. Patients' perceptions and beliefs are crucial in their medication-taking behaviors.⁶

Two types of drug nonadherence are usually distinguished: intentional and unintentional.^{4,7} Intentional nonadherence is an active decision by patients who decide not to take medications as prescribed because of beliefs,⁸ perceived need or benefit,⁹ side effects, or burden of treatment. Unintentional nonadherence is a passive process whereby patients fail to adhere to treatments because of circumstances beyond their control.⁷ Individual adherence to the different drugs a patient takes can therefore vary considerably,^{10,11} with various consequences depending on the drug or disease of interest.¹²

Not all drugs patients take have the same impact on their health outcomes: some are intended to prevent complications, others to reduce symptoms. Physicians and patients may differentially balance the need for each drug, which can result in a discordance in their priorities.^{13,14}

Conflicts of interest: authors report none.

CORRESPONDING AUTHOR

Viet-Thi Tran, MD, PhD
Hôpital Hôtel Dieu, Centre
d'Épidémiologie Clinique
1 place du Parvis Notre-Dame
Paris 75181, France
thi.tran-viet@hd.aphp.fr

In this study, we aimed to investigate whether patients adhere to drugs considered important by their physicians. For patients on long-term drug treatment, we compared drug adherence as reported by patients with drug importance as assessed by their usual primary care physician.

METHODS

Setting and Participants

We recruited consecutive patients from 6 general practices and 6 care units of university hospitals in France. Patients were aged 18 years or older and were receiving at least 1 long-term drug treatment, defined as initiation of a drug that was to be taken for at least 30 days and that was not prescribed solely for as-needed use or for an acute condition. We excluded patients with cognitive impairment or a language barrier, and those receiving medication from a nurse or a home care provider. All patients provided written consent to participate in the study. The study protocol was approved by the institutional review board of University Paris Descartes (IRB 0001072).

Data Collection

For each patient, 2 investigators (C.C. and S.S.) identified drugs prescribed for long-term use by reviewing medical records and by asking patients if they used additional over-the-counter medications. The 2 investigators independently assigned each drug to a therapeutic class by using a system adapted from pharmacy claims.¹⁵

Patient Assessments

Patients were asked to assess 3 aspects of each drug taken. First, adherence to the drug was assessed by use of a validated self-report adherence instrument that we developed in a previous study.¹⁶ This 5-item tool illustrates items by practical examples and pictographs to assess drug adherence and provide information about behaviors during drug intake. The results generate adherence levels ranging from 1 (high drug adherence) to 6 (drug discontinuation). Each level corresponds to given medicine-taking behaviors. For example, level 4 (poor adherence) corresponds to "drug holidays for 2-3 days" and/or "missing doses $\geq 1/\text{week}$."

Second, patient-perceived importance of the given drug was assessed by using the first item of the Adherence Estimator,¹⁷ an instrument that predicts nonadherence associated with beliefs about medicine. The first item, "I am convinced of the importance of my prescription medication," assesses the perceived need for medication on a 6-step scale ranging from "agree completely" to "disagree completely."

Third, patients were asked an open-ended question about the reason for drug nonadherence. Specifically, we asked, "If you happen to skip doses, why? (eg, omission, drug side effect, too much medication to take)." We evaluated the clarity of the question during cognitive testing in a previous study¹⁶ by a double interview method. Discrepancies between what was intended and what was understood by patients were noted to adapt the wording.

Physician Assessments

For each recruited patient, we contacted his or her primary care physician by mail, with a reminder after 1 month. For each drug taken, we asked physicians to assess 2 aspects. First, we asked them to assess the patient's adherence to the drug by making their best estimate of adherence on an 11-step rating scale ranging from 0 (very poor) to 10 (excellent). This scale was inspired by the instrument of Lu et al¹⁸ and by a question used in a study conducted among physicians.¹⁹ Our version for evaluation by physicians showed acceptable content validity during cognitive testing in a previous study.¹⁶

Second, we asked physicians to rate the importance of the drug by giving their best estimate of the drug's importance for patient health by using an 11-step rating scale ranging from 0 (not important) to 10 (very important). This scale was not validated. We used a question similar to the one for drug adherence to reduce the questionnaire burden for physicians.

Analysis

Data are reported as numbers (percentages) for categorical variables and means (SDs) or medians (interquartile range [IQR]) for quantitative variables. We analyzed outpatients and inpatients separately to determine any substantial differences between the 2 groups. Complete Case Analysis was performed to manage missing data. Statistical analyses were performed in part with R version 3.2.2 (<http://www.r-project.org>; R Foundation).

Given that we compared ratings using 2 different ordinal scales, we calculated Spearman correlation coefficients (r) for comparison of physician and patient assessments of drug importance and of drug adherence. We considered correlation to be moderate when r fell in the range of 0.5 to 0.7 and low when r fell in the range of 0.3 to 0.5.^{20,21} The 95% confidence intervals (CIs) were determined by a bootstrap method to account for the clustered structure of our data (several drugs taken by a same patient, and possibly several patients evaluated by the same physician). Statistical tests were 2-sided, and we considered $P < .05$ to be statistically significant.

We calculated the Spearman correlation coefficients (r) as described above for correlation analysis of the drug importance assessed by physicians and drug adherence reported by patients. To put this analysis into a more clinical perspective, we dichotomized the 2 variables by using the median of the scales: physicians' rating of the importance of drugs was dichotomized into categories of less important (rating ≤ 5) and important (rating ≥ 6), and patient-reported adherence was dichotomized into categories of good (rating of ≤ 3 , corresponding to adherence better than 2 omissions per month) or poor (rating of ≥ 4 , corresponding to drug holidays or more than 1 drug omission per week). We thereby defined 3 situations: (1) patients reported good adherence to drugs rated important by physicians (a situation that health care professionals try to achieve), (2) patients reported poor adherence to drugs rated important by physicians (potential problematic nonadherence), and (3) physicians rated drugs as less important whatever the patient's adherence (potential overtreatment).

Reasons for Nonadherence

Two investigators (S.S., C.C.) independently classified qualitative answers to the open-ended question about reasons for nonadherence as intentional or unintentional by using a framework developed by Gadkari and McHorney.⁷ Unintentional reasons were forgetting to take medication, running out of medication, and careless at times about taking medications; all other reasons were classified as intentional. We focused on studying reasons for nonadherence among patients who reported poor adherence to drugs that were rated important by physicians (potential problematic nonadherence).

RESULTS

Participants

From May to August 2014, we obtained patients' assessments of drug adherence and their primary care physicians' assessments of drug importance for 498 drugs taken by 128 patients. The physician response rate was 33.5%. The patients had a median age of 59.8 years (IQR, 42.5-72.4 years); 71.1% were women and 70.3% were outpatients (Table 1). The physicians had a median age of 57.4 years (IQR, 49.8-62.4 years); 41.0% were men and 94.9% were general practitioners (Supplemental Appendix, Table 1, <http://www.annfam.org/content/14/5/415/suppl/DC1>). Findings for outpatients and inpatients separately were largely the same, so we present the results for the entire cohort; results for each sample individually are given in the Supplemental Appendix, Table 2, <http://www.annfam.org/content/14/5/415/suppl/DC1>.

Table 1. Patient Characteristics (N = 128)

Characteristic	Value
Age, median (IQR), y	59.8 (42.5-72.4)
Sex, male, No. (%)	37 (28.9)
Marital status	
Married or in civil union, No. (%)	49 (37.8)
Live-in partner, No. (%)	9 (7.1)
Single, No. (%)	35 (27.6)
Separated, No. (%)	20 (15.7)
Widowed, No. (%)	15 (11.8)
Highest education level	
Primary school, No. (%)	31 (25.2)
Secondary school, No. (%)	48 (39.0)
College, No. (%)	45 (35.8)
Place of recruitment	
Inpatient setting, No. (%)	38 (29.7)
Outpatient setting, No. (%)	90 (70.3)
Medications per patient, median (IQR), No.	3.0 (2.0-6.0)

IQR = interquartile range.

Correlation of Patient and Physician Assessments of Drug Importance and Drug Adherence

We obtained both patient and physician assessments of drug importance for 487 drugs. Results are detailed in Table 2 and plotted in the Supplemental Appendix, Figure 1, <http://www.annfam.org/content/14/5/415/suppl/DC1>. The correlation between patient and physician assessments of drug importance was weak ($r = 0.07$; 95% CI, 0.00-0.13).

We obtained both patient and physician assessments of drug adherence for 488 drugs. The correlation between these assessments was likewise weak ($r = -0.25$; 95% CI, -0.37 to -0.11). Results are detailed in the Supplemental Appendix, Figure 2, <http://www.annfam.org/content/14/5/415/suppl/DC1>.

Correlation Between Patient-Reported Drug Adherence and Physician-Assessed Drug Importance

We evaluated patient-reported drug adherence and physician-assessed drug importance for 498 drugs. Results are detailed in Table 3 and plotted in the Supplemental Appendix, Figure 3, <http://www.annfam.org/content/14/5/415/suppl/DC1>. The 2 assessments were not correlated ($r = -0.04$; 95% CI, -0.14 to 0.06). For 339 drugs (68.1%), patients reported good adherence to drugs evaluated as important by their physicians. But for 94 drugs (18.9%), patients reported poor adherence even though their physicians evaluated them as important (a situation of potential problematic nonadherence). This poor adherence concerned mainly heart drugs, namely, antihypertensive medications, platelet aggre-

Table 2. Importance of 487 Drugs According to Patients and Physicians

Physician Rating of Importance ^a	Patient Rating of Importance ^b					
	6 (352 Drugs)	5 (76 Drugs)	4 (36 Drugs)	3 (16 Drugs)	2 (1 Drug)	1 (6 Drugs)
0 (10 drugs)	8 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
1 (3 drugs)	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
2 (3 drugs)	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
3 (11 drugs)	7 (1.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
4 (11 drugs)	11 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
5 (29 drugs)	15 (3.1)	8 (1.6)	4 (0.8)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
6 (48 drugs)	35 (7.2)	9 (1.8)	4 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
7 (47 drugs)	29 (6.0)	8 (1.6)	5 (1.0)	4 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.2)
8 (98 drugs)	66 (13.6)	19 (3.9)	10 (2.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.4)
9 (59 drugs)	48 (9.9)	5 (1.0)	3 (0.6)	2 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
10 (168 drugs)	129 (26.5)	24 (4.9)	8 (1.6)	6 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.0)

Note: Values are number (%) of drugs, with a denominator of 487.

^a Physician scale: 0 = not important; 10 = very important.

^b Patient scale: 1 = not important, 6 = very important.

gation inhibitors, and other cardiac agents (17 drugs, 18.1%); oral blood glucose-lowering drugs and insulin (13 drugs, 13.8%); and drugs for airway diseases (12 drugs, 12.8%). For 65 drugs (13.0%), physicians rated drugs as less important whatever the patient's adherence (a situation of potential overtreatment). These agents were mainly drugs for psychiatric diseases, that is, antidepressants and anxiolytics (8 drugs, 12.3%); drugs for treating bone diseases such as osteoporosis (7 drugs, 10.8%); and drugs for treating symptoms such as functional gastrointestinal disorders or phlebotonic agents for venous insufficiency (6 drugs, 9.2%).

Reasons for Nonadherence

Patients gave reasons for nonadherence for 115 drugs. For 73 of these drugs (63.5%), the reasons were classified as unintentional, meaning the patient forgot to take the drug, ran out of medication, or was careless at times about taking it; for 37 (32.2%), the reasons were classified as intentional, meaning the patient voluntarily decided not to take the drug; and for 5 (4.3%), both. Reasons are detailed in the Supplemental Appendix, Table 3, <http://www.annfam.org/content/14/5/415/suppl/DC1>.

Among the 94 drugs that physicians evaluated as important but to which patients did not correctly adhere, we collected reasons for nonadherence for 54 (57.4%). For about one-half of these drugs (26, or 48.1%), patients did not take them for intentional reasons.

DISCUSSION

We evaluated self-reported drug adherence by patients and drug importance as assessed by their physician

for 498 drugs. A total of 94 drugs (18.9%) that physicians considered important were not correctly taken by patients, which may lead to potential harmful consequences. Patients did not take about one-half of these drugs for intentional reasons, which confirm results from other studies.^{3,22} This discordance between patient adherence and physicians' assessment of drug importance may be due to a lack of patient-centered communication; therefore, it may be possible to reduce it by encouraging discussion between patients and physicians about medications, especially for patients having the poorest understanding of their medications²³ and fewer beliefs in the need for medications.²⁴ Indeed, when patients intentionally do not adhere to a treatment regimen, they may view their behavior as rational, whereas the physician considers it an irrational decision.⁶ For example, patients may focus on medications for relief of immediate symptoms, whereas physicians may tend to focus on medications to prevent currently asymptomatic chronic conditions.

Physicians rated 65 drugs (13.0%) as less important for patient health, although these drugs were prescribed. This situation raises questions about overtreatment and drug appropriateness. The benefit-to-harm ratio of drugs combined with patient goals may help determine treatment priorities²⁵ to avoid excessive polypharmacy and reduce the burden of treatment.²⁶

Clinical Implications

This study raises the need to reconcile patient and physician perceptions on drug therapy. A first way to reconcile viewpoints could be to encourage better patient-physician collaboration in drug treatment. In the current context of managing multimorbidity

Table 3. Patient-Reported Adherence to 498 Drugs and Drug Importance According to Their Physician

Physician Rating of Importance ^a	Patient-Reported Adherence					
	High (265 Drugs)	Good (46 Drugs)	Moderate (77 Drugs)	Poor (50 Drugs)	Very Poor (39 Drugs)	Discontinuation (21 Drugs)
0 (9 drugs)	6 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)
1 (3 drugs)	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
2 (3 drugs)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
3 (10 drugs)	3 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	4 (0.8)
4 (12 drugs)	7 (1.4)	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.2)	2 (0.4)	0 (0.0)
5 (28 drugs)	19 (3.8)	1 (0.2)	4 (0.8)	3 (0.6)	1 (0.2)	0 (0.0)
6 (49 drugs)	22 (4.4)	7 (1.4)	10 (2.0)	5 (1.0)	3 (0.6)	2 (0.4)
7 (48 drugs)	29 (5.8)	3 (0.6)	3 (0.6)	4 (0.8)	6 (1.2)	3 (0.6)
8 (98 drug)	48 (9.6)	11 (2.2)	15 (3.0)	13 (2.6)	7 (1.4)	4 (0.8)
9 (63 drug)	33 (6.6)	7 (1.4)	7 (1.4)	10 (2.0)	4 (0.8)	2 (0.4)
10 (175 drugs)	95 (19.1)	16 (3.2)	33 (6.6)	12 (2.4)	14 (2.8)	5 (1.0)

Note: Values are number (%) of drugs, with a denominator of 498.

^a Scale: 0 = not important; 10 = very important.

in primary care,^{27,28} patient-centered care with shared decision making seems to be a key to managing patient complexity^{25,28,29} and to achieving minimally disruptive medicine.³⁰ Physicians have to reach an optimal patient-physician relationship, which requires good communication and may result in better health outcomes,³¹ especially for medication adherence.³² Studies suggest that the primary goal of collaboration is to reduce asymmetry in information to accomplish mutual decision making. Physicians can indeed be considered the experts in medicine and patients the experts in their own lives.³³ Assessing drug adherence in primary care settings in a nonthreatening way³ and recognizing the challenges of taking medications regularly³⁴ may help facilitate patient-physician discussion about medications^{35,36} and about patient knowledge and beliefs.³³

Another way to bridge the gap between patients and physicians could be to encourage collaboration between all health professionals involved in ambulatory care.³⁷ Pharmacist counseling has been shown to be effective to improve patient adherence and health outcomes.³⁸ The role of pharmacists ranges from dispensing medication to counseling patients. Using their drug expertise, they may also be useful to physicians by ensuring that drugs do not interact in a harmful way, by monitoring adverse effects, or by advising physicians on drug decisions. Nurses or physician assistants could also be an important part of this patient care team by answering patient questions and emphasizing the importance of the prescribed treatment at each step of the care process.³⁹

Our study showed that some drugs correctly taken by patients were not considered to be important by physicians. This phenomenon may lead to polypharmacy and a higher burden of treatment.²⁶ Nonadher-

ence may be a suitable trigger for deprescribing⁴⁰ by reducing the number of unnecessary or inappropriate medications, and reinforcing adherence to other drugs.

Our findings highlight the importance of regularly assessing adherence, medication by medication, for patients who are on drugs long term. If patients show poor adherence, physicians should reconsider the risk-benefit balance of the drugs. Some drugs have low value and may be responsible for harmful interactions or adverse effects. In certain cases, an unfavorable risk-benefit balance of the drug combined with patient nonadherence may lead physicians to consider deprescription.

Limitations

Our study has several limitations. First, the patients were not wholly representative of those on long-term drug therapy, as they were recruited in a small number of centers. Recruitment of consecutive patients should have limited selection bias, however. In addition, our inclusion criteria allowed us to study various conditions and treatments. Second, the physician response rate was low (33.5%) despite reminders. Third, we studied only 128 patients. Fourth, estimates of drug adherence and importance according to patients and physicians were obtained with different scales: a validated instrument providing an accurate measurement of patient medicine-taking behaviors and a shorter rating scale for physicians to ensure feasibility. To assess drug importance according to physicians, we used the same wording and scale as for the assessment of patient drug adherence to ensure acceptability by physicians. The metric properties of the 2 measurements for physicians have not been evaluated. The differences we observed might thus have been due to the

questionnaires we chose; however, despite our use of nonvalidated scales, our results are consistent with previous studies documenting that physicians are inaccurate estimators of adherence and have "no better than chance" judgment of which patients are adherent and which are not.^{19,41} Finally, we were not able to study drug appropriateness, for example, by using START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment) and STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) criteria,^{27,42} because our aim was not to critique drug prescriptions, but rather to compare different subjective opinions and patient behaviors to describe the patient-physician relationship.

Future Research

More studies are needed to confirm our findings. Future studies could compare measurements from our instrument against other measurements such as those from electronic monitoring devices. Moreover, our results highlight the complexity of medication nonadherence and the importance of dialogue between physicians and patients. The first step in solving nonadherence to medication could be to develop interventions to improve the prescribing process by using shared decision-making techniques so that prescribers consider patient expectations and beliefs when prescribing drugs. Future research could also study the impact of deprescription of drugs considered secondary by physicians and actually not taken by patients, in terms of both economics and avoidable adverse effects.

To read or post commentaries in response to this article, see it online at <http://www.annfammed.org/content/14/5/415>.

Key words: medication adherence; drug therapy; physician-patient relation; drug prescription; practice-based research; primary care

Submitted December 22, 2015; submitted, revised, April 14, 2016; accepted April 27, 2016.

Funding support: Our team is supported by an academic grant from the program "Equipe espoir de la Recherche," Fondation pour la Recherche Médicale, Paris, France (grant DEQ20101221475).

Disclaimer: The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Acknowledgments: We thank Laura Smales for reviewing the manuscript before submission.

Supplementary materials: Available at <http://www.AnnFamMed.org/content/14/5/415/suppl/DC1>.

