



**HAL**  
open science

## Prédire l'adhésion aux traitements immunosuppresseurs chez le patient transplanté : étude PrATIS

Amélie Hugon

► **To cite this version:**

Amélie Hugon. Prédire l'adhésion aux traitements immunosuppresseurs chez le patient transplanté : étude PrATIS. Sciences pharmaceutiques. 2011. dumas-00685250

**HAL Id: dumas-00685250**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00685250>**

Submitted on 4 Apr 2012

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

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

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER GRENOBLE I  
FACULTE DE PHARMACIE  
Domaine de la Merci – La Tronche

ANNEE : 2011

N°

**MEMOIRE DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES DE  
PHARMACIE HOSPITALIERE ET DES COLLECTIVITES**

*Conformément aux dispositions du décret N°90-810 du 10 septembre 1990 tient lieu de*

**THESE  
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN  
PHARMACIE  
DIPLOME D'ETAT**

**PREDIRE L'ADHESION AUX TRAITEMENTS  
IMMUNOSUPPRESSEURS CHEZ LE PATIENT TRANSPLANTE :  
ETUDE PRATIS**

Par

**Mlle Amélie HUGON**

Née le 10 Avril 1984 à ANNECY (74)

**Thèse soutenue publiquement à la Faculté de Pharmacie de GRENOBLE**

**Le 26 Septembre 2011**

**DEVANT LE JURY COMPOSE DE**

**Président de Jury** : Mr le Docteur Benoit ALLENET

**Directeur de thèse** : Mr le Docteur Matthieu ROUSTIT

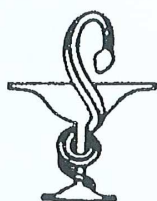
Mr le Professeur Pascal PANSU

Mme le Docteur Elisabeth BORREL

Mr le Docteur Paolo MALVEZZI

Mr le Docteur Sébastien QUETANT

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



UFR  
DE PHARMACIE  
DE GRENOBLE

UNIVERSITE  
JOSEPH FOURIER  
SCIENCES. TECHNOLOGIE. SANTÉ.



UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE  
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté : Mme le Professeur Renée GRILLOT  
Vice -Doyen et Directeur des Etudes : Mme Edwige NICOLLE

Année 2010-2011

MAITRES DE CONFERENCES DE PHARMACIE (n = 34)

ALDEBERT	Delphine	Parasitologie - Mycologie (L.A.P.M)
ALLENET	Benoît	Pharmacie Clinique (ThEMAS TIMC-IMAG / MCU-PH)
BATANDIER	Cécile	Nutrition et Physiologie (L.B.F.A)
BRETON	Jean	Biologie Moléculaire / Biochimie (L.C.I.B - LAN)
BRIANCON-MARJOLLET	Anne	Physiologie Pharmacologie (HP2)
BUDAYOVA SPANO	Monika	Biophysique (I.B.S)
CAVAILLES	Pierre	Biologie Cellulaire et génétique (L.A.P.M)
CHOISNARD	Luc	Pharmacotechnie (D.P.M)
DELETRAZ-DELPORTE	Martine	Droit Pharmaceutique
DEMEILLIERS	Christine	Biochimie (L.B.F.A.)
DURMORT-MEUNIER	Claire	Biotechnologies (I.B.S.)
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie (D.P.M.)
GERMI	Raphaële	Microbiologie (U.V.H.C.I. / MCU-PH)
GILLY	Catherine	Chimie Thérapeutique (D.P.M.)
GROSSET	Catherine	Chimie Analytique (D.P.M.)
GUIEU	Valérie	Chimie Analytique (D.P.M)
HININGER-FAVIER	Isabelle	Biochimie (L.B.F.A)
JOYEUX-FAURE	Marie	Physiologie -Pharmacologie (HP2)
KHALEF	Nawel	Pharmacie Galénique (TIMC-IMAG)
KRIVOBOK	Serge	Biologie Végétale et Botanique (L.C.B.M)
MOUHAMADOU	Bello	Cryptogamie, Mycologie Générale (L.E.C.A)
MORAND	Jean-Marc	Chimie Thérapeutique (D.P.M.)
MELO DE LIMA	Christelle	Probabilités Biostatistiques (L.E.C.A)
NICOLLE	Edwige	Chimie Thérapeutique (D.P.M.)
PERES	Basile	Pharmacognosie (D.P.M)
PEUCHMAUR	Marine	Chimie Organique (D.P.M)
PINEL	Claudine	Parasitologie - Mycologie Médicale (GIN / MCU-PH)
RACHIDI	Walid	Biochimie (L.C.I.B)
RAVEL	Anne	Chimie Analytique (D.P.M.)
RAVELET	Corinne	Chimie Analytique (D.P.M.)
SOUARD	Florence	Pharmacognosie (D.P.M)
TARBOURIECH	Nicolas	Biophysique (U.V.H.C.I.)
VANHAVERBEKE	Cécile	Chimie organique (D.P.M.)
VILLET	Annick	Chimie Analytique (VP Form Adjoint UJF, D.P.M.)