References

- Ho PM, Rumsfeld JS, Masoudi FA, et al. Effect of medication non-adherence on hospitalization and mortality among patients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 2006;166(17):1836-1841.
- Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR, et al. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ*. 2006;333(7557):15.
- Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*. 2005;353(5):487-497.
- Lehane E, McCarthy G. Intentional and unintentional medication non-adherence: a comprehensive framework for clinical research and practice? A discussion paper. *Int J Nurs Stud*. 2007;44(8):1468-1477.
- Vrijens B, Vincze G, Kristanto P, Urquhart J, Burnier M. Adherence to prescribed antihypertensive drug treatments: longitudinal study of electronically compiled dosing histories. *BMJ*. 2008;336(7653):1114-1117.
- Donovan JL, Blake DR. Patient non-compliance: deviance or reasoned decision-making? *Soc Sci Med*. 1992;34(5):507-513.
- Gadkari AS, McHorney CA. Unintentional non-adherence to chronic prescription medications: how unintentional is it really? *BMC Health Serv Res*. 2012;12:98.
- McHorney CA, Gadkari AS. Individual patients hold different beliefs to prescription medications to which they persist vs nonpersist and persist vs nonfulfill. *Patient Prefer Adherence*. 2010;4:187-195.
- Lau DT, Briesacher BA, Mercaldo ND, et al. Older patients' perceptions of medication importance and worth: an exploratory pilot study. *Drugs Aging*. 2008;25(12):1061-1075.
- Viana M, Laszczynska O, Mendes S, et al. Medication adherence to specific drug classes in chronic heart failure. *J Manag Care Spec Pharm*. 2014;20(10):1018-1026.
- Gardner EM, Sharma S, Peng G, et al. Differential adherence to combination antiretroviral therapy is associated with virological failure with resistance. *AIDS*. 2008;22(1):75-82.
- Osterberg LG, Urquhart J, Blaschke TF. Understanding forgiveness: minding and mining the gaps between pharmacokinetics and therapeutics. *Clin Pharmacol Ther*. 2010;88(4):457-459.
- Chin MH, Drum ML, Jin L, Shook ME, Huang ES, Meltzer DO. Variation in treatment preferences and care goals among older patients with diabetes and their physicians. *Med Care*. 2008;46(3):275-286.
- Devereaux PJ, Anderson DR, Gardner MJ, et al. Differences between perspectives of physicians and patients on anticoagulation in patients with atrial fibrillation: observational study. *BMJ*. 2001;323(7323):1218-1222.
- Huber CA, Szucs TD, Rapold R, Reich O. Identifying patients with chronic conditions using pharmacy data in Switzerland: an updated mapping approach to the classification of medications. *BMC Public Health*. 2013;13(1):1030.
- Sidorkiewicz S, Tran V, Cousyn C, Perrodeau E, Ravaud E. Development and validation of an instrument to assess treatment adherence for each individual drug taken by a patient. *BMJ Open*. 2016;6(5):e010510.
- McHorney CA. The Adherence Estimator: a brief, proximal screener for patient propensity to adhere to prescription medications for chronic disease. *Curr Med Res Opin*. 2009;25(1):215-238.
- Lu M, Safren SA, Skolnik PR, et al. Optimal recall period and response task for self-reported HIV medication adherence. *AIDS Behav*. 2008;12(1):86-94.
- Zeller A, Taegtmeyer A, Martina B, Battagay E, Tschudi P. Physicians' ability to predict patients' adherence to antihypertensive medication in primary care. *Hypertens Res*. 2008;31(9):1765-1771.
- Juniper EF, Guyatt GH, Jaeschke R. How to develop and validate a new quality of life instrument. In: Spilker B, ed. *Quality of Life and Pharmacoeconomics in Clinical Trials*. 2nd ed. New York, NY: Raven Press Ltd; 1996:49-56.
- Mukaka MM. Statistics corner: a guide to appropriate use of correlation coefficient in medical research. *Malawi Med J*. 2012;24(3):69-71.
- Barber N, Parsons J, Clifford S, Darracott R, Horne R. Patients' problems with new medication for chronic conditions. *Qual Saf Health Care*. 2004;13(3):172-175.
- Barat I, Andreassen F, Damsgaard EM. Drug therapy in the elderly: what doctors believe and patients actually do. *Br J Clin Pharmacol*. 2001;51(6):615-622.

24. Horne R, Weinman J. Patients' beliefs about prescribed medicines and their role in adherence to treatment in chronic physical illness. *J Psychosom Res.* 1999;47(6):555-567.
25. Mulley AG, Trimble C, Elwyn G. Stop the silent misdiagnosis: patients' preferences matter. *BMJ.* 2012;345:e6572.
26. Tran VT, Montori VM, Eton DT, Baruch D, Falissard B, Ravaud P. Development and description of measurement properties of an instrument to assess treatment burden among patients with multiple chronic conditions. *BMC Med.* 2012;10:68.
27. Wallace E, Salisbury C, Guthrie B, Lewis C, Fahey T, Smith SM. Managing patients with multimorbidity in primary care. *BMJ.* 2015;350:h176.
28. Muth C, van den Akker M, Blom JW, et al. The Ariadne principles: how to handle multimorbidity in primary care consultations. *BMC Med.* 2014;12:223.
29. National Collaborating Centre for Primary Care. *Medicines Adherence: Involving Patients in Decisions About Prescribed Medicines and Supporting Adherence.* London, UK: NICE, 2009.
30. May C, Montori VM, Mair FS. We need minimally disruptive medicine. *BMJ.* 2009;339:b2803.
31. Starfield B, Wray C, Hess K, Gross R, Birk PS, D'Lugoff BC. The influence of patient-practitioner agreement on outcome of care. *Am J Public Health.* 1981;71(2):127-131.
32. Christensen AJ, Howren MB, Hillis SL, et al. Patient and physician beliefs about control over health: association of symmetrical beliefs with medication regimen adherence. *J Gen Intern Med.* 2010;25(5):397-402.
33. Arbuthnott A, Sharpe D. The effect of physician-patient collaboration on patient adherence in non-psychiatric medicine. *Patient Educ Couns.* 2009;77(1):60-67.
34. Lehmann A, Aslani P, Ahmed R, et al. Assessing medication adherence: options to consider. *Int J Clin Pharm.* 2014;36(1):55-69.
35. Koschack J, Marx G, Schnakenberg J, Kochen MM, Himmel W. Comparison of two self-rating instruments for medication adherence assessment in hypertension revealed insufficient psychometric properties. *J Clin Epidemiol.* 2010;63(3):299-306.
36. Ose D, Mahler C, Vogel I, Ludt S, Szecsenyi J, Freund T. Let's talk about medication: concordance in rating medication adherence among multimorbid patients and their general practitioners. *Patient Prefer Adherence.* 2012;6:839-845.
37. Smith WE. Role of a pharmacist in improving rational drug therapy as part of the patient care team. *Ann Pharmacother.* 2007;41(2):330-335.
38. Mino-León D, Reyes-Morales H, Flores-Hernández S. Effectiveness of involving pharmacists in the process of ambulatory health care to improve drug treatment adherence and disease control. *J Eval Clin Pract.* 2015;21(1):7-12.
39. Safran DG. Defining the future of primary care: what can we learn from patients? *Ann Intern Med.* 2003;138(3):248-255.
40. Reeve E, Wiese MD. Benefits of deprescribing on patients' adherence to medications. *Int J Clin Pharm.* 2014;36(1):26-29.
41. Phillips LA, Leventhal EA, Leventhal H. Factors associated with the accuracy of physicians' predictions of patient adherence. *Patient Educ Couns.* 2011;85(3):461-467.
42. Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Kennedy J, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2008;46(2):72-83.

4.2.6 Appendices de l'article

Supplemental Appendix, Table 1. Demographic and clinical characteristics of physicians (n=59)

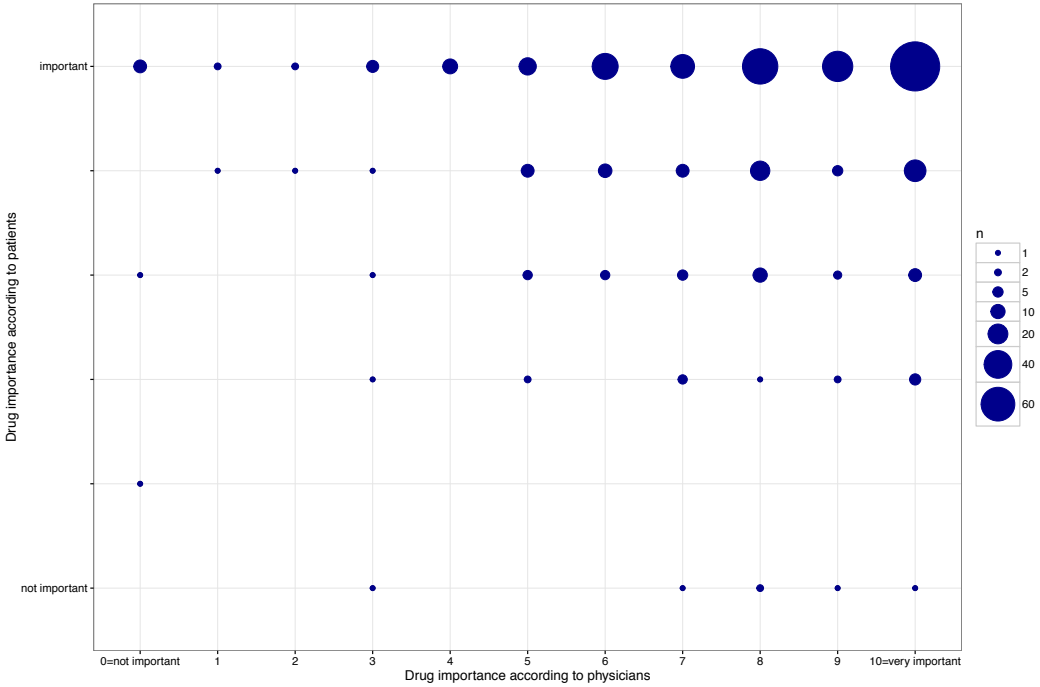
Age – median (IQR)	57.4 (49.8-62.4)
Sex – no (%)	
Male	25 (41.0)
Year of starting practice – no (%)	
Before 1985	25 (41.1)
1986 to 1999	23 (37.7)
After 2000	11 (18.0)
Medical specialty– no (%)	
General practitioner	56 (94.9)
Duration of consultation– no (%)	
< 10 min	3 (94.9)
10-20 min	32 (54.2)
>20 min	24 (40.7)

Supplemental Appendix, Table 2. Results of the separate analysis of the two samples (inpatients and outpatients)

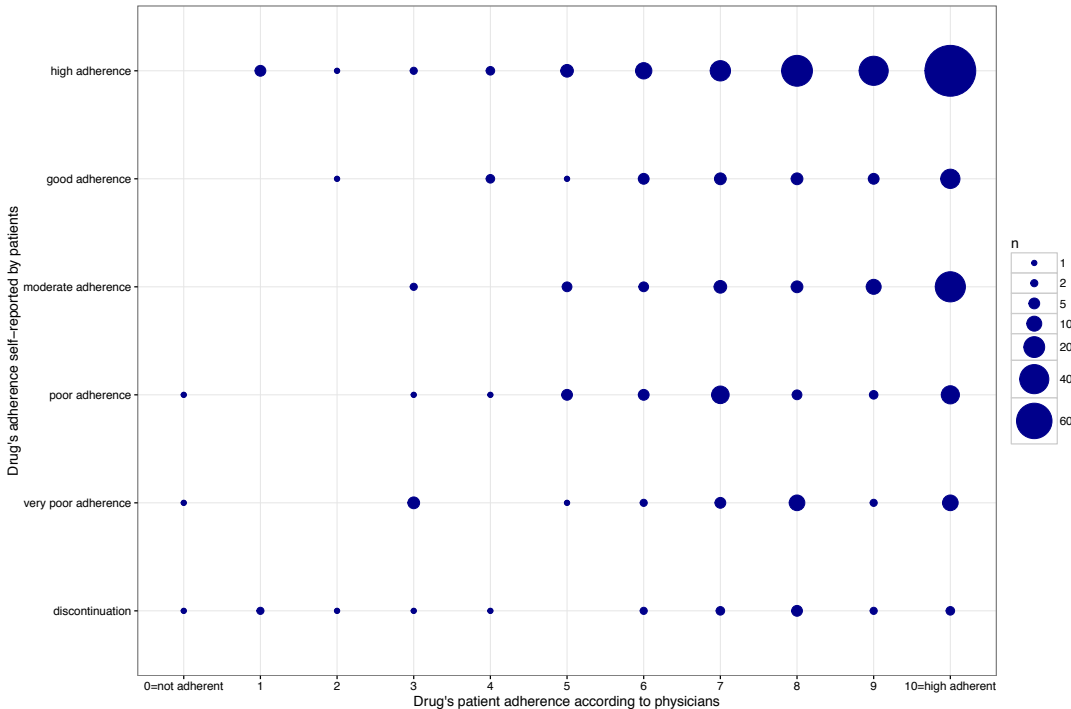
	All patients n=128 (100%) (results in the manuscript)	Outpatients n=90 (70.3%)	Inpatients n=38 (29.7%)
Correlation of patient and physician assessments of drug adherence	$r_s=0.25$ ($p<0.05$)	$r_s=0.29$ ($p<0.05$)	$r_s=0.19$ (NS)
Correlation of patient and physician assessments of drug importance	$r_s=0.07$ (NS)	$r_s=0.08$ (NS)	$r_s=0.08$ ($p<0.05$)
Correlation of drug importance rated by primary care providers and drug adherence self-reported by patients	$r_s= -0.04$ (NS)	$r_s= -0.04$ (NS)	$r_s= -0.03$ (NS)

NS: non significant

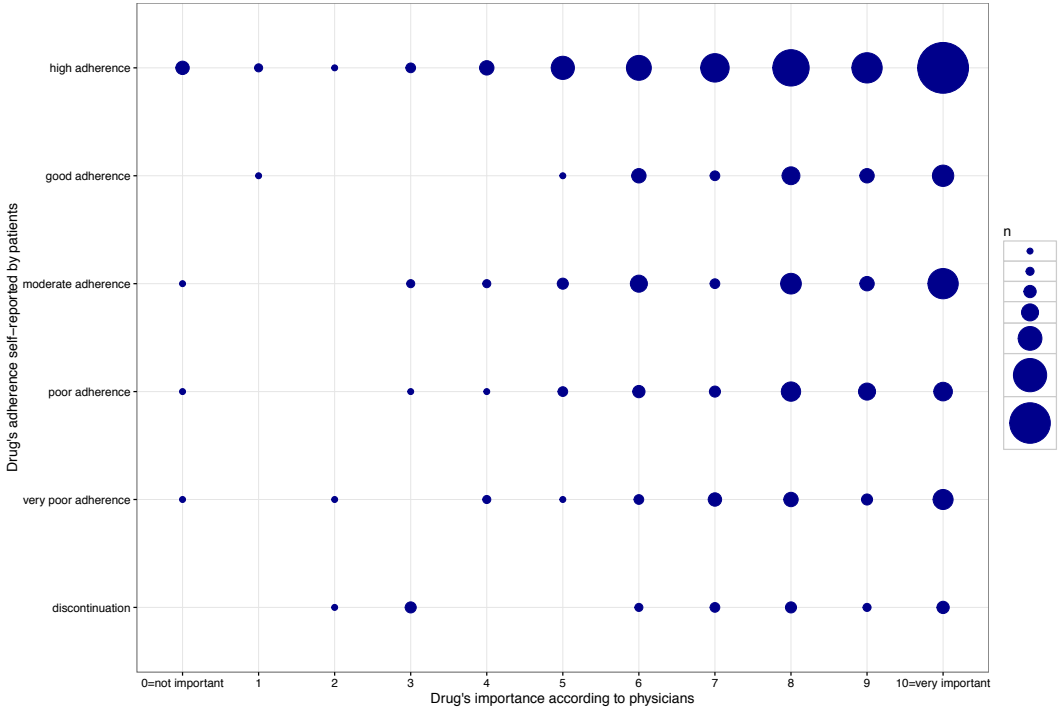
Supplemental Appendix, Figure 1. Drug importance according to patients and physicians (n=487 drugs)



Supplemental Appendix, Figure 2. Drug adherence according to patients and physicians (n=488 drugs)



Supplemental Appendix, Figure 3. Drug self-reported adherence by patients and drug importance according to their physician (n=498 drugs)



Supplemental Appendix, Table 3. Reasons for medication non-adherence reported by patients

Category of reasons for non-adherence	Example of reasons reported by patients	No. of drugs concerned
Unintentional reasons		
Forgetting to take medications	<i>"Omissions"</i>	63
Careless about times for taking medication	<i>"Time lags because of various work schedules" "Jet lag (flight crew)"</i>	4
Running out of medication	<i>"Forgetting to renew my prescription" "Scheduling issues to renew my prescription"</i>	11
Intentional reasons		
Skipping medication because feeling better	<i>"Because I am getting better"</i>	5
Side effects	<i>"Leg cramps at night", "Altered sense of taste"</i>	17
Not wanting to take medication without explicit reason	<i>"I want to stop it"</i>	16
Not thinking it is helping	<i>"I have doubts about the efficiency of this medicine"</i>	3
Polymedication	<i>"Too many medications"</i>	1

5. Chapitre III.

Y a-t-il une non-observance « acceptable » ?

Le troisième objectif de cette thèse était de décrire, pour les médicaments les plus prescrits en France, l'estimation par les médecins du seuil à partir duquel le risque encouru par un patient non observant était inacceptable selon eux.

Dans ce chapitre, nous discuterons tout d'abord la question de la possibilité d'une observance « parfaite » et aborderons le concept du « fardeau du traitement ». Puis dans un second temps, nous présenterons notre troisième travail.

5.1 Observance « parfaite » et concept du fardeau du traitement

Comme nous l'avons vu en introduction, il semble difficile pour les médecins de viser une « observance parfaite », particulièrement chez les patients qui souffrent de plusieurs maladies chroniques.

Une enquête réalisée aux Etats-Unis en 2015 auprès de 1000 patients a mis en évidence qu'environ 30% des participants préféreraient avoir une espérance de vie moindre plutôt que de devoir prendre quotidiennement un médicament prescrit en prévention cardio-vasculaire (130). Cette enquête originale avait pour objectif d'évaluer « l'utilité » de la prise quotidienne d'un médicament préventif pour les patients. Pour s'affranchir de certains facteurs décrits dans la littérature comme pouvant être des freins à l'observance, les auteurs ont présenté aux

participants le cas théorique d'un médicament qui serait dénué d'effets secondaires et de coût nul (131) (ce dernier facteur étant un frein plus spécifique aux Etats-Unis).

Les réponses apportées par les patients reflétaient donc l'altération de la qualité de vie engendrée par la seule prise médicamenteuse au long cours et nous renvoient alors au concept de « fardeau du traitement » (113). Le fardeau du traitement pourrait être défini comme l'impact de la prise en charge médicale sur la qualité de vie du patient. Dès 1982, Bury et al. décrivaient comment la prise en charge d'une maladie chronique pouvait perturber la « biographie » des individus, modifiant profondément leur vie quotidienne. Ainsi, si l'observance « parfaite » reste un objectif théorique, les données épidémiologiques présentées en introduction suggèrent qu'elle ne semble pas toujours réaliste, ni même peut-être parfois souhaitable... Se pose alors la question pour les cliniciens de prioriser leurs interventions et d'évaluer le risque encouru par un patient partiellement observant en fonction du médicament concerné.

5.2 Estimation du seuil de non-observance à partir duquel le risque est inacceptable selon les médecins pour les médicaments les plus prescrits en France

5.2.1 Justification de la recherche et objectif

Dans notre troisième travail, nous avons décidé de centrer notre approche autour de la question du seuil de non-observance à partir duquel le risque encouru par le patient est inacceptable selon les médecins. Comme nous l'avons vu en introduction, l'estimation d'un tel seuil peut s'avérer complexe, car elle doit prendre en compte le médicament d'intérêt, la maladie traitée, la situation du patient et le niveau de non-observance (16). Nous proposons donc comme première

approche de décrire le point de vue des médecins. Les médecins sont en première ligne dans la prise en charge des patients souffrant de maladies chroniques et sont donc quotidiennement confrontés aux problématiques de non-observance. Nous faisons donc l'hypothèse qu'ils possèdent une approche globale et qu'il est intéressant de décrire leur point de vue pour les médicaments les plus prescrits en France.

5.2.2 Méthodes

Pour décrire l'estimation du seuil de non-observance à partir duquel le risque encouru par le patient est inacceptable selon les médecins, nous avons réalisé une étude en ligne en utilisant une approche collaborative inspirée du « crowd sourcing » (132). Les médecins étaient invités à estimer ce seuil pour deux comportements distincts (sautes de prise ponctuels et pauses de plusieurs jours) pour une série de vignettes cliniques dans lesquelles il leur était présenté un médicament dans une indication thérapeutique donnée.

Développement des vignettes cliniques

Dans un premier temps, nous avons sélectionné les médicaments les plus prescrits en France (en nombre de boîtes remboursées pendant le premier semestre de l'année 2015) en utilisant la base de données de remboursements de l'Assurance Maladie. Nous avons ensuite attribué à chaque médicament sélectionné son (ou ses) indication(s) thérapeutique(s) (par exemple « propranolol » dans « le traitement l'hypertension artérielle » ou « dans les troubles du rythme supra-ventriculaires »). Le processus de sélection est détaillé dans les **Figure 7A** et **Figure 7B**.

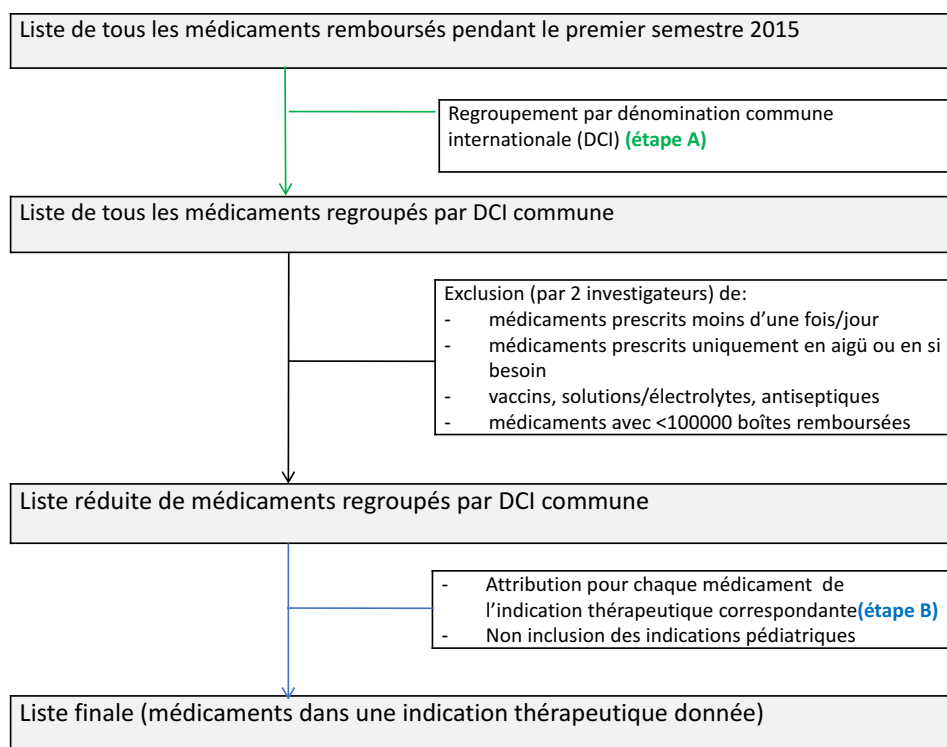


Figure 7A. Sélection des médicaments de l'étude

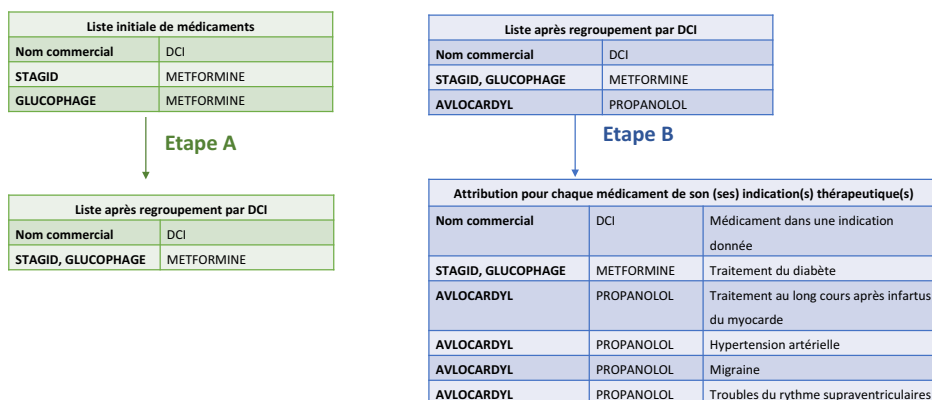


Figure 7B. Exemples (étapes A et B de la figure 7A)

Dans un second temps, nous avons créé une vignette clinique pour chaque médicament dans une indication thérapeutique donnée.

Chaque vignette comprenait deux questions : 1) « *Le patient vous apprend qu'il saute la prise de ce médicament de temps en temps. Selon vous, à partir de quand le risque encouru pour sa santé devient-il inacceptable ?* », et 2) « *Le patient vous apprend qu'il faut des pauses d'un ou*

plusieurs jours consécutifs sans prendre ce médicament. Selon vous, à partir de quand le risque encouru pour sa santé devient-il inacceptable ? ».

Sept modalités de réponses étaient proposées allant de « *un jour par mois* » à « *toujours acceptable quelle que soit la fréquence des sauts* » (pour la question au sujet des sauts de prise ponctuels), et de « *un jour* » à « *toujours acceptable quelle que soit la durée de la pause* » (pour la question sur les pauses), avec à chaque fois une modalité supplémentaire (« *autre* ») et la possibilité d'écrire une réponse en texte libre. Une phase pilote a permis de tester la formulation des vignettes préliminaires auprès de 4 médecins et de proposer une version finale.

Recueil des données et procédure

Nous avons inclus des médecins cliniciens (généralistes et spécialistes) approchés via les réseaux universitaires et hospitaliers (notamment via la Société de Formation Thérapeutique du Généraliste), les réseaux sociaux, et lors de deux congrès (Congrès de la Médecine Générale France, et Congrès National des Généralistes Enseignants). Les participants étaient encouragés à inviter leurs collègues à participer à leur tour (méthode de la « boule de neige » (133)).

Les médecins éligibles étaient invités à se connecter à une plateforme internet (<http://clinicalepidemio.fr/mapp/>). Chaque médecin avait ensuite la possibilité d'évaluer le nombre de vignettes cliniques de son choix (avec la possibilité de passer certaines vignettes si besoin). L'utilisation d'algorithmes informatiques nous a permis d'éviter le fait qu'un médecin puisse répondre deux fois à un médicament d'une même classe pharmacologique ; les médicaments étaient également proposés par ordre de priorité en fonction de la spécialité médicale du médecin.

Analyse statistique

Dans un premier temps, nous avons regroupé au sein d'une même classe tous les médicaments d'une même classe pharmacologique selon le 3^{ème} niveau de la classification ATC (134) et

prescrits dans une indication thérapeutique proche. Le regroupement par indications a été réalisé par deux investigateurs (SS et VT-T) avec un recours à des médecins spécialistes en cas d'incertitude et/ou de désaccord. Par exemple, « *paroxetine dans la dépression* » et « *fluoxétine dans la dépression* » ont été regroupés au sein du même groupe « *antidépresseurs dans la dépression* ». Par la suite, pour décrire ces regroupements, nous utiliserons le terme : « classes/indication ».

Dans un second temps, pour chaque « classe/indication », nous avons décrit le seuil à partir duquel le risque encouru était considéré inacceptable selon les médecins. Par soucis de concision, dans la suite de ce chapitre, nous utiliserons l'acronyme anglais « *TURN* » (« *Threshold for Unacceptable Risk of Non-Adherence* », acronyme utilisé dans l'article anglais correspondant) pour parler de ce seuil. Pour chaque « classe/indication », nous avons défini le « *TURN* » comme la modalité de réponse (en fréquence d'oublis ou durée de la pause) au-dessus de laquelle se situaient 75% des estimations des médecins. Ce seuil a été fixé arbitrairement, inspiré d'autres études ayant étudié des seuils d'acceptabilité (135), et des analyses de sensibilité (seuils à 50%, 60%, 80%, 90%) ont été prévues.

Dans un troisième temps, nous avons évalué le niveau d'accord entre les médecins en définissant pour chaque « classe/indication » 4 catégories : 1) niveau d'accord très élevé : une modalité de réponse recueillait $\geq 75\%$ des réponses ; 2) niveau d'accord élevé : deux modalités de réponse consécutives recueillaient $\geq 75\%$ des réponses ; 3) niveau d'accord modéré : deux modalités de réponses consécutives recueillaient $\geq 50\%$ des réponses ; 4) niveau d'accord faible : autres cas.

Enfin, pour illustrer nos résultats, nous avons estimé le nombre de boîtes remboursées en 2016 correspondant à chaque regroupement « classe/indication ».

Les analyses statistiques ont été réalisées en utilisant le logiciel R (v 3.2.2. <http://www.r-project.org>).

5.2.3 Résultats

Participants et médicaments évalués

Un total de 544 médecins a participé à l'étude entre septembre 2016 et août 2017. L'âge moyen des participants était de 39,8 ans (ET=12,5) et 198 (36,4%) étaient des hommes. La majorité des participants étaient médecins généralistes (433 participants (80,0%)) et exerçaient en milieu ambulatoire (373 (68,6%) participants)).

Le processus de sélection des médicaments a abouti à une liste de 528 médicaments dans une indication thérapeutique donnée, correspondant chacun à une des vignettes cliniques proposées aux médecins. Nous avons regroupé ces 528 médicaments en 124 « classes/indication ». Nous avons exclu de l'analyse 12 « classes/indication » qui ont recueilli moins de 10 réponses. Au total, nous avons donc analysé 112 « classes/indication » qui ont recueilli un nombre moyen de 48,9 (ET=31,9) réponses.

Seuil de non observance à partir duquel le risque encouru est inacceptable selon les médecins (« TURN »)

Le seuil de non observance à partir duquel le risque encouru était considéré inacceptable par les médecins était très variable en fonction du médicament concerné.

Concernant les oublis ponctuels, le seuil estimé (en fréquence d'oublis) allait de « une fois par mois » pour 22 (19,6%) « classes/indication », à « toujours acceptable » pour 10 (8,9%) « classes/indication ». Concernant les pauses, on retrouvait la même variabilité, avec un seuil estimé (en durée de la pause) à « 2-3 jours » pour 47 (42,0%) « classes/indication », et « toujours acceptable » pour 9 (8,0%) « classes/indication ».

Il est à noter qu'à nombre de sauts de prises égal, les médecins ont évalué le risque encouru par un patient oubliant plusieurs prises de suite (« pauses ») de façon plus sévère que le risque encouru par un patient sautant une prise de temps en temps (« oublis ponctuels »).

Les médicaments pour lesquels les estimations des médecins étaient les moins sévères concernaient principalement des médicaments dont l'indication thérapeutique était considérée symptomatique ou dont l'efficacité perçue était faible. Pour ces médicaments, les commentaires des médecins soulignaient l'importance de la décision du patient : « *c'est l'inconfort du patient qui doit décider de la prise* » (médicament anti-acnéique), et suggéraient même d'arrêter certains médicaments à la balance bénéfice-risque défavorable : « *Traitement que je n'initie jamais, et qui me semble peu efficace avec un profil d'effet indésirable trop important. Si mauvaise observance, je proposerai spontanément l'arrêt du traitement* » (médicament prescrit dans la démence). Les médicaments pour lesquels les estimations des médecins étaient plus sévères concernaient des médicaments dont les conséquences de la non-observance étaient jugées sévères ou pour lesquels les médecins connaissaient précisément la marge thérapeutique : « *la demi-vie de ce médicament est courte, le patient est donc à risque de crise d'épilepsie* » (médicament antiépileptique).

Niveau d'accord entre les médecins

Concernant les oublis ponctuels, seulement 16 (14.3%) « classes/indication » ont obtenu un niveau d'accord élevé ou très élevé. Concernant les pauses, seulement 17 (15.2%) « classes/indication » ont obtenu un niveau d'accord élevé ou très élevé. Le niveau d'accord était plus élevé pour les médicaments dont les estimations du TURN étaient les plus « extrêmes » : ainsi pour les 10 « classes/indications » avec un niveau d'accord très élevé pour les oublis ponctuels, le TURN était estimé soit à « une fois par mois » (2 « classes/indication »), soit estimé « toujours acceptable » (8 « classes/indication »).

Volume de prescription

Pour environ 11% (en volume de prescription sur 2016) des médicaments évalués, le seuil de non-observance estimé par les médecins (en fréquence d'oublis) était supérieur ou égal à « 3 jours par semaine ».

5.2.4 Discussion

Dans ce troisième travail, 544 médecins ont estimé le seuil de non-observance à partir duquel le risque encouru par les patients était considéré inacceptable, pour deux comportements de non-observance (oublis épisodiques et pauses de plusieurs jours sans prendre le médicament), et pour les médicaments les plus prescrits en France.

Notre étude a mis en évidence l'évaluation plus sévère des pauses comparées aux oublis épisodiques et une grande hétérogénéité des réponses en fonction des médicaments, suggérant que certains médicaments ont selon les médecins une « tolérance à l'oubli » plus grande (par exemple, médicaments à visée dermatologique ou médicaments contre la démence), et d'autres ont une « tolérance à l'oubli » plus faible (antirétroviraux, immunosuppresseurs contre le rejet de greffe, contraception hormonale).

Notre approche collaborative nous a permis de recueillir 5558 évaluations de médecins. Une originalité de notre étude a été de ne pas considérer l'observance comme un simple pourcentage de prise médicamenteuse (avec l'utilisation usuelle du seuil de 80% pour définir la « bonne observance » (14)) mais d'évaluer le « TURN » pour deux comportements distincts (oublis ponctuels et pauses) pour un grand nombre de médicaments.

Notre étude présente cependant des limites qu'il convient de discuter. Tout d'abord, les participants n'étaient pas représentatifs des médecins français. Par ailleurs, nous avons présenté nos résultats à un niveau agrégé (« classes/indications ») mais les caractéristiques des molécules peuvent varier au sein d'une même classe (par exemples, les anti-vitamines K n'ont pas tous la même demi-vie). Enfin, nos vignettes cliniques étaient théoriques : elles ne présentaient pas un contexte clinique précis et ne prenaient pas en compte la multimorbidité ni les autres médicaments prescrits au patient de façon concomitante. Malgré cette limite, pour certains médicaments, le niveau d'accord entre les médecins était élevé (par exemple pour les immunosuppresseurs contre le rejet de greffe). Pour d'autres médicaments en revanche, (par

exemple pour les anti hypertenseurs), un seuil précis est probablement plus dépendant du contexte clinique, de la sévérité ou du niveau d'équilibre de la maladie.

Enfin, il est à noter que les médecins ont considéré le risque encouru « toujours acceptable » pour près de 11% des médicaments évalués dans notre étude (en volume de prescription). Certains médecins ont même suggéré que la non-observance pourrait être l'occasion de rediscuter de l'indication de certains traitements et d'envisager leur déprescription. Ces résultats sont cohérents avec une enquête américaine récente rapportant que 20,6% des soins prodigués aux patients ne sont pas justifiés selon les médecins, dont 22% des prescriptions médicamenteuses (136).

En conclusion, si l'on considère que chercher à atteindre une observance parfaite pour tous les médicaments de tous les patients est un objectif peu réaliste, les cliniciens doivent donc quotidiennement prioriser leurs interventions, pour essayer de tendre vers une observance « optimale » (tenant compte des objectifs thérapeutiques et des ressources que le patient sera capable de mobiliser pour les atteindre) et non plus « parfaite ». Cependant, d'autres composantes que le risque encouru interviennent dans le processus de décision et il convient de les prendre en compte : notre étude est donc une première réponse à la question du seuil de non observance acceptable, mais d'autres études restent nécessaires pour répondre à la question plus complexe du niveau d'observance « suffisant ».

5.2.5 Article (version préliminaire)

Sidorkiewicz S, Tran VT, Ravaud P. Physicians' perspective on the threshold for unacceptable risk of non-adherence for the most prescribed drugs in France [en cours]

Physicians' perspective on the threshold for unacceptable risk of non-adherence for the most prescribed drugs in France

V 101117

Stéphanie SIDORKIEWICZ, PhD student and general practitioner^{1,2}
stephanie.sidorkiewicz@parisdescartes.fr

Viet-Thi TRAN, PhD and general practitioner,²
thi.tran-viet@htd.aphp.fr

Philippe RAVAUD, professor of epidemiology and director^{2,3,4}
philippe.ravaud@htd.aphp.fr

¹ Department of General Medicine, Paris Descartes University, Paris, France

² METHODS Team, Epidemiology and Statistics Sorbonne Paris Cité Research Centre, UMR 1153, INSERM, Paris, France

³ Cochrane France

⁴ Department of Epidemiology, Mailman School of Public Health, Columbia University, New York City, United States of America

Corresponding author :

Stéphanie SIDORKIEWICZ

Hôpital Hôtel-Dieu, Centre d'Épidémiologie Clinique

1, place du Parvis Notre-Dame, 75004 PARIS

Tel: [+33 1 42 34 89 87](tel:+33142348987), fax: [+33 1 42 34 87 90](tel:+33142348790), email : stephanie.sidorkiewicz@parisdescartes.fr

Word Count

Abstract: 302 words; article text: 2616 words

Number of tables, figures, appendices

1 table, 2 figures, 5 appendices

What is already known on this topic

Achieving good medication adherence is a major challenge for patients with chronic conditions.

The usual threshold to define “good adherence” is a patient taking >80% of all prescribed doses.

What this study adds

French physicians estimated the threshold for unacceptable risk of non-adherence for 528 medications in selected indications and we found a huge variation in their estimations according to the drug of interest.

Our results suggest that patients and physicians should engage in discussions about the differential consequences of non-adherence for the drugs prescribed to patients to achieve “optimal adherence” rather than unrealistic “perfect adherence”.

Abstract (302 words)

Objective: To assess the “Threshold for Unacceptable Risk of Non-adherence” (TURN), that we defined as the threshold at which the risk incurred by patients due to medication non-adherence is unacceptable according to physicians, for the most prescribed drugs in France.

Design: Online study using a crowdsourcing approach. Physicians were invited to connect on an internet platform and to assess the TURN for two distinct behaviors (missing doses and drug holidays) in a series of random clinical vignettes presenting a given medication in a given indication.

Setting and participants: French general physicians and specialists from September 2016 to August 2017

Main outcomes measures: We pooled under a “drugs-indication group” all drugs from same pharmacological class in a similar therapeutic indication. For each drugs-indication group, we described: 1) the TURN estimated by physicians, that we defined as the response category over which 75% of the physicians’ estimations were located; 2) the consistency across physicians’ estimations.

Results: We recruited 544 participants who evaluated the TURN for a sample of 528 medications in selected indications. We collected a total of 5558 evaluations, corresponding to a mean (SD) number of 48.9 (31.9) assessments for each of the 112 drugs-indication groups that we analyzed. There was an important variability of the estimated TURN across drugs-indication groups. For missing doses, the TURN ranged from “one missing dose per month” (e.g. “*drugs against graft rejection*”), to “always acceptable” (e.g. “*anti-dementia drugs*”). Consistency across physicians was better for drugs with extreme assessments, and physicians globally assessed sequential missing doses more severely than episodic missing doses.

Conclusions: According to physicians, the impact of medication non-adherence may depend on the drug of interest. Patient-physician communication about differential TURN according to the drug should be encouraged and may help to reduce patients’ burden of treatment by reaching “optimal adherence” rather than unrealistic “perfect adherence”.

Introduction

Medication adherence is defined as the extent to which a person's behavior coincides with medical advice (14). The association between medication non-adherence and clinical outcomes is well described in the literature (137). Adverse events caused by imperfect medication adherence may range from minor symptoms to suboptimal clinical benefit (29), poor control of the illness (11), emergence of treatment-resistance (138) or life-threatening event (81). The seriousness of these adverse events depends on the drug and the disease being treated and on the magnitude of poor adherence. For example, in transplantation field, even minor deviation of optimal adherence to immunosuppressive treatment can lead to severe consequences (25). For patients with chronic conditions, a large number of studies have found that only 50% to 60% of patients take their medications as prescribed (14, 16, 21) despite numerous interventions to improve medication-taking (98). This suggests that for patients taking multiples medications, perfect drug adherence (all doses taken at the correct time, during whole life) may be unrealistic (113). Therefore, physicians facing daily patients with various medication-taking behaviors have to assess how much non-adherence is "acceptable" to achieve desired therapeutic effects (86), without unnecessarily increasing patients' burden of treatment (16).

In this study, we proposed to define the concept of "Threshold for Unacceptable Risk of Non-adherence" (TURN) as the threshold at which the risk incurred by patients due to medication non-adherence behaviors is unacceptable. Assessing the TURN may have direct implications in clinical practice. Indeed, it may help physicians to prioritize their interventions and to assess at what point and preferentially for which medication they should strongly encourage the patient to change his/her medication-taking behavior.

A theoretical TURN may be difficult to accurately define because it must take into account the likelihood, clinical consequences and time course of treatment failure (109) according to the drug of interest and to the medicine-taking behaviors that patients may exhibit: episodic single

missing doses, drug holidays (sequentially multiple missed doses), schedule errors (variability in time of drug intake) or extra doses (38, 139). To the best of our knowledge, the effects of specific medicine-taking behaviors in any treatment context are not accurately known, except in very specific therapeutic fields (86).

An approach to determine this TURN could be to consider drugs' forgiveness (90), that is the difference between the medication's post dose duration of beneficial action and the prescribed dosing interval (38). However, forgiveness estimated by pharmacokinetic models only allows to evaluate the short-term risk of adverse events due to poor implementation of a given drug, but does not take into account the seriousness of the adverse event, nor the long-term consequences (e.g. poor control of the illness or development of treatment-resistance).

An alternative approach to explore this issue would be to ask physicians to directly estimate the TURN, considering that they have a front-line role in managing patients with chronic treatments. We hypothesized that their global approach and clinical experience will allow them to integrate the different aspects involved (the risk of an adverse event occurring, the seriousness of the potential adverse event, the time course of treatment failure (16), the disease being treated) in their estimation. Moreover, to date, direct estimates by physicians of such threshold have been limited.

Therefore, we designed a study to assess the TURN for the most prescribed medications in France according to physicians.

Methods

Our study used a crowdsourcing approach by inviting physicians on an internet platform to estimate the TURN for the most prescribed medications in France. Physicians determined the TURN for two distinct behaviors (missing doses and drug holidays) in a series of clinical vignettes presenting a given medication in a given indication.

Development of the clinical vignettes

First, we selected the most prescribed medications in France by using the number of pillboxes reimbursed by the National Insurance System during the first semester 2015 (Complete procedure of medication selection is described in *Supplementary Figure 1*). Second, we created vignettes presenting each previously selected medication in one of its recommended therapeutic indications. Finally, we created clinical vignettes asking physicians to estimate the TURN for each “medication/indication” using two questions inspired from studies describing consequences of medication adherence (11, 25, 27, 81, 137, 140-142), and methods of risk communication and assessment (121, 143-148). The two questions were: 1) “*The patient tells you that he/she skips a dose of this medication episodically. In your opinion, at what frequency the risk for his/her health is unacceptable?*” and 2) “*The patient tells you that he/she skips doses of this medication during one or several sequential day(s). In your opinion, at what duration the risk for his/her health is unacceptable?*”

Seven answers were proposed, ranging from « *once a month* » to « *always acceptable regardless frequency* » for the first question, and from « *one day* » to « *always acceptable regardless duration* » for the second question. Physicians were also allowed to write a free comment for each medication assessed.