Mise à jour du 08/09/2009

1



ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES (AHU) (N=2)

BUSSER Benoit	Biochimie (IAB, AHU- Biochimie)
MONNERET Denis	Biochimie (HP2, AHU- Biochimie)

ENSEIGNANTS ANGLAIS (N = 3)

COLLE Pierre Emmanuel	Maître de Conférence
FITE Andrée	Professeur Certifié
GOUBIER Laurence	Professeur Certifié

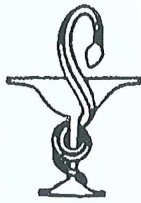
ATER (N = 4.5)

DEFENDI Frederica	ATER	Immunologie Médicale (GREPI-TIMC)
GRATIA Séverine	½ ATER	Biochimie Biotechnologie (LBFA)
REGENT Myriam	½ ATER	Biochimie Biotechnologie (IAB)
ROSSI Caroline	ATER	Anglais Master ISM (JR)
RUFFIN Emilie	ATER	Pharmacie Galénique (Therex/TIMC, La serve)
SAPIN Emilie	ATER	Physiologie Pharmacologie (HP2)

MONITEURS ET DOCTORANTS contractuels (N= 7)

BOUCHET Audrey	(01-10-2009 au 30-09-2012)	Biotechnologie (GIN, ESRF)
DUCAROUGE Benjamin	(01-10-2008 au 30-09-2011)	Laboratoire HP2 (JR)
FAVIER Mathieu	(01-10-2009 au 30-09-2012)	Laboratoire HP2 (JR)
GRAS Emmanuelle	(01-10-2010 au 30-09-2013)	Laboratoire HP2 (JR)
HAUDECOEUR Romain	(01-10-2008 au 30-09-2011)	Chimie Thérapeutique (DPM)
LESART Anne-Cécile	(01-10-2009 au 30-09-2013)	Informatique C2i
POULAIN Laureline	(01-10-2009 au 30-09-2012)	Laboratoire HP2 (JR)

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches  
CHU : Centre Hospitalier Universitaire  
CIB : Centre d'Innovation en Biologie  
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire  
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire  
IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse et Ontogenèse »  
IBS : Institut de Biologie Structurale  
JR : Jean Roget  
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes  
LBFA : Laboratoire de Bioénergétique Fondamentale et Appliquée  
LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux  
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie  
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine  
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition  
UVHCI: Unit of Virus Host Cell Interactions



UFR  
DE PHARMACIE  
DE GRENOBLE

UNIVERSITE  
JOSEPH FOURIER  
SCIENCES. TECHNOLOGIE. SANTÉ.



UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE  
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté : Mme le Professeur Renée GRILLOT  
Vice-Doyen et Directeur des Etudes : Mme Edwige NICOLLE

Année 2010-2011

PROFESSEURS A L'UFR DE PHARMACIE (N=17)

BAKRI	Aziz	Pharmacie Galénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (TIMC-IMAG)
BOUMENDJEL	Ahcène	Chimie Organique (D.P.M.)
BURMEISTER	Wilhelm	Physique (U.V.H.C.I)
CALOP	Jean	Pharmacie Clinique (TIMC-IMAG, PU-PH)
DANEL	Vincent	Toxicologie (SMUR SAMU / PU-PH)
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Inorganique (D.P.M.)
DROUET	Christian	Immunologie Médicale (TIMC-IMAG)
DROUET	Emmanuel	Microbiologie (U.V.H.C.I)
FAURE	Patrice	Biochimie (HP2 / PU-PH)
GODIN-RIBUOT	Diane	Physiologie – Pharmacologie (HP2)
GRILLOT	Renée	Parasitologie - Mycologie Médicale (Doyen / LAPM, PU-PH)
LENORMAND	Jean Luc	Ingénierie Cellulaire, Biothérapies (Therex, TIMC-IMAG)
PEYRIN	Eric	Chimie Analytique (D.P.M.)
SEVE	Michel	Biochimie - Biotechnologie (IAB, PU-PH)
RIBUOT	Christophe	Physiologie - Pharmacologie (HP2)
ROUSSEL	Anne-Marie	Biochimie Nutrition (L.B.F.A)
WOUESSIDJEWE	Denis	Pharmacotechnie (D.P.M.)

Mise à jour le 27/09/2009



UFR  
DE PHARMACIE  
DE GRENOBLE



**PROFESSEURS ASSOCIES (PAST) (N=3)**

BELLET	Béatrice	Pharmacie Clinique
RIEU	Isabelle	Qualitologie (Praticien Attaché - CHU)
TROUILLER	Patrice	Santé Publique (Praticien Hospitalier - CHU)

**PROFESSEUR AGREGE (PRAG) (N=1)**

GAUCHARD	Pierre Alexis	Chimie (D.P.M.)
----------	---------------	-----------------

CHU : Centre Hospitalier Universitaire  
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire  
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire  
IAB : Institut Albert Bonniot  
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes  
LBFA : Laboratoire de Bioénergétique Fondamentale et Appliquée  
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie  
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques  
PAST : Professeur Associé à Temps Partiel  
PRAG : Professeur Agrégé  
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition  
UVHCI: Unit of Virus Host Cell Interactions

Mise à jour le 27/09/2009

# Remerciements

A **Benoit Allenet** pour m'avoir confié ce sujet qui me plaît. Pour toutes ces heures passées à construire et mettre en œuvre ce beau projet, je te remercie sincèrement.

A **Matthieu Roustit**, pour ta disponibilité sans faille, tes précieux conseils en méthodologie, statistiques... et surtout ton soutien dans les nombreux moments de doutes ! Je te remercie d'avoir accepté la direction de cette thèse.

A **Pascal Pansu**, pour m'avoir permis de m'élargir l'esprit et pour tes compétences en psychologie sociale et en sciences de l'éducation.

A **Sébastien Quetant** de m'avoir accueilli et intégré dans le service de pneumologie. Pour les bons moments partagés durant ces deux semestres d'internat et pour ta présence dans ce jury, je te remercie.

A **Elisabeth Borrel** pour l'accueil dans votre service et vos encouragements au démarrage de ce projet. Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury.

A **Paolo Malvezzi** de m'avoir permis de venir faire ce travail dans votre service et d'avoir spontanément accepté de juger ce travail.

Aux équipes de transplantation pulmonaire, cardiaque, hépatique et rénale de m'avoir ouvert les portes des services pour la réalisation de ce projet. Je remercie toutes les personnes de ces services pour leur accueil et leurs encouragements.

J'adresse aussi mes remerciements aux personnes « ressources » pour vos contributions à l'élaboration et l'avancement de ce projet : Audrey Lehmann, Adeline Paris, Claire Chapuis, Magalie Baudrant, Marie Noëlle Hilleret, Pierrick Bedouch et Thierry Romanet.