A preliminary version of the clinical vignettes was pilot-tested with 4 physicians using double interview method. The final questions and answers are detailed in *Supplementary Appendix Table S1*.

Data collection

Participants

Participants were physicians (general physicians or specialists). We excluded specialists not seeing patients, pediatricians, medical students, residents, and pharmacists. Participants were approached through university or hospital networks (in particular the Society of Therapeutic Training for GPs), congresses (French National Congress of General Medicine and French National Congress of General Medicine Teachers), and social media. Physicians who participated in the study were encouraged to invite their colleagues with a snowball sampling method (149).

Participants have been informed about data analysis respecting confidentiality. The study website has been declared to the French Data Protection Authority (CNIL).

Crowdsourcing procedure

Eligible physicians were invited to connect on an internet platform (<http://clinicalepidemio.fr/mapp/>) where they provided basic demographic information (age and sex) and professional information (medical specialty, ambulatory or hospital practice setting). Then, they assessed as many clinical vignettes as they wanted (and were allowed to skip clinical vignettes for which they did not feel comfortable to assess the TURN). We prevented by using algorithms that physicians assessed only medications from the same pharmacological drug class and we made it so that they were provided first the medications of their specialty.

Statistical analysis

Data are presented with numbers and proportions for categorical variables, and with means and standard deviations for continuous variables. We used complete case analysis to manage missing data. All statistical analyses were performed with the use of R V.3.2.2 (<http://www.r-project.org>).

Drugs-indication groups

To present our results at an aggregate level, we grouped under a “drugs-indication group” all drugs from the same pharmacological class in a similar therapeutic indication. Grouping

pharmacological classes was performed according to the 3rd level of the ATC classification (134) and grouping therapeutic indications was performed by two physicians (SS and VT-T) with the help of specialists in case of uncertainty.

Estimation of the TURN by physicians

In this study, we defined the TURN as the response category over which 75% of the physicians' estimations were located for a given drugs-indication group. To assess how the variation of this cut-off impacted our results, we performed sensitivity analyses with other cut-offs (50%, 60%, 80% and 90%).

Consistency across physicians' estimations

For each drugs-indication group, we assessed the consistency across physicians' estimations and defined four categories: 1) very strong consistency: one response category collected $\geq 75\%$ of the physicians' answers; 2) strong consistency: two consecutive response categories collected $\geq 75\%$ of the physicians' answers; 3) moderate consistency: two consecutive response categories collected $\geq 50\%$ of the physicians' answers; and 4) poor consistency: all other cases.

Correlation between the TURN and prescription volume in France

To put our results in clinical and public health perspective, we assigned to each drugs-indication group the corresponding number of pillboxes reimbursed during the year 2016 (according to the French health insurance medication database).

Results

Participants

A total of 544 physicians participated in the study from September 2016 to August 2017. Their mean age was 39.8 years (SD=12.5) and 198 (36.4%) were male. The participants were mainly

general physicians (433 participants (80.0%)). A total of 373 (68.6%) physicians worked in ambulatory care and 113 (21.0%) worked in hospitals. Characteristics are detailed in *Table 1*.

Drugs-indication groups

We collected a total of 5558 physicians' assessments for the 528 clinical vignettes (that is, 528 medications in a given therapeutic indication) that we developed during the procedure of drugs selection. We pooled all these medications in 124 drugs-indication groups (*Supplementary Figure S1*). We excluded from analysis 12 drugs-indication groups for which we collected less than 10 answers. As a result, we analyzed a total of 112 drugs-indication groups. For each of these 112 groups, the mean (SD) number of physicians' assessments was 48.9 (SD=31.9). We also collected 825 physicians' free comments.

Estimation of the TURN by physicians

We found an important variability of the estimated TURN between the different drugs-indication groups.

For the frequency of missing doses, the estimated TURN ranged from “one day per month” for 22 (19.6%) drugs-indication groups, to “always acceptable” for 10 (8.9%) drugs-indication groups. The results are plotted in *Figure 1* and results using other cut-offs for definition of the TURN are presented in *Supplementary Table S2*

For the duration of drug holidays, we found the same variability. The estimated TURN was “2-3 days” for 47 (42.0%) drugs-indication groups, and “always acceptable” for 9 (8.0%) drugs-indication groups. The results are plotted in *Supplementary Figure S2* and results using other cut-offs for definition of the TURN are presented in *Supplementary Table S2*.

At equal number of missed doses, physicians globally assessed more severely sequential missed doses (drug holidays) than episodic missed doses (missing doses). For example, for the drugs-indication group “*insulins in diabetes*”, 51 (45.5%) physicians estimated the TURN for missing

doses below or equal to 3 days/month vs 69 (61.6%) physicians who estimated the TURN for drug holidays below or equal to 3 days.

The drugs with less severe estimated TURN (high frequency or long duration of missing doses) concerned mainly drugs with symptomatic therapeutic indication or poor perceived efficacy according to physicians. For these drugs, physicians stressed the importance of patient's decision: *“the patient's discomfort will guide medication-taking”* (anti-acne preparation); *“the patient is empowered to take his own decision about how to take this medication according to his symptoms”* (dutasteride in benign prostatic hypertrophy). Physicians even suggested to stop some drugs with poor perceived benefit-risk ratio: *“I never initiate this treatment which seems little efficient and with a bad safety profile, I suggest the patient to stop it”* (ariprazole in dementia).

The drugs with more severe estimated TURN (low frequency or a short duration of missing doses) concerned mainly drugs with harmful consequences of non-adherence or for which physicians showed accurate knowledges about drugs' pharmacokinetics: 1) *“a 12 hours-delay exposes the patient to an unwanted pregnancy”* (hormonal contraceptive), 2) *“the half-life of this drug is short and puts the patient at risk of seizure”* (antiepileptic).

Consistency across physicians' estimations

For the frequency of missing doses, the consistency was very strong or strong only for 16 (14.3%) drugs-indication groups. For the duration of drug holidays, it was very strong or strong only for 17 (15.2%) drugs-indication groups.

The consistency across physicians' answers was globally better for the drugs-indication groups more extremely assessed (*Figure 1*). For example, considering the 10 drugs-indications groups for which there was a very strong consensus, the TURN for missing doses was either “1 day/month” (2 groups) or “always acceptable” (8 groups).

Correlation between the TURN and the prescription volume in France

The results in which we took into account the prescription volume in France are plotted in *Figure 2* (missing doses) and *Supplementary Figure S3* (drug holidays). The estimated TURN was superior or equal to 3 days/week for about 11% (in proportion of reimbursed pillboxes) of the medications assessed in our study and was “one day/month” for about 21% of the medications.

Discussion

Principal findings

In this study, we crowd-sourced 5558 physicians’ estimations to explore the issue of the threshold at which the risk incurred by patients due to medication non-adherence behaviors is unacceptable.

Our study enlightened that the TURN was more severe for drug holidays as compared to occasional missing doses. In addition, we found an important heterogeneity among physicians’ estimations of the TURN between the drug classes, with “more forgiving” medications, such as anti-dementia drugs or dermatological drugs, compared to “less forgiving” medications such as drugs against graft rejection or antiretrovirals against HIV infection.

Strengths and limitations of the study

To the best of our knowledge, it is the first study conducted among physicians about the TURN at a nation-wide level. Use of crowdsourcing approach allowed us to simultaneously estimate the TURN for the most prescribed medications in France.

Our study has some limitations. First, the participants are not representative of all French physicians. Second, we presented our results at an aggregate level by pooling medications in drugs-indication groups and within some groups, the TURN may differ according to the molecule (for example, pharmacokinetic profiles of different vitamin K antagonists are not equivalent). Third, there may be a response bias inherent to any solicitation of doctors, that we tried to minimize by the use of random standardized vignettes. Fourth, our clinical vignettes

were theoretical and did not take into account the patient clinical context, the severity of the patients' conditions nor concomitant prescribed drugs. It may explain the important variability between physicians' answers for some drugs-indication groups (e.g. cardiovascular drugs or antihypertensives). However, for some drugs-indication groups, physicians agreed on a TURN with a good consistency across their answers (e.g. drugs against graft rejection).

Strengths and weaknesses in relation to other studies

In the literature, adherence is often described as a percentage of taken doses on the total number of prescribed doses. The usual threshold used to define "good adherence" is a patient taking >80% of all prescribed doses. But this threshold may differ for specific treatments, as for antiretroviral treatments or immunosuppressants (14, 84). In line with studies describing the different medication-taking behaviors (61) and possible different consequences between the drugs (38), we considered that medication adherence could not be simply summarized as a rate of drug intakes. Thus, our study explored the TURN for two distinct behaviors.

The findings plotted in the *figure 2* suggested that risk due to poor adherence was considered always acceptable by physicians for about 11% of the medications assessed in our study. Some physicians even suggested in their comments to consider non-adherence as a trigger for deprescribing some medications with poor benefit-risk ratio. These findings are consistent with a recent survey conducted in the United States in which 2106 physicians reported that 20.6% of overall medical care was unnecessary, including 22.0% of prescription medications (136).

Conclusions and implications

Physicians who are facing poor medication adherence behaviors could consider the TURN to decide whether they should intervene to change patients' behaviors. Taking the TURN into account may lead to a conceptual shift by changing the definition of "good adherence" and by modifying the care goals. The care goals for patients taking long-term treatments should no longer be necessarily to achieve "perfect adherence" but rather to seek "optimal adherence".

However, the TURN is only one of the components of decision-making: other aspects may influence the threshold for physicians' intervention as drug's expected benefit, therapeutic outcomes, patients' treatment experience, and should also be taken into account.

Our study provided a first answer to the question about "how much non-adherence is unacceptable". But future research about "how much adherence is enough" is still needed to allow physicians to accurately inform their patients, to better prioritize their interventions, and to achieve desired therapeutic outcomes without putting the patient at risk and without unnecessarily increasing patients' burden of treatment.

References

1. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*. 2005;353(5):487-97.
2. Ho PM, Magid DJ, Masoudi FA, McClure DL, Rumsfeld JS. Adherence to cardioprotective medications and mortality among patients with diabetes and ischemic heart disease. *BMC Cardiovasc Disord*. 2006;6:48.
3. Dunbar-Jacob J, Mortimer-Stephens MK. Treatment adherence in chronic disease. *J Clin Epidemiol*. 2001;54 Suppl 1:S57-60.
4. Ho PM, Rumsfeld JS, Masoudi FA, McClure DL, Plomondon ME, Steiner JF, et al. Effect of medication nonadherence on hospitalization and mortality among patients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 2006;166(17):1836-41.
5. Urquhart J, Vrijens B. Commentary on "A Framework for Quantifying the Influence of Adherence and Dose Individualization". *Clin Pharmacol Ther*. 2016;99(4):354-6.
6. Yao X, Abraham NS, Alexander GC, Crown W, Montori VM, Sangaralingham LR, et al. Effect of Adherence to Oral Anticoagulants on Risk of Stroke and Major Bleeding Among Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(2).
7. Prihodova L, Nagyova I, Rosenberger J, Majernikova M, Roland R, Groothoff JW, et al. Adherence in patients in the first year after kidney transplantation and its impact on graft loss and mortality: a cross-sectional and prospective study. *J Adv Nurs*. 2014;70(12):2871-83.
8. Vrijens B, Vincze G, Kristanto P, Urquhart J, Burnier M. Adherence to prescribed antihypertensive drug treatments: longitudinal study of electronically compiled dosing histories. *Bmj*. 2008;336(7653):1114-7.
9. Steiner JF, Earnest MA. The language of medication-taking. *Ann Intern Med*. 2000;132(11):926-30.
10. Briesacher BA, Andrade SE, Fouayzi H, Chan KA. Comparison of drug adherence rates among patients with seven different medical conditions. *Pharmacotherapy*. 2008;28(4):437-43.
11. de Vries ST, Keers JC, Visser R, de Zeeuw D, Haaijer-Ruskamp FM, Voorham J, et al. Medication beliefs, treatment complexity, and non-adherence to different drug classes in patients with type 2 diabetes. *J Psychosom Res*. 2014;76(2):134-8.
12. Gadkari AS, McHorney CA. Medication nonfulfillment rates and reasons: narrative systematic review. *Curr Med Res Opin*. 2010;26(3):683-705.
13. Nieuwlaat R, Wilczynski N, Navarro T, Hobson N, Jeffery R, Keenanasseril A, et al. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(11):CD000011.
14. Tran VT, Montori VM, Eton DT, Baruch D, Falissard B, Ravaud P. Development and description of measurement properties of an instrument to assess treatment burden among patients with multiple chronic conditions. *BMC Med*. 2012;10:68.
15. Urquhart J. How much compliance is enough? *Pharm Res*. 1996;13(1):10-1.
16. Streiner DL, Kottner J. Recommendations for reporting the results of studies of instrument and scale development and testing. *J Adv Nurs*. 2014;70(9):1970-9.
17. Osterberg LG, Urquhart J, Blaschke TF. Understanding forgiveness: minding and mining the gaps between pharmacokinetics and therapeutics. *Clin Pharmacol Ther*. 2010;88(4):457-9.
18. Sidorkiewicz S, Tran VT, Cousyn C, Perrodeau E, Ravaud P. Development and validation of an instrument to assess treatment adherence for each individual drug taken by a patient. *BMJ Open*. 2016;6(5):e010510.
19. Morrison A, Stauffer ME, Kaufman AS. Relationship Between Adherence Rate Threshold and Drug 'Forgiveness'. *Clin Pharmacokinet*. 2017.

20. Denhaerynck K, Burkhalter F, Schäfer-Keller P, Steiger J, Bock A, De Geest S. Clinical consequences of non adherence to immunosuppressive medication in kidney transplant patients. *Transpl Int*. 2009;22(4):441-6.
21. Emsley R. Non-adherence and its consequences: understanding the nature of relapse. *World Psychiatry*. 2013;12(3):234-5.
22. Grassi G, Seravalle G, Mancia G. Cardiovascular consequences of poor compliance to antihypertensive therapy. *Blood Press*. 2011;20(4):196-203.
23. Hsu KL, Fink JC, Ginsberg JS, Yoffe M, Zhan M, Fink W, et al. Self-reported Medication Adherence and Adverse Patient Safety Events in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2015;66(4):621-9.
24. Barrett B, Ricco J, Wallace M, Kiefer D, Rakel D. Communicating statin evidence to support shared decision-making. *BMC Fam Pract*. 2016;17:41.
25. Ancker JS, Senathirajah Y, Kukafka R, Starren JB. Design features of graphs in health risk communication: a systematic review. *J Am Med Inform Assoc*. 2006;13(6):608-18.
26. Opel DJ, Taylor JA, Phillipi CA, Diekema DS. The intersection of evidence and values in clinical guidelines: who decides what constitutes acceptable risk in the care of children? *Hosp Pediatr*. 2013;3(2):87-91.
27. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010;138(5):1093-100.
28. Nelson HD, Zakher B, Cantor A, Fu R, Griffin J, O'Meara ES, et al. Risk factors for breast cancer for women aged 40 to 49 years: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2012;156(9):635-48.
29. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 Pt B):2889-934.
30. Devereaux PJ, Anderson DR, Gardner MJ, Putnam W, Flowerdew GJ, Brownell BF, et al. Differences between perspectives of physicians and patients on anticoagulation in patients with atrial fibrillation: observational study. *Bmj*. 2001;323(7323):1218-22.
31. Goodman Lea A. Snowball Sampling. *Annals of Mathematical Statistics*. 1961;32:148-70.
32. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2017 [Available from: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/].
33. Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C, et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med*. 2000;133(1):21-30.
34. 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.
35. Lyu H, Xu T, Brotman D, Mayer-Blackwell B, Cooper M, Daniel M, et al. Overtreatment in the United States. *PLoS One*. 2017;12(9):e0181970.

Table and Figures

Table 1. Characteristics of the participants (n=544)

Figure 1. Threshold for Unacceptable Risk of Non-Adherence (missing doses) according to drugs-indication groups (n=112)

Figure 2. Threshold for Unacceptable Risk of Non-Adherence (missing doses) according to drugs-Indication groups (n=112) taking into account the volume of prescription

Table 1. Characteristics of the participants (n=544)

Age – mean (sd)	39.9 (12.6)
Sex – no (%)	
Male	195 (36.2)
Specialty – no (%)	
General practitioner	441 (80.0)
Other specialists*	104 (20.0)
Practice setting – no (%)	
Ambulatory care	371 (68.8)
Hospital	113 (21.0)
Both	37 (6.9)
Other**	18 (3.3)

*other specialists included emergency doctors, rheumatologists, internal medicine specialists, geriatrists, cardiologists, pneumologists, gastroenterologists, psychiatrics, gynecologists, nephrologists, dermatologists, anesthetists, diabetologists.

**non specified

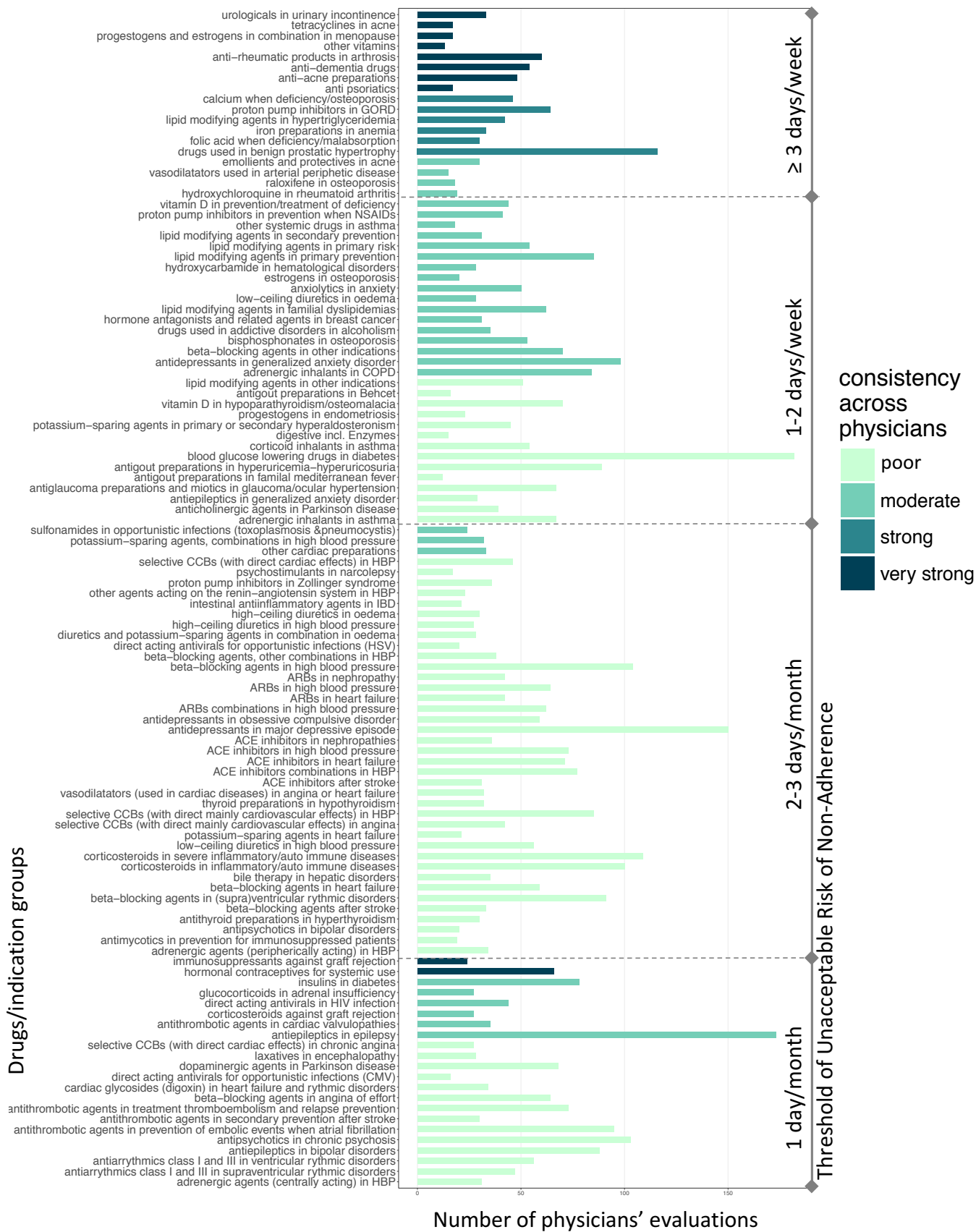
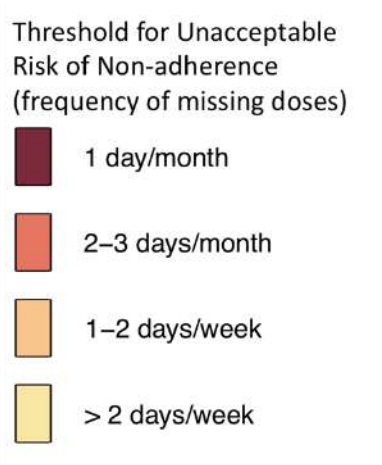


Figure 1. Threshold for Unacceptable Risk of Non-Adherence (missing doses) according to drugs-indication groups (n=112)



Each cell corresponds to a drugs-Indication group

-Color of each cell: the color corresponds to the value of the estimated TURN by physicians

-Size of each cell: it is proportional to the number of pillboxes reimbursed for each drugs-Indication group during the year 2016 (according to the French health insurance database). In case of several therapeutic indications for a same medication, we divided the number of pillboxes by the number of indications. Finally, we obtained the total number of pillboxes for each drugs-Indication group by summing the number of pillboxes of the medications belonging to the group.