A toutes les personnes rencontrées au cours de mon internat : internes, pharmaciens, médecins, préparateurs, aide préparateurs, infirmières, aide soignants, cadre, techniciens... et qui m'ont tant apporté que ce soit sur le plan personnel que professionnel.

A toute l'équipe de la Pharmacie du Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble pour ces trois enrichissantes années d'internat.

A toute l'équipe du CIC pour ce semestre passé à vos côtés, pour votre soutien et votre bonne humeur.

A toute l'équipe du Centre Hospitalier de la Région d'Annecy, de m'avoir intégrée au sein de votre équipe et pour votre accueil chaleureux et convivial.

Sans oublier, les patients, merci de m'avoir accordé de votre précieux temps. Je vous remercie pour vos témoignages.



A mes parents, de m'avoir laissé la liberté de choisir mon chemin, de m'avoir accordé votre confiance et un soutien sans faille. Un grand merci d'avoir supporté mes humeurs au quotidien. Trouvez en ce travail, le témoignage de ma profonde reconnaissance. Ce travail est pour vous.

A mon frère Adrien, que nos différences continuent de faire notre force.

A mes grands-parents, fidèles au poste, merci pour votre soutien au quotidien.

A toute ma « grande famille », qu'il est bon de se sentir soutenu et encouragé.

A mes amis, ceux de loin comme ceux de tout près, pour les bons moments passés et à venir.

A Cédric ma moitié, pour ta présence et ton incommensurable patience.

## Table des matières

INDEX DES FIGURES.....	10
INDEX DES TABLEAUX.....	10
TABLE DES ANNEXES.....	10
Liste des Abréviations .....	11
<b>Introduction.....</b>	<b>12</b>
Mesure de l'adhésion chez le patient transplanté.....	13
Les facteurs qui influencent l'adhésion .....	15
Les croyances envers les médicaments .....	16
La satisfaction.....	17
La Théorie du Comportement Planifié (TCP).....	18
<b>Présentation de l'article.....</b>	<b>23</b>
Introduction.....	25
Patients and Methods.....	27
Design and study population .....	27
Measures.....	28
Results.....	33
Characteristics of the population .....	33
Prevalence of Non-adherence.....	33
Analyzes of TPB Measurements.....	37
Test of models .....	40
Satisfaction and beliefs.....	40
Predictor of non-adherence in the multivariate analysis.....	40
Discussion .....	42
<b>Discussion générale et conclusion .....</b>	<b>46</b>
Bibliographie .....	51
Annexes .....	56

## INDEX DES FIGURES

<i>Figure 1: Les bases de la théorie du comportement planifié (39)</i> .....	20
<i>Figure 2: Flowchart of screened and included patients</i> .....	34
<i>Figure 3 : Summary of regression results</i> .....	39

## INDEX DES TABLEAUX

<i>Table 1: Demographic and clinical characteristics of the studied population (n=157)</i> .....	35
<i>Table 2: Demographic characteristics in adherent patients</i> .....	36
<i>Table 3 : Mean (SD) scores of the different dimensions of the TPB model, satisfaction with medication and beliefs between heart, lung, liver and kidney transplant recipients</i> .....	38
<i>Table 4: Factors associated with adherence in univariate and multivariate analysis</i> .....	41

## TABLE DES ANNEXES

<i>Annexe A : Questionnaire informations générales sur le patient</i> .....	56
<i>Annexe B : Questionnaire Morisky-Green</i> .....	57
<i>Annexe C : Questionnaire BMQ</i> .....	58
<i>Annexe D : Questionnaire TCP</i> .....	59
<i>Annexe E : Questionnaire SatMED-Q®</i> .....	60

## Liste des Abréviations

BAASIS: Basel Assessment of Adherence Scale for ImmunoSuppressives

BMQ : Belief Medical Questionnaire

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

IMBP: the Integrative Model of Behavioral Prediction.