-Abbreviations: ACE: angiotensin converting enzyme, ARBs: Angiotensin Receptor Blockers, CCBs: calcium channel blockers; COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease; HBP: High Blood Pressure; GORD: gastro-esophageal reflux diseases; NSAIDs: non-steroidal anti-inflammatory drugs

Figure 2. Threshold for Unacceptable Risk of Non-Adherence (missing doses) according to drugs-Indication groups (n=112) taking into account the volume of prescription

Supplementary Appendix

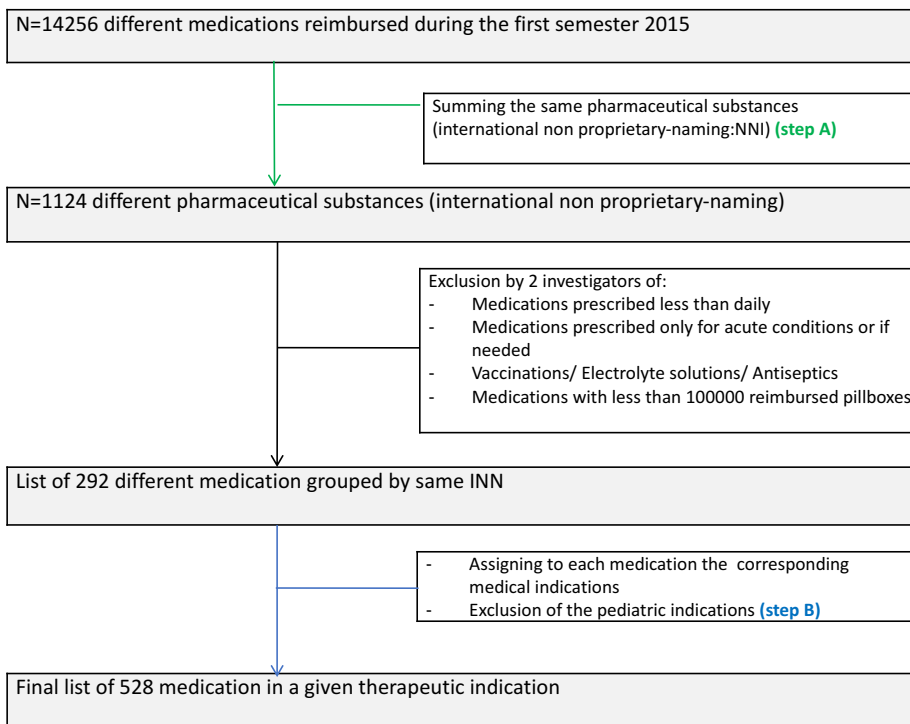
Supplementary Figure S1. Development of a list of medications with the corresponding medical indication

Supplementary Table S1. Final version of the questionnaire

Supplementary Figure S2. Threshold for Unacceptable Risk of Non-Adherence (drug holidays) according to drugs-Indication groups (n=112)

Supplementary Table S2. Threshold for Unacceptable Risk of Non-Adherence (TURN) using different cut-offs to define the TURN (n=112 drugs-Indication groups)

Supplementary Figure S3. Threshold for Unacceptable Risk of Non-Adherence (drug holidays) according to drugs-Indication groups (n=112) taking into account the volume of prescription



Step A: Example of medication grouping process

Initial List of medications		List of medications after regrouping by substance	
Commercial Name	Substance (INN convention)	Commercial Names	Substance (INN convention)
STAGID	METFORMINE	STAGID, GLUCOPHAGE	METFORMINE
GLUCOPHAGE	METFORMINE		

Step B: Example of assignment of therapeutic indication

List of medications assigned to corresponding therapeutic indications		
Commercial Names	Substance (INN convention)	Medical Indication
STAGID, GLUCOPHAGE	METFORMINE	Diabetes treatment
AVLOCARDYL	PROPANOLOL	Long-term treatment after myocardial infarction
AVLOCARDYL	PROPANOLOL	High blood pressure treatment
AVLOCARDYL	PROPANOLOL	Migraine long-term treatment
AVLOCARDYL	PROPANOLOL	Supraventricular rhythm disorders treatment

Supplementary Figure S1. Development of a list of medications with the corresponding medical indication

Supplementary Table S1. Final version of the questionnaire

1. Question pour les oublis ponctuels :

Le patient vous apprend qu'il lui arrive de sauter la prise de ce médicament de temps en temps. Selon vous, à partir de quand le risque encouru pour sa santé devient-il inacceptable ?

Pour un saut de prise survenant :

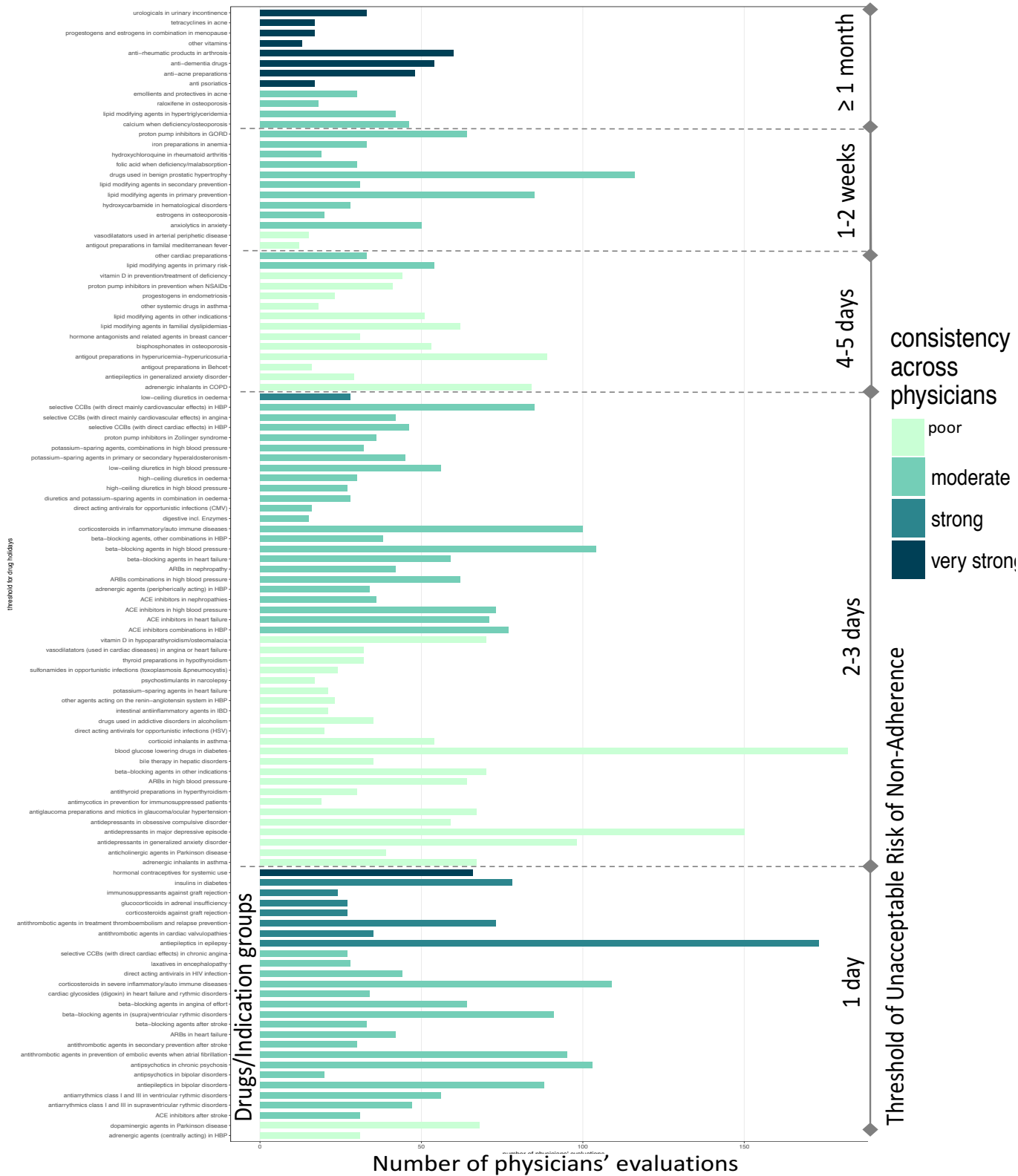
- 1 fois par mois
- 2 fois par mois
- 3 fois par mois
- 1 fois par semaine
- 2 fois par semaine
- 3 fois par semaine
- risque toujours acceptable quelle que soit la fréquence des sauts
- autre réponse:...
- je ne sais pas

2. Question pour les pauses:

Le patient vous apprend qu'il lui arrive de ne pas prendre ce médicament pendant un ou plusieurs jours consécutifs. Selon vous, à partir de quand le risque encouru pour sa santé devient-il inacceptable ?

Pour une pause d'une durée de :

- 1 jour
- 2-3 jours
- 4-5 jours
- 6-7 jours
- 2 semaines
- 1 mois
- risque toujours acceptable quelle que soit la durée de la pause
- autre réponse:...
- je ne sais pas



Supplementary Figure S2. Threshold for Unacceptable Risk of Non-Adherence (drug holidays) according to drugs-indication groups (n=112)

Supplementary Table S3. Threshold for Unacceptable Risk of Non-Adherence (TURN) using different cut-offs to define the TURN (n=112 drugs-indication groups)

Table S3A. Threshold for Unacceptable Risk of Non-Adherence (missing doses)

Cut-off *	1 day /month	2 days /month	3 days /month	1 day /week	2 days /week	3 days /week	always acceptable
	-n	-n	-n	-n	-n	-n	-n
50% -n	5	5	10	35	20	13	24
60% -n	10	10	15	32	16	10	19
75% -n	22	16	25	20	11	8	10
80% -n	29	21	23	27	5	10	9
90% -n	52	19	13	16	7	1	5

Table S3B. Threshold for Unacceptable Risk of Non-Adherence (drug holidays)

Cut-off *	1 day	2-3 days	4-5 days	6-7 days	two weeks	one month	always acceptable
	-n	-n	-n	-n	-n	-n	-n
50% -n	6	42	22	8	4	5	25
60% -n	9	58	16	10	7	6	18
75% -n	27	47	14	7	5	3	9
80% -n	42	44	12	11	4	2	9
90% -n	63	24	14	4	3	1	3

n corresponds to the number of each drugs-Indication group for each cell of the table

*the cut-off corresponds to the percentage we used to define the TURN (for example, for the cut-off highlighted in grey (75%) of the primary analysis: the TURN was defined as the answer above which 75% of the physicians' estimations were located)

Examples of drugs-Indication group (highlighted in blue):

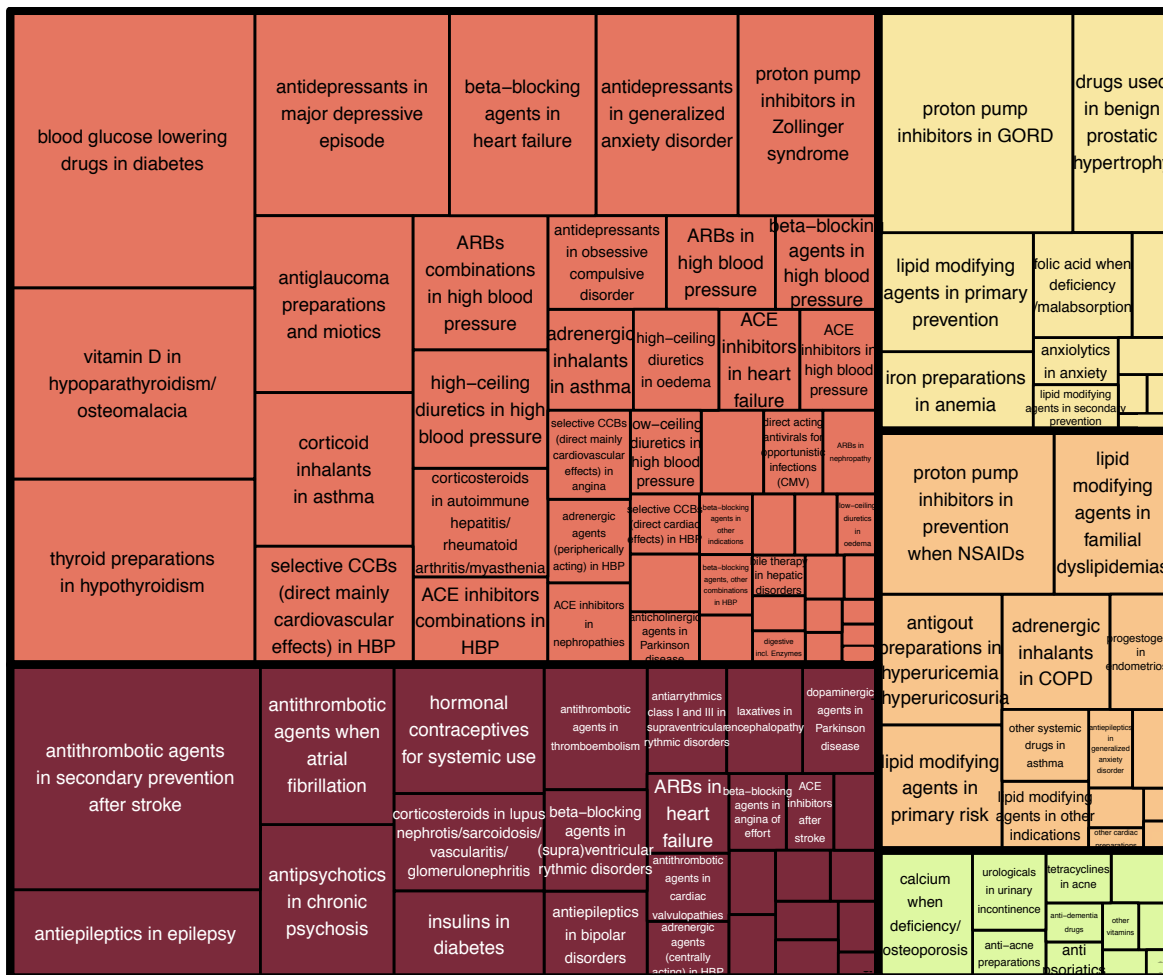
Drugs-indication groups for which the TURN is "1 day/month" whatever the definition: antiepileptics in epilepsy; corticosteroids against graft rejection; glucocorticoids in adrenal insufficiency; hormonal contraceptives for systemic use; immunosuppressants against graft rejection

Drugs-indication groups for which the TURN is "1 day" whatever the definition: antiepileptics in epilepsy; antithrombotic agents in cardiac valvulopathies; corticosteroids against graft rejection; hormonal contraceptives for systemic use; immunosuppressants against graft rejection; glucocorticoids in adrenal insufficiency

Drugs-indication groups for which the TURN is "always acceptable" (missing doses) whatever the definition: anti-dementia drugs; anti-rheumatic products in arthrosis; other vitamins; urologicals in urinary incontinence; progestogens and estrogens in combination in menopause

Drugs-indication groups for which the TURN is "always acceptable" (drug holidays) whatever the definition: anti-dementia drugs; anti-rheumatic products in arthrosis; progestogens and estrogens in combination in menopause

Drugs-indication groups for which the TURN is "always acceptable" (drug holidays) whatever the definition: anti-dementia drugs; anti-rheumatic products in arthrosis; progestogens and estrogens in combination in menopause



Threshold for Unacceptable Risk of Non-adherence (duration of drug holidays)

- 1 day
- 2–3 days
- 4–5 days
- 1–2 weeks
- >1 month

Each cell corresponds to a drugs-Indication group

--Color of each cell: the color corresponds to the value of the estimated TURN by physicians

-Size of each cell: it is proportional to the number of pillboxes reimbursed for each drugs-Indication group during the year 2016 (according to the French health insurance database). In case of several therapeutic indications for a same medication, we divided the number of pillboxes by the number of indications. Finally, we obtained the total number of pillboxes for each drugs-Indication group by summing the number of pillboxes of the medications belonging to the group.

-Abbreviations: ACE: angiotensin converting enzyme, ARBs: Angiotensin Receptor Blockers, CCBs: calcium channel blockers; COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease; HBP: High Blood Pressure; GORD: gastro-esophageal reflux diseases; NSAIDs: non-steroidal anti-inflammatory drugs

Supplementary Figure S3. Threshold for Unacceptable Risk of Non-Adherence (drug holidays) according to drugs-Indication groups (n=112) taking into account the volume of prescription

6. Implications

6.1 Principaux résultats

Dans cette thèse, nous nous sommes intéressés à la non-observance médicamenteuse, concept loin d'être nouveau et qui est apparu dans la littérature scientifique il y a plusieurs décennies. Pourtant, l'intérêt pour l'observance ne semble pas se tarir, comme le souligne la croissance du nombre de publications dans le domaine : Chesney et al. (150) ont recensé 25 publications dans les années 50, 168 dans les années 1960, et plus de 4000 dans les années 1990. Du point de vue de la santé publique, l'OMS dans son rapport « *Adherence to long-term therapies : evidence for action* » avait même fait en 2003 de l'observance thérapeutique une priorité de santé publique pour les années à venir.

Nous avons tenté dans notre travail d'aller plus loin qu'une simple caractérisation binaire de l'observance (bonne ou mauvaise observance selon le seuil de 80% de prise médicamenteuse (14) utilisé dans de nombreuses études). Nous avons fait l'hypothèse que cette dichotomisation était réductrice et également que l'objectif de chercher à atteindre une observance parfaite pour tous les médicaments pris par tous les patients n'était pas réaliste.

Nous nous sommes donc intéressés dans un premier temps à la mesure de la non-observance médicamenteuse centrant notre approche sur les différents types de comportements de non-observance que pouvait présenter un patient prenant des traitements au long cours. Nous avons pour cela développé un nouvel instrument de mesure. Nous avons ensuite voulu comparer l'observance déclarée par les patients inclus lors de notre premier travail à l'importance des médicaments selon leurs médecins traitants. Nous avons mis en évidence une certaine discordance entre les points de vue des patients et des médecins, posant la question de la communication patient-médecin autour des médicaments et de l'ordonnance. Enfin, nous avons

centré notre approche sur la perception des médecins du seuil à partir duquel le risque encouru par un patient non-observant était inacceptable, mettant en évidence une grande variabilité des résultats entre les différents médicaments évalués.

Nous reviendrons sur les implications de nos travaux sur le plan méthodologique, en discutant les questions posées par la mesure de la non-observance et sur le plan thématique, en réfléchissant à comment certains de nos résultats pourraient s'intégrer dans une prise en charge plus optimale de la non-observance chez les patients souffrant de maladies chroniques et devant prendre des traitements au long cours.

6.2 Mesurer la non-observance médicamenteuse

6.2.1 Mesurer la non-observance médicamenteuse en pratique clinique

En pratique clinique, certaines échelles et certains scores validés sont très utilisés (score d'Apgar pour évaluer la vitalité d'un nourrisson (103), Mini-Mental State Evaluation (151) pour évaluer les fonctions cognitives d'un patient), mais ils sont le plus souvent utilisés à visée diagnostique, pronostique, ou sont des aides à la décision (calcul d'un score de risque cardiovasculaire avant d'introduire une statine, calcul d'un risque fracturaire avant d'introduire un traitement par bisphosphonates (152)). Pour mesurer des concepts comme la qualité de vie d'un patient, le fardeau du traitement ou l'observance thérapeutique, les médecins n'ont pas l'habitude d'utiliser des échelles en consultation. Bien qu'il soit difficile (pour des raisons évidentes de faisabilité et temps de consultation limité (153)) d'envisager d'utiliser une échelle validée et fiable pour chaque point abordé en consultation, les données de la littérature suggèrent cependant que le médecin n'est pas un « bon estimateur » de l'observance des patients. Zeller et al. (91) ont montré dans une étude évaluant les capacités des médecins à estimer l'observance de leurs patients que les médecins ne faisaient « pas mieux que le hasard ». Mesurer l'observance par une méthode valide et fiable semble donc indispensable, même en pratique clinique. Les items de notre instrument pourraient être une première approche pour favoriser la discussion entre médecins et patients, en évitant un jugement de valeur et des questions stigmatisantes (16) — cette approche étant celle que nous avons adoptée lors de la définition du cadre conceptuel de notre instrument.

Par ailleurs, avant même d'envisager la question de la méthode la plus optimale pour mesurer l'observance en pratique clinique, il faut déjà souligner l'importance de prendre l'initiative de

mesurer l'observance médicamenteuse lors de la prise en charge d'un patient souffrant de maladies chroniques.

Enfin, la mesure de l'observance doit être répétée dans le temps : en effet, il ne s'agit pas une donnée statique du dossier médical comme le recueil d'une allergie ou des vaccinations réalisées dans l'enfance. C'est un phénomène dynamique qui peut évoluer au cours du temps (94) : l'observance étant tributaire de la temporalité du patient mais également de celle de sa maladie, il est donc indispensable de réévaluer régulièrement l'observance des patients pour chacun de leurs médicaments.

6.2.2 Mesurer la non-observance médicamenteuse en recherche

L'instrument que nous avons développé pourrait être un instrument utile en recherche compte tenu du fait qu'il apporte la possibilité de mesurer les différents comportements de non-observance présentés par le patient, quel que soit le contexte (sans être restreint à un domaine de maladies chroniques particulier par exemple), et qu'il mesure l'observance médicamenteuse médicament par médicament et non de façon globale pour tous les médicaments. Il pourrait notamment être un instrument intéressant dans des études incluant des patients multimorbides en France (154).

Une des principales limites de notre outil est son développement et sa validation en France. Si l'on considère comme objectif de cet instrument de mesure son utilisation comme critère de jugement dans des essais cliniques, il est alors nécessaire de disposer d'instruments utilisables dans plusieurs contextes simultanément (155). En effet, sur 37520 essais cliniques enregistrés sur clinicaltrials.gov en 2010, 12732 (34%) était internationaux (156). Au-delà de l'aspect linguistique, un concept comme celui de l'observance peut dépendre du système de soins dans

lequel les patients évoluent. Le développement d'un outil dans une autre langue et adapté à un autre contexte nécessite donc une adaptation transculturelle dans chaque langue cible, ce qui peut représenter des dizaines d'études. Certains auteurs proposent de développer simultanément un instrument dans plusieurs contextes (157), mais de telles études sont confrontées à des limites logistiques et économiques et restent donc minoritaires.

6.3 La non-observance médicamenteuse doit-elle être améliorée « à tout prix » ?

Dans la plupart des développements de cette thèse qui ont abordé les conséquences négatives de la non-observance médicamenteuse sur la santé du patient, nous sommes partis du principe que deux hypothèses préalables étaient vérifiées: 1) le médicament pour lequel le patient n'est pas parfaitement observant est indiqué chez le patient et présente une balance bénéfice-risque favorable ; 2) la prescription du médicament est adaptée au patient et il est « raisonnablement possible » pour le patient d'appliquer les recommandations du médecin (sans être un « surhomme »).

Dans le cas où ces deux hypothèses seraient vérifiées, la non-observance à un médicament utile pouvant diminuer son efficacité et limiter l'atteinte des objectifs thérapeutiques fixés, il semble donc raisonnable voire souhaitable pour les professionnels de santé de réfléchir à des interventions pour améliorer l'observance des patients.

Cependant, les résultats de notre deuxième et troisième travail ainsi que la littérature suggèrent que ces hypothèses ne sont pas forcément vérifiées. Dans notre deuxième travail, l'importance de certains médicaments a été évaluée à « zéro » par les médecins, posant la question de l'utilité de leur prescription et surtout de la nécessité d'une observance parfaite de la part du patient. Ces résultats sont intéressants à mettre en perspective avec la littérature s'intéressant au surtraitement, rapportant qu'environ 20 à 30% des soins prodigués aux patients relèveraient de la surmédicalisation (136, 158). Dans notre troisième travail, certains médecins ont ajouté des commentaires libres quand ils avaient coché la modalité de réponse « risque toujours acceptable » suggérant l'arrêt du médicament évalué. On peut citer l'exemple d'un commentaire concernant un médicament contre la démence : « *Traitement que je n'initie jamais, et qui me semble peu efficace avec un profil d'effet indésirable trop important. Si mauvaise observance, je proposerai spontanément l'arrêt du traitement* ». Par ailleurs, dans la littérature,

on retrouve de nombreuses initiatives pour lister les médicaments « inappropriés » dans certains contextes (le plus souvent, il s'agit de médicaments dont la balance bénéfice-risque devient défavorable chez les personnes âgées) tels les critères de Beers (159) ou STOPP (160).

Certains auteurs vont encore plus loin et évoquent même le concept de non-observance « *salvatrice* » (161) dans les cas où la non-observance concernerait des médicaments à la balance bénéfice-risque nettement défavorable, et dénoncent certains programmes industriels « d'aide à l'observance » (162). D'autres auteurs parlent d'une « *non-observance intelligente* » quand la réduction des doses permet l'atteinte des objectifs thérapeutiques (16).

Ces considérations nous amènent à discuter la question de savoir si la non-observance ne devrait pas être parfois considérée comme un symptôme ou comme une alerte par le médecin, à prendre en charge en fonction de la situation et des enjeux, et non à « améliorer à tout prix ».

6.4 Non-observance et fardeau du traitement

6.4.1 Non-observance comme occasion de mesurer le fardeau du traitement

Comme nous l'avons déjà évoqué, le fardeau du traitement est l'un des facteurs liés à la non-observance médicamenteuse (113, 155). Certains auteurs suggèrent que la non-observance pourrait parfois résulter d'une mauvaise prise en compte du fardeau du traitement du patient par les professionnels de santé (7). Le fardeau du traitement est une notion rarement abordée lors des consultations (163), les médecins se focalisant le plus souvent sur des questions biomédicales en occultant parfois le contexte de soins pratique des patients (transport, situation financière, emploi du temps professionnel...) (164). Pour réduire le fardeau du traitement, les médecins doivent essayer de mieux adapter ce qu'ils proposent aux patients, et notamment à leurs capacités et à leurs attentes. S'il est impossible de supprimer totalement le fardeau du traitement, il est possible de le minimiser. Ainsi, le repérage par le médecin d'une observance imparfaite pour un ou plusieurs des médicaments prescrits peut être l'occasion d'engager une discussion avec le patient au sujet de son fardeau du traitement, de réévaluer la pertinence de la prescription ou la balance bénéfice-risque du médicament concerné, et de revoir l'ordonnance avec le patient.

6.4.2 Non-observance comme occasion d'optimiser la prescription médicale

Il est intéressant de mettre en parallèle les investissements scientifiques considérables sur le plan scientifique et humain pour améliorer l'efficacité des médicaments, connaître leurs effets secondaires, trouver de meilleures voies d'administration, et les « aménagements » que les

patients font de leurs prescriptions. Il est par exemple inutile de demander à un patient de prendre un médicament à un horaire précis (parfois avec comme seul critère de choix le fait qu'il a été automatiquement reporté par un logiciel de prescription) si l'horaire de la prise n'a aucun impact sur l'efficacité du traitement, et d'autant plus s'il n'est pas optimal pour le patient. Dans cet exemple, si le patient adapte lui-même l'horaire de la prise, il pourrait selon la définition théorique de la non observance (définie comme une inadéquation entre les comportements des patients et les prescriptions médicales) être qualifié de « non observant » alors qu'ici, c'est plutôt la prescription qui serait « inadaptée ». La non-observance peut donc parfois être une occasion pour le médecin de remettre en cause sa prescription et d'essayer de l'optimiser (165). Cette attitude est particulièrement justifiée dans le contexte de la multimorbidité (166) où les recommandations « centrées maladie » ne sont pas toujours adaptées au patient (167). Par exemple, une patiente de 79 ans souffrant d'arthrose, d'ostéoporose, de diabète de type 2, de BPCO et d'hypertension, devrait prendre 12 médicaments différents à 5 moments de la journée en plus de mesures non médicamenteuses complexes si ses médecins suivaient strictement les recommandations de pratique clinique (168).

Personnaliser la prise en charge des patients à leurs contextes et capacités, c'est pratiquer une « *minimally disruptive medicine* » (169). La **Figure 8** illustre comment les facteurs cliniques et sociaux ont un impact sur la prise en charge de patients souffrant de maladies chroniques. Il faut surtout éviter le cercle vicieux qui serait celui d'un patient n'atteignant pas les objectifs thérapeutiques fixés (contrôle de la maladie, prévention des complications), entraînant alors un fardeau de la maladie plus important, et trouvant comme réponse usuelle (mais inadaptée) l'intensification du traitement (7). Il faut au contraire peser la balance de la charge de soins et des capacités du patient à tout moment de la prise en charge pour éviter une escalade thérapeutique inutile.

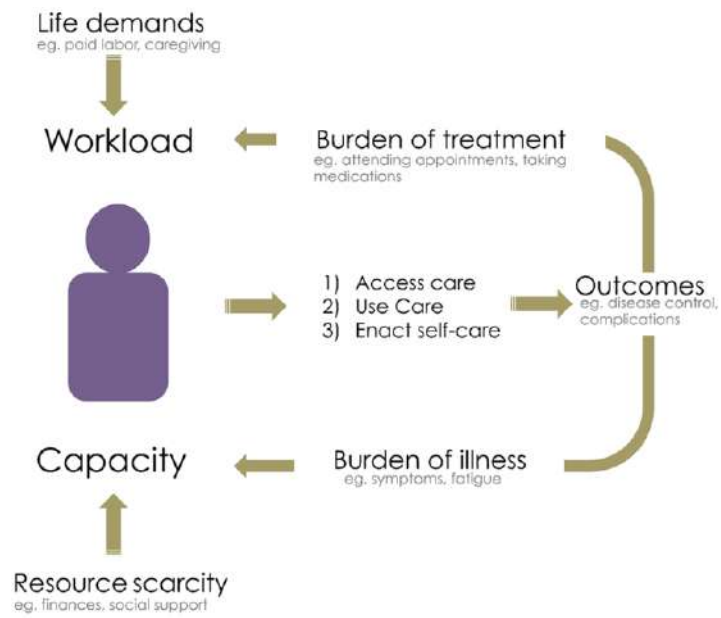


Figure 8. Prise en compte du fardeau du traitement dans le processus de soins. Adapté de la source (7)

6.5 Communication avec le patient autour des médicaments

6.5.1 Importance de la relation médecin-patient dans l'observance médicamenteuse

Comme nous l'avons abordé dans la discussion de notre deuxième travail de thèse, la littérature montre qu'une meilleure communication patient-médecin a un impact positif sur les résultats et l'état de santé des patients (128), et même directement sur l'observance médicamenteuse des patients (129). Une étude chez des patients diabétiques a ainsi montré qu'un des facteurs associés à l'acceptation des patients d'une intensification de leur traitement antihypertenseur par l'initiation d'un nouveau médicament était la confiance dans leur médecin (47). Si la non-observance peut être vue comme une mise à défaut de la relation thérapeutique, elle met le praticien au défi de réconcilier le principe hippocratique de bienfaisance en aidant le patient à réunir les conditions nécessaires à une bonne observance, et celui du respect de l'autonomie du patient (17).

6.5.2 Améliorer le contenu des informations disponibles pour le patient

En dehors du temps de la consultation, un des vecteurs d'informations officiel sur les médicaments est la notice contenue dans les boîtes des médicaments. Celle-ci contient en général de nombreuses informations quant aux effets secondaires potentiels, aux éventuelles contre-indications ou interactions médicamenteuses. Une étude qualitative allemande a mis en évidence le caractère effrayant de la lecture de son contenu par les patients (170) et certains auteurs suggèrent même que sa lecture pourrait avoir un impact négatif sur l'observance chez certains patients (171). Si le bénéfice attendu d'un médicament doit être discuté en consultation, notamment lors de l'initiation d'un nouveau traitement chronique, l'on pourrait éventuellement

discuter la possibilité que les notices de certains médicaments, pour lesquels la marge thérapeutique est étroite et les conséquences de non observance potentiellement graves (par exemple, les immunosuppresseurs contre le rejet de greffe, les antirétroviraux, ou les antiépileptiques), contiennent des informations sur le risque d'une observance imparfaite.

6.5.3 Décision médicale partagée et éducation thérapeutique

« Vouloir » améliorer l'observance des patients en les « éduquant » pourrait faire soupçonner une certaine forme de paternalisme, et même quand cette volonté semble justifiée par la situation clinique, elle ne doit pas faire perdre de vue que la médecine soigne et traite certes des patients, mais surtout des personnes douées de réflexivité et autonomes (39). Montaigne écrivait ainsi au sujet de l'éducation : « *éduquer, ce n'est pas remplir un vase, mais allumer un feu* ».

Ces deux dernières décennies, la connaissance médicale s'est démocratisée, et les patients ont de plus en plus accès à de nombreuses informations. Cette démocratisation de la connaissance médicale a engendré une apparente rupture de pouvoir chez le médecin qui garde pourtant un rôle majeur pour accompagner le patient dans l'évaluation de la qualité des informations recueillies et dans leur compréhension. Le partage d'informations entre patient et soignant est alors essentiel pour adapter au mieux le projet thérapeutique et aboutir à la meilleure prise en charge possible (95).

La HAS a ainsi défini en 2013 la « décision médicale partagée » comme un modèle de décision médicale comprenant deux étapes clefs : l'échange d'informations et la délibération en vue d'une prise de décision adaptée d'un commun accord concernant la santé du patient. La mise en pratique d'une décision médicale partagée reste complexe. Pour aider les médecins, Elwyn et al. (172) ont proposé un modèle de consultation en trois temps: 1) « introduire les choix »,

i.e. identifier si le patient connaît l'ensemble des choix possibles ; 2) « décrire des options »,
i.e. fournir des informations détaillées sur les différents choix, à l'aide d'un support éventuel
(173) ; 3) « parler de la décision », i.e. prendre en compte les préférences du patient pour décider
avec lui.

Enfin, dans le contexte des maladies chroniques et de la complexité des parcours de soins des
patients, l'éducation thérapeutique prend toute sa place dans l'accompagnement du patient. Elle
a un double rôle : donner au patient en tant que personne la possibilité de jouer le rôle d'acteur
dans son parcours de soins, et apporter un rôle structurant par la communication entre les
différents intervenants autour du patient (174).

6.6 Vers une meilleure collaboration entre les soignants pour une meilleure observance

Lorsque les patients sont complexes ou multimorbides, leur prise en charge nécessite souvent une fragmentation entre plusieurs intervenants (95). Le rôle des pharmaciens a montré un impact positif dans la littérature sur l'observance des patients (97, 175) et mériterait à ce titre d'être encore plus développé. Les pharmaciens peuvent renforcer le lien de confiance et de proximité et favoriser une meilleure appropriation du traitement par les patients. L'observance médicamenteuse devrait être évaluée et renforcée (si nécessaire) par chaque acteur impliqué dans la prise en charge du patient, et ce à chaque étape du soins : lors de la dispensation des médicaments pour le pharmacien (renforcer un message concernant l'importance d'un médicament, répondre à des inquiétudes du patient, reformuler des explications données par le médecin et mal comprises...), lors de soins infirmiers (vérifier la bonne prise médicamenteuse, s'assurer de l'absence d'effets secondaires...), lors de consultations chez les différents médecins.

Si cette collaboration est souvent prônée dans la littérature (95, 176), des efforts concrets restent à faire en pratique clinique, la formation des médecins étant plus tournée vers des performances personnelles que sur la capacité à travailler en équipe (177), et les systèmes d'information de faible performance occasionnant trop souvent une fragmentation des soins et une perte d'informations entre les différents intervenants.

6.7 S'adapter au patient du futur

En 2015, un américain sur 4 avait utilisé un objet connecté pour surveiller sa santé et le nombre de smartphones dans le monde se chiffrait déjà en milliards (178). Compte tenu de l'essor des objets connectés et de la véritable révolution technologique en cours, chercheurs et cliniciens doivent rapidement s'approprier ces outils pour les utiliser au service des patients.

6.7.1 Les nouvelles technologies pour mesurer l'observance

Concernant les différentes méthodes existantes pour mesurer l'observance, nous avons déjà présenté les dispositifs électroniques qui étaient apparus comme le nouveau « *gold standard* » lors de leur arrivée sur le marché, bien qu'ils soient finalement très peu utilisés en pratique clinique de nos jours (64) et qu'ils restent coûteux et intrusifs, limitant également leur utilisation en recherche.

Depuis, les avancées technologiques ont vu le développement de dispositifs encore plus innovants, comme des « colliers » capables de détecter les mouvements du cou pendant la déglutition et ainsi capables de mesurer l'ingestion de médicaments (179), ou encore des capteurs intégrés aux médicaments qui une fois dans l'estomac envoient un signal à un capteur cutané, lui-même connecté à une application mobile qui enregistre toutes les données collectées (180). La « *Food Drug Administration* » a cependant refusé la mise sur le marché de ce dernier dispositif en 2017, demandant des études supplémentaires pour mieux évaluer sa pertinence et sa sécurité.

6.7.2 Les nouvelles technologies pour améliorer l'observance

Si la plupart des études ayant évalué les interventions pour améliorer l'observance ont montré des résultats contrastés (98, 181), les interventions faisant appel à des nouvelles technologies ne semblent pas toujours produire de meilleurs résultats: on peut citer l'exemple d'une récente revue de 13 études évaluant l'efficacité d'interventions faisant appel à des nouvelles technologies (182) qui n'a pas retrouvé d'impact sur l'observance médicamenteuse de patients traités pour un diabète ou une hypertension artérielle.

De nombreuses applications pour smartphone ont vu le jour pour améliorer l'observance (183) : elles consistent la plupart du temps à envoyer des rappels (message, signal sonore.. etc) aux patients pendant la journée. Une étude a par exemple mis en évidence que recevoir un SMS tous les jours améliorait l'observance des patients souffrant du VIH au Kenya (184). Ces dispositifs peuvent donc être intéressants pour les patients qui ont tendance à ne pas se souvenir de prendre leurs médicaments (citons l'exemple des adolescentes chez qui une première prescription de pilule contraceptive est initiée ou certaines personnes âgées présentant des troubles cognitifs débutants). Mais de telles interventions permettent surtout d'améliorer la non-observance non intentionnelle, qui ne représente, comme nous l'avons vu, qu'une partie seulement de la non-observance (43). Or, il est bien plus difficile de développer des interventions simples et efficaces pour améliorer la non-observance dite intentionnelle qui renvoie à des considérations complexes et multiples, comme les croyances du patient, ses représentations et même parfois son ambivalence et son irrationalité (185).

Une meilleure collaboration entre professionnels de santé et développeurs permettrait sans doute d'améliorer la pertinence des outils développés, sans pour autant croire que les nouvelles technologies vont pouvoir résoudre d'emblée ce que plusieurs décennies de réflexion, de développement de l'éducation thérapeutique et d'interventions variées n'ont pas réussi à

résoudre. Les nouvelles technologies vont cependant permettre de générer de très nombreuses nouvelles données, et offrir de nouvelles possibilités (186), qu'il convient donc de s'approprier dès maintenant pour offrir au patient de demain la meilleure qualité des soins possible.

7. Perspectives

Nous souhaitons poursuivre nos travaux de recherche selon plusieurs axes, qui découlent de nos premiers travaux.

7.1 Développer un instrument de mesure en ligne

Nous prévoyons, dans un premier temps, d'améliorer l'instrument que nous avons développé dans notre premier travail en développant un outil en ligne, pouvant être rempli sur un ordinateur, une tablette ou un smartphone.

7.1.1 Avantages d'un outil en ligne

Le développement de notre outil de mesure de l'observance en ligne présenterait plusieurs avantages : 1) il permettrait d'apporter un caractère adaptatif que le simple questionnaire papier ne permettait pas totalement d'apporter dans la version validée dans notre premier projet de thèse : un patient qui par exemple cocherait la case « *j'ai arrêté mon médicament* » ne se verrait pas proposer les questions suivantes, réduisant ainsi le fardeau du répondant ; 2) les médicaments du patient pourraient rapidement être implémentés dans le questionnaire grâce à l'utilisation d'une base de données des médicaments, réduisant ainsi le temps de remplissage ; 3) il permettrait d'être adapté aux médicaments prescrits une fois par semaine ou une fois par mois, ce que ne permet pas notre outil actuel.

7.1.2 Cadre conceptuel et validation

Nous garderons le même cadre conceptuel que celui adopté dans notre premier travail : 1) population cible : patients prenant un traitement au long cours, 2) concept à mesurer :

observance médicamenteuse en prenant en compte les différents comportements de non-observance possibles.

Nous prévoyons de valider l'outil en utilisant une méthodologie proche de celle utilisée dans notre premier travail, en ajoutant une comparaison supplémentaire avec les données de remboursement (données obtenues si possible par le médecin investigateur grâce à la carte vitale du patient avec son accord).

7.1.3 Conditions d'utilisation

Nous prévoyons le développement de notre instrument pour une utilisation en recherche et en pratique clinique. Dans une perspective d'utilisation en recherche, nous envisagerons de développer notre outil d'emblée dans plusieurs contextes (157), pour éviter la nécessité de son adaptation transculturelle ultérieure et ainsi permettre d'emblée de le proposer en langue française et anglaise. Dans une perspective d'utilisation en pratique clinique, nous envisagerons la possibilité pour le médecin, une fois le questionnaire rempli, de télécharger un fichier résumé qui pourrait être intégré à son dossier médical.

7.2 **Seuil de non-observance acceptable et données d'observance**

Nous avons considéré notre troisième travail de thèse comme une première approche pour répondre à la question du seuil de non observance « acceptable », en décrivant le point de vue des médecins pour les médicaments les plus prescrits en France. Il serait intéressant de mettre en perspective les résultats obtenus avec des données d'observance de patients, pour estimer la proportion de patients dont la non-observance est « au-dessous » du seuil estimé par les médecins. Pour obtenir des données d'observance qui prennent en compte les deux types de

comportements de non-observance explorés (oublis ponctuels et pauses), nous pourrions réaliser une étude en ligne évaluant l'observance de patients avec notre nouvel instrument. En effet, dans la littérature, il est décrit que l'utilisation d'internet permet d'assurer un meilleur sentiment d'anonymat du participant, réduisant un biais de désirabilité sociale dans ses réponses (187). Une autre méthode envisagée sera de rechercher sur la plateforme de partage de données ClinicalStudyDataRequest.com (CSDR) (188) des essais ayant mesuré l'observance grâce à des dispositifs électroniques dont nous pourrions récupérer les données individuelles en effectuant une demande sur cette plateforme.

7.3 Impact d'un outil de décision médicale partagée sur l'observance médicamenteuse

Notre second travail a mis en évidence une discordance entre les points de vue des patients et des médecins et nous a fait discuter l'importance d'une meilleure communication patient-médecin dont la littérature a montré qu'elle avait un impact positif sur l'état de santé et l'observance des patients (128, 129).

Nous prévoyons l'implémentation et l'évaluation d'un outil de décision médicale partagée destiné à recueillir les préférences du patient concernant son traitement avant la consultation, et ainsi favoriser la discussion avec le médecin pendant la consultation. Une première étape de l'évaluation d'un tel support sera la réalisation d'une étude qualitative par entretiens semi-dirigés pour évaluer la faisabilité globale, le ressenti, et la satisfaction des patients ayant utilisé l'outil ainsi que l'avis de leurs médecins ; une seconde étape sera la réalisation d'une étude évaluant l'impact de l'utilisation de cet outil sur l'observance médicamenteuse, la satisfaction vis-à-vis du traitement (189), et le fardeau du traitement des patients (113).

8. Conclusion

Les progrès de la médecine des cinq dernières décennies ont radicalement changé le paysage médical contemporain avec une part prépondérante prise par les maladies chroniques. Dans ce contexte d'augmentation de la prévalence des maladies chroniques et de la multimorbidité, les patients sont toujours plus nombreux à devoir prendre chaque jour un ou plusieurs médicaments. Nos travaux confirment que la non-observance médicamenteuse est une problématique complexe et qu'il ne s'agit pas d'un phénomène du « tout ou rien » —ni pour les patients, ni pour les médecins. Les patients peuvent être observants pour un traitement et pas pour un autre, pour des raisons diverses et souvent multiples, avec une évolution possible au cours du temps et des conséquences variables. Les médecins, quant à eux, doivent accompagner les patients pour tenter d'améliorer leur observance aux médicaments les plus importants mais ils doivent également savoir remettre en cause leurs propres prescriptions et prendre en compte le fardeau du traitement du patient.

Il semble indispensable de disposer de mesures fiables et valides dans le contexte des maladies chroniques pour évaluer précisément la non-observance en clinique comme en recherche, mais également d'améliorer la communication avec les patients autour des médicaments, surtout dans un contexte où les patients ont accès à une information foisonnante mais de qualité variable.

La réflexion autour de la non-observance thérapeutique doit donc se poursuivre en intégrant les évolutions épidémiologiques et sociétales, mais également les évolutions technologiques, sans oublier d'intégrer une dimension éthique qui semble indispensable dans le cadre d'une réflexion globale autour de l'observance médicamenteuse.

Bibliographie

1. MSD, Officine. Formation observance 2017 [Cité 7 oct 2017] [Available from: https://www.msconnect.fr/mes-services-msd/mes_services_msd_officine_formation_observance_tab2.xhtml]
2. Blaschke TF, Osterberg L, Vrijens B, Urquhart J. Adherence to medications: insights arising from studies on the unreliable link between prescribed and actual drug dosing histories. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2012;52:275-301.
3. Lehmann A, Aslani P, Ahmed R, Celio J, Gauchet A, Bedouch P, et al. Assessing medication adherence: options to consider. *Int J Clin Pharm.* 2014;36(1):55-69.
4. Vrijens B, Urquhart J, White D. Electronically monitored dosing histories can be used to develop a medication-taking habit and manage patient adherence. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2014;7(5):633-44.
5. Assawasuwanakit P, Braund R, Duffull SB. Quantification of the Forgiveness of Drugs to Imperfect Adherence. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2015;4(3):e00004.
6. Sidorkiewicz S, Tran VT, Cousyn C, Perrodeau E, Ravaud P. Discordance Between Drug Adherence as Reported by Patients and Drug Importance as Assessed by Physicians. *Ann Fam Med.* 2016;14(5):415-21.
7. Spencer-Bonilla G, Qui ones AR, Montori VM, Workgroup IMDM. Assessing the Burden of Treatment. *J Gen Intern Med.* 2017.
8. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, Watt G, Wyke S, Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet.* 2012;380(9836):37-43.
9. Baudrant-Boga M, Lehmann A, Allenet B. Penser autrement l'observance médicamenteuse : d'une posture injonctive   une alliance thérapeutique entre le patient et le soignant – Concepts et d terminants. *Annales Pharmaceutiques Françaises.* 2012;70(1):15-25.
10. Sackett D, Haynes R, Taylor D. Introduction. *Compliance in Health Care: Baltimore: John Hopkins University Press; 1979.*
11. Ho PM, Rumsfeld JS, Masoudi FA, McClure DL, Plomondon ME, Steiner JF, et al. Effect of medication nonadherence on hospitalization and mortality among patients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med.* 2006;166(17):1836-41.
12. E S. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: World Health Organization; 2003.
13. Ahmed R, Aslani P. What is patient adherence? A terminology overview. *Int J Clin Pharm.* 2014;36(1):4-7.
14. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med.* 2005;353(5):487-97.
15. Lamoureux A, Magnan A, Vervloet D. Compliance, observance ou adhésion thérapeutique : de quoi parlons-nous ? *Revue des Maladies Respiratoires.* 2005;22(N  1):31-4.
16. Steiner JF, Earnest MA. The language of medication-taking. *Ann Intern Med.* 2000;132(11):926-30.
17. Reach G. La non-observance thérapeutique, r v latrice d'un conflit entre des principes  thiques. *Sang Thrombose Vaisseaux.* 2006;18(9):461-4.
18. Lutfey KE, Wishner WJ. Beyond "compliance" is "adherence". Improving the prospect of diabetes care. *Diabetes Care.* 1999;22(4):635-9.
19. Tiv M, Viel JF, Mauny F, Eschwege E, Weill A, Fournier C, et al. Medication adherence in type 2 diabetes: the ENTRED study 2007, a French Population-Based Study. *PLoS One.* 2012;7(3):e32412.

20. Wong MC, Tam WW, Wang HH, Cheung CS, Tong EL, Cheung NT, et al. Duration of initial antihypertensive prescription and medication adherence: a cohort study among 203,259 newly diagnosed hypertensive patients. *Int J Cardiol.* 2015;182:503-8.
21. Vrijens B, Vincze G, Kristanto P, Urquhart J, Burnier M. Adherence to prescribed antihypertensive drug treatments: longitudinal study of electronically compiled dosing histories. *Bmj.* 2008;336(7653):1114-7.
22. Benner JS, Glynn RJ, Mogun H, Neumann PJ, Weinstein MC, Avorn J. Long-term persistence in use of statin therapy in elderly patients. *JAMA.* 2002;288(4):455-61.
23. Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS. Medication adherence: its importance in cardiovascular outcomes. *Circulation.* 2009;119(23):3028-35.
24. Sarawate CA, Brewer KK, Yang W, Patel PA, Schumacher HR, Saag KG, et al. Gout medication treatment patterns and adherence to standards of care from a managed care perspective. *Mayo Clin Proc.* 2006;81(7):925-34.
25. Prihodova L, Nagyova I, Rosenberger J, Majernikova M, Roland R, Groothoff JW, et al. Adherence in patients in the first year after kidney transplantation and its impact on graft loss and mortality: a cross-sectional and prospective study. *J Adv Nurs.* 2014;70(12):2871-83.
26. Mayor S. Non-adherence to medication increases stroke risk in patients with high blood pressure. *BMJ.* 2013;347:f4586.
27. Denhaerynck K, Burkhalter F, Schäfer-Keller P, Steiger J, Bock A, De Geest S. Clinical consequences of non adherence to immunosuppressive medication in kidney transplant patients. *Transpl Int.* 2009;22(4):441-6.
28. Black AY, Guilbert E, Hassan F, Chatziheofilou I, Lowin J, Jeddi M, et al. The Cost of Unintended Pregnancies in Canada: Estimating Direct Cost, Role of Imperfect Adherence, and the Potential Impact of Increased Use of Long-Acting Reversible Contraceptives. *J Obstet Gynaecol Can.* 2015;37(12):1086-97.
29. Dunbar-Jacob J, Mortimer-Stephens MK. Treatment adherence in chronic disease. *J Clin Epidemiol.* 2001;54 Suppl 1:S57-60.
30. Lawrence DB, Ragucci KR, Long LB, Parris BS, Helfer LA. Relationship of oral antihyperglycemic (sulfonylurea or metformin) medication adherence and hemoglobin A1c goal attainment for HMO patients enrolled in a diabetes disease management program. *J Manag Care Pharm.* 2006;12(6):466-71.
31. Bramley TJ, Gerbino PP, Nightengale BS, Frech-Tamas F. Relationship of blood pressure control to adherence with antihypertensive monotherapy in 13 managed care organizations. *J Manag Care Pharm.* 2006;12(3):239-45.
32. Gardner EM, Sharma S, Peng G, Hullsiek KH, Burman WJ, Macarthur RD, et al. Differential adherence to combination antiretroviral therapy is associated with virological failure with resistance. *AIDS.* 2008;22(1):75-82.
33. Smith RJ. Adherence to antiretroviral HIV drugs: how many doses can you miss before resistance emerges? *Proc Biol Sci.* 2006;273(1586):617-24.
34. Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR, Padwal RS, Tsuyuki RT, Varney J, et al. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ.* 2006;333(7557):15.
35. Sokol MC, McGuigan KA, Verbrugge RR, Epstein RS. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. *Med Care.* 2005;43(6):521-30.
36. Asche C, LaFleur J, Conner C. A review of diabetes treatment adherence and the association with clinical and economic outcomes. *Clin Ther.* 2011;33(1):74-109.
37. Breckenridge A, Aronson JK, Blaschke TF, Hartman D, Peck CC, Vrijens B. Poor medication adherence in clinical trials: consequences and solutions. *Nat Rev Drug Discov.* 2017;16(3):149-50.

38. Osterberg LG, Urquhart J, Blaschke TF. Understanding forgiveness: minding and mining the gaps between pharmacokinetics and therapeutics. *Clin Pharmacol Ther.* 2010;88(4):457-9.
39. Reach G. Non-observance dans le diabète de type 2. *La Presse Médicale.* 2013;42(5):886-92.
40. McHorney CA, Gadkari AS. Individual patients hold different beliefs to prescription medications to which they persist vs nonpersist and persist vs nonfulfill. *Patient Prefer Adherence.* 2010;4:187-95.
41. Thunander Sundbom L, Bingefors K. Women and men report different behaviours in, and reasons for medication non-adherence: a nationwide Swedish survey. *Pharm Pract (Granada).* 2012;10(4):207-21.
42. McHorney CA, Spain CV. Frequency of and reasons for medication non-fulfillment and non-persistence among American adults with chronic disease in 2008. *Health Expect.* 2011;14(3):307-20.
43. Gadkari AS, McHorney CA. Unintentional non-adherence to chronic prescription medications: how unintentional is it really? *BMC Health Serv Res.* 2012;12:98.
44. Lehane E, McCarthy G. Intentional and unintentional medication non-adherence: a comprehensive framework for clinical research and practice? A discussion paper. *Int J Nurs Stud.* 2007;44(8):1468-77.
45. Briesacher BA, Andrade SE, Fouayzi H, Chan KA. Comparison of drug adherence rates among patients with seven different medical conditions. *Pharmacotherapy.* 2008;28(4):437-43.
46. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther.* 2001;23(8):1296-310.
47. Zikmund-Fisher BJ, Hofer TP, Klamerus ML, Kerr EA. First Things First: Difficulty with Current Medications Is Associated With Patient Willingness to Add New Ones. *Patient.* 2009;2(4):221-31.
48. Wamala S, Merlo J, Bostrom G, Hogstedt C, Agren G. Socioeconomic disadvantage and primary non-adherence with medication in Sweden. *Int J Qual Health Care.* 2007;19(3):134-40.
49. Trocmé N, Vaudre G, Dollfus C, Leverger G. [Factors impacting on antiretroviral therapy compliance in HIV positive adolescents]. *Arch Pediatr.* 2002;9(12):1241-7.
50. Lau DT, Briesacher BA, Mercaldo ND, Halpern L, Osterberg EC, Jarzebowski M, et al. Older patients' perceptions of medication importance and worth: an exploratory pilot study. *Drugs Aging.* 2008;25(12):1061-75.
51. Reach G. Obedience and motivation as mechanisms for adherence to medication: a study in obese type 2 diabetic patients. *Patient Prefer Adherence.* 2011;5:523-31.
52. Kalenscher T, Pennartz CM. Is a bird in the hand worth two in the future? The neuroeconomics of intertemporal decision-making. *Prog Neurobiol.* 2008;84(3):284-315.
53. Kahneman D, Tversky A. Prospect Theory: An Analysis of Decision under Risk. *Econometrica.* 1979;47:263-91.
54. Reach G. A psychophysical account of patient non-adherence to medical prescriptions. The case of insulin dose adjustment. *Diabetes Metab.* 2013;39(1):50-5.
55. Hafezi H, Robertson TL, Moon GD, Au-Yeung KY, Zdeblick MJ, Savage GM. An ingestible sensor for measuring medication adherence. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2015;62(1):99-109.
56. Rudd P. In search of the gold standard for compliance measurement. *Arch Intern Med.* 1979;139(6):627-8.
57. Cramer JA, Mattson RH, Prevey ML, Scheyer RD, Ouellette VL. How often is medication taken as prescribed? A novel assessment technique. *JAMA.* 1989;261(22):3273-7.

58. Vollmer WM, Xu M, Feldstein A, Smith D, Waterbury A, Rand C. Comparison of pharmacy-based measures of medication adherence. *BMC Health Serv Res.* 2012;12:155.
59. Shi L, Liu J, Fonseca V, Walker P, Kalsekar A, Pawaskar M. Correlation between adherence rates measured by MEMS and self-reported questionnaires: a meta-analysis. *Health Qual Life Outcomes.* 2010;8:99.
60. Lam WY, Fresco P. Medication Adherence Measures: An Overview. *Biomed Res Int.* 2015;2015:217047.
61. Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, Przemyslaw K, Demonceau J, Ruppard T, et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol.* 2012;73(5):691-705.
62. Wagner GJ, Rabkin JG. Measuring medication adherence: are missed doses reported more accurately than perfect adherence? *AIDS Care.* 2000;12(4):405-8.
63. Nguyen TM, La Caze A, Cottrell N. What are validated self-report adherence scales really measuring?: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol.* 2014;77(3):427-45.
64. Garfield S, Clifford S, Eliasson L, Barber N, Willson A. Suitability of measures of self-reported medication adherence for routine clinical use: a systematic review. *BMC Med Res Methodol.* 2011;11:149.
65. McHorney CA. The Adherence Estimator: a brief, proximal screener for patient propensity to adhere to prescription medications for chronic disease. *Curr Med Res Opin.* 2009;25(1):215-38.
66. Hahn SR, Park J, Skinner EP, Yu-Isenberg KS, Weaver MB, Crawford B, et al. Development of the ASK-20 adherence barrier survey. *Curr Med Res Opin.* 2008;24(7):2127-38.
67. George J, Mackinnon A, Kong DC, Stewart K. Development and validation of the Beliefs and Behaviour Questionnaire (BBQ). *Patient Educ Couns.* 2006;64(1-3):50-60.
68. Byerly MJ, Nakonezny PA, Rush AJ. The Brief Adherence Rating Scale (BARS) validated against electronic monitoring in assessing the antipsychotic medication adherence of outpatients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Schizophr Res.* 2008;100(1-3):60-9.
69. Gehi AK, Ali S, Na B, Whooley MA. Self-reported medication adherence and cardiovascular events in patients with stable coronary heart disease: the heart and soul study. *Arch Intern Med.* 2007;167(16):1798-803.
70. Kerr T, Hogg RS, Yip B, Tyndall MW, Montaner J, Wood E. Validity of self-reported adherence among injection drug users. *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic).* 2008;7(4):157-9.
71. Chesney MA, Ickovics JR, Chambers DB, Gifford AL, Neidig J, Zwickl B, et al. Self-reported adherence to antiretroviral medications among participants in HIV clinical trials: the AACTG adherence instruments. Patient Care Committee & Adherence Working Group of the Outcomes Committee of the Adult AIDS Clinical Trials Group (AACTG). *AIDS Care.* 2000;12(3):255-66.
72. Mannheimer SB, Mukherjee R, Hirschhorn LR, Dougherty J, Celano SA, Ciccarone D, et al. The CASE adherence index: A novel method for measuring adherence to antiretroviral therapy. *AIDS Care.* 2006;18(7):853-61.
73. Lu M, Safren SA, Skolnik PR, Rogers WH, Coady W, Hardy H, et al. Optimal recall period and response task for self-reported HIV medication adherence. *AIDS Behav.* 2008;12(1):86-94.
74. Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2008;10(5):348-54.

75. Girerd X, Hanon O, Anagnostopoulos K, Ciupek C, Mourad JJ, Consoli S. [Assessment of antihypertensive compliance using a self-administered questionnaire: development and use in a hypertension clinic]. *Presse Med.* 2001;30(21):1044-8.
76. Choo PW, Rand CS, Inui TS, Lee ML, Cain E, Cordeiro-Breault M, et al. Validation of patient reports, automated pharmacy records, and pill counts with electronic monitoring of adherence to antihypertensive therapy. *Med Care.* 1999;37(9):846-57.
77. Gonzalez JS, Schneider HE, Wexler DJ, Psaros C, Delahanty LM, Cagliero E, et al. Validity of medication adherence self-reports in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2013;36(4):831-7.
78. Viana M, Laszczynska O, Mendes S, Frioies F, Lourenco P, Bettencourt P, et al. Medication adherence to specific drug classes in chronic heart failure. *J Manag Care Spec Pharm.* 2014;20(10):1018-26.
79. Garfield S, Eliasson L, Clifford S, Willson A, Barber N. Developing the Diagnostic Adherence to Medication Scale (the DAMS) for use in clinical practice. *BMC Health Serv Res.* 2012;12:350.
80. Zeller A, Schroeder K, Peters TJ. An adherence self-report questionnaire facilitated the differentiation between nonadherence and nonresponse to antihypertensive treatment. *J Clin Epidemiol.* 2008;61(3):282-8.
81. Yao X, Abraham NS, Alexander GC, Crown W, Montori VM, Sangaralingham LR, et al. Effect of Adherence to Oral Anticoagulants on Risk of Stroke and Major Bleeding Among Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(2).
82. Egede LE, Lynch CP, Gebregziabher M, Hunt KJ, Echols C, Gilbert GE, et al. Differential impact of longitudinal medication non-adherence on mortality by race/ethnicity among veterans with diabetes. *J Gen Intern Med.* 2013;28(2):208-15.
83. Lau DT, Nau DP. Oral antihyperglycemic medication nonadherence and subsequent hospitalization among individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27(9):2149-53.
84. Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C, et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med.* 2000;133(1):21-30.
85. Gulick RM. Adherence to antiretroviral therapy: how much is enough? *Clin Infect Dis.* 2006;43(7):942-4.
86. Urquhart J. How much compliance is enough? *Pharm Res.* 1996;13(1):10-1.
87. Vrijens B, Urquhart J. Patient adherence to prescribed antimicrobial drug dosing regimens. *J Antimicrob Chemother.* 2005;55(5):616-27.
88. Johnson BF, Whelton A. A Study Design for Comparing the Effects of Missing Daily Doses of Antihypertensive Drugs. *Am J Ther.* 1994;1(4):260-7.
89. Guillebaud J. The forgotten pill - and the paramount importance of the pill-free week 1987. 35-43 p.
90. Morrison A, Stauffer ME, Kaufman AS. Relationship Between Adherence Rate Threshold and Drug 'Forgiveness'. *Clin Pharmacokinet.* 2017.
91. Zeller A, Taegtmeyer A, Martina B, Battegay E, Tschudi P. Physicians' ability to predict patients' adherence to antihypertensive medication in primary care. *Hypertens Res.* 2008;31(9):1765-71.
92. Bangsberg DR, Hecht FM, Clague H, Charlebois ED, Ciccarone D, Chesney M, et al. Provider assessment of adherence to HIV antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2001;26(5):435-42.
93. Kekäle M, Talvensaaari K, Koskenvesa P, Porkka K, Airaksinen M. Chronic myeloid leukemia patients' adherence to peroral tyrosine kinase inhibitors compared with adherence as estimated by their physicians. *Patient Prefer Adherence.* 2014;8:1619-27.

94. Cothenet J, Kretz S, Lelong H, Blacher J. Observance et maladies cardiovasculaires. *La Lettre du Cardiologue*. 2017;502-503(février-mars):20-3.
95. Wallace E, Salisbury C, Guthrie B, Lewis C, Fahey T, Smith SM. Managing patients with multimorbidity in primary care. *BMJ*. 2015;350:h176.
96. Costa E, Giardini A, Savin M, Menditto E, Lehane E, Laosa O, et al. Interventional tools to improve medication adherence: review of literature. *Patient Prefer Adherence*. 2015;9:1303-14.
97. Bouvy ML, Heerdink ER, Urquhart J, Grobbee DE, Hoes AW, Leufkens HG, et al. Effect of a pharmacist-led intervention on diuretic compliance in heart failure patients: a randomized controlled study. *J Card Fail*. 2003;9(5):404-11.
98. Nieuwlaat R, Wilczynski N, Navarro T, Hobson N, Jeffery R, Keenanasseril A, et al. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(11):CD000011.
99. Allemann SS, Nieuwlaat R, Navarro T, Haynes B, Hersberger KE, Arnet I. Congruence between patient characteristics and interventions may partly explain medication adherence intervention effectiveness: an analysis of 190 randomized controlled trials from a Cochrane systematic review. *J Clin Epidemiol*. 2017.
100. Pham T, Tubach F. État symptomatique acceptable ou Patient Acceptable Symptomatic State (PASS). *Revue du Rhumatisme*. 2009;76(7):602-4.
101. Terwee CB, Bot SD, de Boer MR, van der Windt DA, Knol DL, Dekker J, et al. Quality criteria were proposed for measurement properties of health status questionnaires. *J Clin Epidemiol*. 2007;60(1):34-42.
102. Streiner DL. Being inconsistent about consistency: when coefficient alpha does and doesn't matter. *J Pers Assess*. 2003;80(3):217-22.
103. Apgar V. A Proposal for a New Method of Evaluation of the Newborn Infant. Originally published in July 1953, volume 32, pages 250-259. *Anesth Analg*. 2015;120(5):1056-9.
104. Falissard B. Mesurer la subjectivité en santé. Perspective méthodologique et statistique. Paris: Masson; 2011.
105. Guyatt GH, Feeny DH, Patrick DL. Measuring health-related quality of life. *Ann Intern Med*. 1993;118(8):622-9.
106. Guyatt GH, Deyo RA, Charlson M, Levine MN, Mitchell A. Responsiveness and validity in health status measurement: a clarification. *J Clin Epidemiol*. 1989;42(5):403-8.
107. Lohr KN, Aaronson NK, Alonso J, Burnam MA, Patrick DL, Perrin EB, et al. Evaluating quality-of-life and health status instruments: development of scientific review criteria. *Clin Ther*. 1996;18(5):979-92.
108. Jaeschke R, Singer J, Guyatt GH. Measurement of health status. Ascertaining the minimal clinically important difference. *Control Clin Trials*. 1989;10(4):407-15.
109. Streiner DL, Kottner J. Recommendations for reporting the results of studies of instrument and scale development and testing. *J Adv Nurs*. 2014;70(9):1970-9.
110. Hawley ST, Zikmund-Fisher B, Ubel P, Jancovic A, Lucas T, Fagerlin A. The impact of the format of graphical presentation on health-related knowledge and treatment choices. *Patient Educ Couns*. 2008;73(3):448-55.
111. Shrout PE, Fleiss JL. Intraclass correlations: uses in assessing rater reliability. *Psychol Bull*. 1979;86(2):420-8.
112. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986;24(1):67-74.
113. Tran VT, Montori VM, Eton DT, Baruch D, Falissard B, Ravaud P. Development and description of measurement properties of an instrument to assess treatment burden among patients with multiple chronic conditions. *BMC Med*. 2012;10:68.

114. Juniper E, Guyatt, Jaeschke. How to develop and validate a new quality of life instrument. *Quality of Life and Pharmacoeconomics in Clinical Trials Second Edition* Raven Press Ltd, New York. 1996:49-56.
115. Ubel PA, Abernethy AP, Zafar SY. Full disclosure--out-of-pocket costs as side effects. *N Engl J Med*. 2013;369(16):1484-6.
116. Epstein J, Santo RM, Guillemin F. A review of guidelines for cross-cultural adaptation of questionnaires could not bring out a consensus. *J Clin Epidemiol*. 2015;68(4):435-41.
117. Beaton DE, Bombardier C, Guillemin F, Ferraz MB. Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self-report measures. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2000;25(24):3186-91.
118. Chin MH, Drum ML, Jin L, Shook ME, Huang ES, Meltzer DO. Variation in treatment preferences and care goals among older patients with diabetes and their physicians. *Med Care*. 2008;46(3):275-86.
119. Zulman DM, Kerr EA, Hofer TP, Heisler M, Zikmund-Fisher BJ. Patient-provider concordance in the prioritization of health conditions among hypertensive diabetes patients. *J Gen Intern Med*. 2010;25(5):408-14.
120. Srikrishna S, Robinson D, Cardozo L, Gonzalez J. Is there a discrepancy between patient and physician quality of life assessment? *NeuroUrol Urodyn*. 2009;28(3):179-82.
121. Devereaux PJ, Anderson DR, Gardner MJ, Putnam W, Flowerdew GJ, Brownell BF, et al. Differences between perspectives of physicians and patients on anticoagulation in patients with atrial fibrillation: observational study. *Bmj*. 2001;323(7323):1218-22.
122. Donovan JL, Blake DR. Patient non-compliance: deviance or reasoned decision-making? *Soc Sci Med*. 1992;34(5):507-13.
123. Barat I, Andreasen F, Damsgaard EM. Drug therapy in the elderly: what doctors believe and patients actually do. *Br J Clin Pharmacol*. 2001;51(6):615-22.
124. Horne R, Weinman J. Patients' beliefs about prescribed medicines and their role in adherence to treatment in chronic physical illness. *J Psychosom Res*. 1999;47(6):555-67.
125. Junius-Walker U, Wrede J, Voigt I, Hofmann W, Wiese B, Hummers-Pradier E, et al. Impact of a priority-setting consultation on doctor-patient agreement after a geriatric assessment: cluster randomised controlled trial in German general practices. *Qual Prim Care*. 2012;20(5):321-34.
126. Naderi SH, Bestwick JP, Wald DS. Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: meta-analysis on 376,162 patients. *Am J Med*. 2012;125(9):882-7.e1.
127. Mulley AG, Trimble C, Elwyn G. Stop the silent misdiagnosis: patients' preferences matter. *BMJ*. 2012;345:e6572.
128. Starfield B, Wray C, Hess K, Gross R, Birk PS, D'Lugoff BC. The influence of patient-practitioner agreement on outcome of care. *Am J Public Health*. 1981;71(2):127-31.
129. Christensen AJ, Howren MB, Hillis SL, Kaboli P, Carter BL, Cvengros JA, et al. Patient and physician beliefs about control over health: association of symmetrical beliefs with medication regimen adherence. *J Gen Intern Med*. 2010;25(5):397-402.
130. Mayor S. One in three people would rather risk shorter life than take a daily pill, US study finds. *BMJ*. 2015;350:h584.
131. Hutchins R, Viera AJ, Sheridan SL, Pignone MP. Quantifying the utility of taking pills for cardiovascular prevention. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2015;8(2):155-63.
132. Sauermann H, Franzoni C. Crowd science user contribution patterns and their implications. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(3):679-84.
133. Heckathorn DD. SNOWBALL VERSUS RESPONDENT-DRIVEN SAMPLING. *Sociol Methodol*. 2011;41(1):355-66.
134. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2017 [Available from: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/]

135. Tubach F, Ravaud P, Baron G, Falissard B, Logeart I, Bellamy N, et al. Evaluation of clinically relevant states in patient reported outcomes in knee and hip osteoarthritis: the patient acceptable symptom state. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(1):34-7.
136. Lyu H, Xu T, Brotman D, Mayer-Blackwell B, Cooper M, Daniel M, et al. Overtreatment in the United States. *PLoS One*. 2017;12(9):e0181970.
137. Ho PM, Magid DJ, Masoudi FA, McClure DL, Rumsfeld JS. Adherence to cardioprotective medications and mortality among patients with diabetes and ischemic heart disease. *BMC Cardiovasc Disord*. 2006;6:48.
138. Urquhart J, Vrijens B. Commentary on "A Framework for Quantifying the Influence of Adherence and Dose Individualization". *Clin Pharmacol Ther*. 2016;99(4):354-6.
139. Sidorkiewicz S, Tran VT, Cousyn C, Perrodeau E, Ravaud P. Development and validation of an instrument to assess treatment adherence for each individual drug taken by a patient. *BMJ open*. 2016;6(5):e010510.
140. Emsley R. Non-adherence and its consequences: understanding the nature of relapse. *World Psychiatry*. 2013;12(3):234-5.
141. Grassi G, Seravalle G, Mancia G. Cardiovascular consequences of poor compliance to antihypertensive therapy. *Blood Press*. 2011;20(4):196-203.
142. Hsu KL, Fink JC, Ginsberg JS, Yoffe M, Zhan M, Fink W, et al. Self-reported Medication Adherence and Adverse Patient Safety Events in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2015;66(4):621-9.
143. Barrett B, Ricco J, Wallace M, Kiefer D, Rakel D. Communicating statin evidence to support shared decision-making. *BMC Fam Pract*. 2016;17:41.
144. Ancker JS, Senathirajah Y, Kukafka R, Starren JB. Design features of graphs in health risk communication: a systematic review. *J Am Med Inform Assoc*. 2006;13(6):608-18.
145. Opel DJ, Taylor JA, Phillipi CA, Diekema DS. The intersection of evidence and values in clinical guidelines: who decides what constitutes acceptable risk in the care of children? *Hosp Pediatr*. 2013;3(2):87-91.
146. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010;138(5):1093-100.
147. Nelson HD, Zakher B, Cantor A, Fu R, Griffin J, O'Meara ES, et al. Risk factors for breast cancer for women aged 40 to 49 years: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2012;156(9):635-48.
148. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 Pt B):2889-934.
149. Goodman Lea A. Snowball Sampling. *Annals of Mathematical Statistics*. 1961;32:148-70.
150. Chesney MA, Morin M, Sherr L. Adherence to HIV combination therapy. *Soc Sci Med*. 2000;50(11):1599-605.
151. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12(3):189-98.
152. Johansson H, Azizieh F, Al Ali N, Alessa T, Harvey NC, McCloskey E, et al. FRAX- vs. T-score-based intervention thresholds for osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2017.
153. Mechanic D, McAlpine DD, Rosenthal M. Are patients' office visits with physicians getting shorter? *N Engl J Med*. 2001;344(3):198-204.

154. Buffel du Vaure C, Dechartres A, Battin C, Ravaud P, Boutron I. Exclusion of patients with concomitant chronic conditions in ongoing randomised controlled trials targeting 10 common chronic conditions and registered at ClinicalTrials.gov: a systematic review of registration details. *BMJ Open*. 2016;6(9):e012265.
155. Tran VT, Harrington M, Montori VM, Barnes C, Wicks P, Ravaud P. Adaptation and validation of the Treatment Burden Questionnaire (TBQ) in English using an internet platform. *BMC Med*. 2014;12:109.
156. Califf RM, Zarin DA, Kramer JM, Sherman RE, Aberle LH, Tasneem A. Characteristics of clinical trials registered in ClinicalTrials.gov, 2007-2010. *JAMA*. 2012;307(17):1838-47.
157. Sperber AD. Translation and validation of study instruments for cross-cultural research. *Gastroenterology*. 2004;126(1 Suppl 1):S124-8.
158. Morgan DJ, Brownlee S, Leppin AL, Kressin N, Dhruva SS, Levin L, et al. Setting a research agenda for medical overuse. *BMJ*. 2015;351:h4534.
159. Panel BtAGSBCUE. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63(11):2227-46.
160. Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Kennedy J, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2008;46(2):72-83.
161. Delzant G. L'observance. Comment l'améliorer? Faut-il l'améliorer? *Revue Prescrire*. 1985;5(49):34-6.
162. Prescrire R. Programmes industriels d' "aide à l'observance" :non merci ! *Revue Prescrire*. 2007;27(279):61-2.
163. Bohlen K, Scoville E, Shippee ND, May CR, Montori VM. Overwhelmed patients: a videographic analysis of how patients with type 2 diabetes and clinicians articulate and address treatment burden during clinical encounters. *Diabetes Care*. 2012;35(1):47-9.
164. Weiner SJ, Schwartz A. Contextual Errors in Medical Decision Making: Overlooked and Understudied. *Acad Med*. 2016;91(5):657-62.
165. Wolf MS, Curtis LM, Waite K, Bailey SC, Hedlund LA, Davis TC, et al. Helping patients simplify and safely use complex prescription regimens. *Arch Intern Med*. 2011;171(4):300-5.
166. Wong MC, Liu J, Zhou S, Li S, Su X, Wang HH, et al. The association between multimorbidity and poor adherence with cardiovascular medications. *Int J Cardiol*. 2014;177(2):477-82.
167. Buffel du Vaure C, Ravaud P, Baron G, Barnes C, Gilberg S, Boutron I. Potential workload in applying clinical practice guidelines for patients with chronic conditions and multimorbidity: a systematic analysis. *BMJ Open*. 2016;6(3):e010119.
168. Boyd CM, Darer J, Boulton C, Fried LP, Boulton L, Wu AW. Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases: implications for pay for performance. *JAMA*. 2005;294(6):716-24.
169. May C, Montori VM, Mair FS. We need minimally disruptive medicine. *BMJ*. 2009;339:b2803.
170. Herber OR, Gies V, Schwappach D, Thürmann P, Wilm S. Patient information leaflets: informing or frightening? A focus group study exploring patients' emotional reactions and subsequent behavior towards package leaflets of commonly prescribed medications in family practices. *BMC Fam Pract*. 2014;15:163.
171. Vinker S, Eliyahu V, Yaphe J. The effect of drug information leaflets on patient behavior. *Isr Med Assoc J*. 2007;9(5):383-6.

172. Elwyn G, Frosch D, Thomson R, Joseph-Williams N, Lloyd A, Kinnersley P, et al. Shared decision making: a model for clinical practice. *J Gen Intern Med.* 2012;27(10):1361-7.
173. Stacey D, Légaré F, Lewis KB. Patient Decision Aids to Engage Adults in Treatment or Screening Decisions. *JAMA.* 2017;318(7):657-8.
174. Reach G. L'éducation thérapeutique du patient comme élément structurant du parcours du soin. *Médecine des Maladies Métaboliques.* 2017;11(1):22-7.
175. Blalock SJ, Patel RA. Drug therapy concerns questionnaire: initial development and refinement. *J Am Pharm Assoc (2003).* 2005;45(2):160-9.
176. Muth C, van den Akker M, Blom JW, Mallen CD, Rochon J, Schellevis FG, et al. The Ariadne principles: how to handle multimorbidity in primary care consultations. *BMC Med.* 2014;12:223.
177. Gittell JH, Fairfield KM, Bierbaum B, Head W, Jackson R, Kelly M, et al. Impact of relational coordination on quality of care, postoperative pain and functioning, and length of stay: a nine-hospital study of surgical patients. *Med Care.* 2000;38(8):807-19.
178. Topol EJ, Steinhubl SR, Torkamani A. Digital medical tools and sensors. *JAMA.* 2015;313(4):353-4.
179. Kalantarian H, Motamed B, Alshurafa N, Sarrafzadeh M. A wearable sensor system for medication adherence prediction. *Artif Intell Med.* 2016;69:43-52.
180. Masand P, Han C, Pae CU. Will the Proteus sensor enhance adherence to aripiprazole or other antipsychotics? *Expert Rev Neurother.* 2017;17(4):319-21.
181. Gonzalez-Gil T. Do interventions to improve medication adherence work? *Nurs Times.* 2015;111(44):21.
182. Conway MC, Kelechi JT. Digital Health for Medication Adherence in Adult Diabetes or Hypertension: An Integrative Review. *JMIR Diabetes.* 2017;2(2):e20.
183. Staessen J. [Technology to improve adherence in community pharmacy: a literature review]. *J Pharm Belg.* 2015(1):16-23.
184. Lester RT, Ritvo P, Mills EJ, Kariri A, Karanja S, Chung MH, et al. Effects of a mobile phone short message service on antiretroviral treatment adherence in Kenya (WelTel Kenya1): a randomised trial. *Lancet.* 2010;376(9755):1838-45.
185. Clifford S, Barber N, Horne R. Understanding different beliefs held by adherers, unintentional nonadherers, and intentional nonadherers: application of the Necessity-Concerns Framework. *J Psychosom Res.* 2008;64(1):41-6.
186. Shinbane JS, Saxon LA. Digital monitoring and care: Virtual medicine. *Trends Cardiovasc Med.* 2016;26(8):722-30.
187. Hewson C, Laurent D, Vogel C. Proper methodologies for psychological and sociological studies conducted via the Internet. *Behavior Research Methods, Instruments & Computers.* 1996;28(2):186-91.
188. Boutron I, Dechartres A, Baron G, Li J, Ravaud P. Sharing of Data From Industry-Funded Registered Clinical Trials. *JAMA.* 2016;315(24):2729-30.
189. Atkinson MJ, Sinha A, Hass SL, Colman SS, Kumar RN, Brod M, et al. Validation of a general measure of treatment satisfaction, the Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM), using a national panel study of chronic disease. *Health Qual Life Outcomes.* 2004;2:12.

Observance médicamenteuse chez les patients prenant un traitement au long cours

Résumé :

Avec le vieillissement de la population et les progrès médicaux, le nombre de patients souffrant d'une maladie chronique et devant prendre chaque jour un ou plusieurs médicaments est en augmentation. La non-observance, définie comme l'absence de concordance entre les comportements des patients et les prescriptions médicales, pose de nombreux défis aux cliniciens et aux chercheurs par sa complexité et son caractère dynamique au cours du temps.

Dans un premier temps, nous avons développé un outil de mesure de l'observance médicamenteuse chez les patients prenant un traitement au long cours, en prenant en compte les différents types de comportements de non observance, médicament par médicament. La validité et fiabilité de cet instrument ont été évaluées en France, auprès de 243 patients.

Dans un deuxième temps, nous avons réalisé une étude auprès de 128 binômes médecin-patient qui a mis en évidence une discordance entre l'observance médicamenteuse déclarée par les patients et l'importance des médicaments selon leur médecin traitant. Certains médicaments considérés comme importants par les médecins n'étaient pas correctement pris (situation potentiellement à risque) ; à l'inverse, certains médicaments de moindre importance étaient pris scrupuleusement, posant alors la question d'un fardeau évitable ou d'une potentielle surprescription.

Dans un troisième temps, nous avons développé un outil collaboratif en ligne permettant à 544 médecins d'évaluer le seuil de non observance à partir duquel le risque encouru par le patient était inacceptable selon eux, en fonction du comportement de non observance (oubli ponctuel ou pause de plusieurs jours), et du médicament. Les estimations des médecins étaient très variables en fonction des médicaments, suggérant que les médicaments n'ont pas tous la même « tolérance à l'oubli » selon les médecins.

Nos travaux ont permis de confirmer la complexité de l'observance qui ne se résume pas à une caractérisation binaire « bonne observance » ou « mauvaise observance ». Les perspectives de ces travaux seront le développement d'un outil de mesure en ligne inspiré de notre premier travail, ainsi que la comparaison des données de notre troisième travail avec des données d'observance. Une réflexion pour favoriser la discussion entre médecins et patients reste nécessaire, avec pour objectif une observance « optimale » et non forcément « parfaite », tenant compte des difficultés rencontrées par les patients.

Mots-clés : observance médicamenteuse ; maladies chroniques ; approche centrée patient