IC : Intervalle de Confiance

IS : Immunosuppresseurs

ITAS : Immunosuppressant Therapy Adherence Instrument

MARS : Medication Adherence Rating Scale

NS : Non Significant

OR : Odds Ratio

PrATIS : Prédire l'Adhésion aux Traitements Immunosuppresseurs

SatMED-Q®: Treatment Satisfaction with Medicines Questionnaire

SD : Standard Deviation

TCP: Théorie du Comportement Planifié

TPB: Theory of Planned Behavior

TSQM: Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication

## Introduction

L'observance thérapeutique peut se définir comme l'adéquation entre le comportement du patient et les recommandations de son médecin concernant sa prise en charge thérapeutique. Nous préférons utiliser le terme d'adhésion thérapeutique, qui implique la participation active du patient dans la prise en charge de sa maladie et de ses traitements (1).

L'adhésion thérapeutique au traitement est une composante essentielle de la prise en charge du patient transplanté. L'absence d'adhésion aux traitements immunosuppresseurs (IS) est responsable chez le patient transplanté de rejets de l'organe greffé, d'une perte de chance quant à la persistance de la greffe, d'une augmentation de la mortalité (2, 3), ainsi qu'un accroissement du coût de sa prise en charge (4).

Les données de la littérature sur la prévalence des comportements d'adhésion chez le patient transplanté varient selon le type de greffe (5-9). Peu de travaux ont été publiés dans le domaine de la transplantation pulmonaire et cardiaque. Une revue de la littérature récente de Korb-Savoldelli a montré que le taux de non-adhésion varie de 1 à 42.9% dans ces deux types de populations (10). Chez le patient transplanté hépatique, Burra *et al.* ont présenté des résultats similaires, le taux de non-adhésion aux traitements immunosuppresseurs fluctuant entre 15 et 40 % (11). En transplantation rénale, les études sont plus nombreuses ; Denhaerynck *et al.* mettent en évidence une grande dispersion du taux de non-adhésion. Dans les études répertoriées, la proportion de patients non-adhérents varient de 2 à 67% (2).

Toute greffe confondue, on constate une forte hétérogénéité des résultats de la prévalence de l'adhésion, qui peut en partie s'expliquer par la non-standardisation de la mesure.

### ***Mesure de l'adhésion chez le patient transplanté***

En pratique, différentes mesures de l'adhésion thérapeutique coexistent. On distingue les mesures directes et les mesures indirectes. Pour les premières, on y associe les marqueurs biologiques et cliniques de l'efficacité du traitement, l'observation directe par une tierce personne de la prise effective du médicament et les taux sériques ou urinaires du médicament ou de ses métabolites. Le suivi thérapeutique pharmacologique des immunosuppresseurs est effectué régulièrement chez le patient transplanté pour le tacrolimus, la ciclosporine et l'évérolimus. L'accessibilité de ces dosages permet leur utilisation comme mesure objective de l'adhésion thérapeutique. Les mesures indirectes regroupent quant à elles, les auto-questionnaires, les systèmes électroniques, le renouvellement d'ordonnances à la pharmacie et le décompte des comprimés non pris (12). Chaque méthode de mesure de l'adhésion présente ses avantages et ses inconvénients, mais aucune n'a démontré assez de sensibilité et de spécificité pour définir un « gold standard » de la mesure. De surcroît, pour un même type de mesure, différentes approches peuvent être employées. Ainsi, concernant les auto-questionnaires, plusieurs échelles de mesure ont été développées. Les plus utilisées sont celles adaptées de l'échelle développée par Morisky *et al.* (13). Initialement utilisée chez les patients hypertendus, la validation a été étendue par

la suite à d'autres maladies. Elles comportent de 4 à 8 items de type oui/non, et ciblent la mémoire et l'inattention avec par exemple les items : « *Ce matin, avez-vous oublié de prendre vos médicaments ?* » et « *Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que certains jours votre mémoire vous fait défaut ?* », ainsi que la connaissance et l'opinion avec les items : « *Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que certains jours vous avez l'impression que votre traitement vous fait plus de mal que de bien ?* » et « *Pensez-vous que vous avez trop de comprimés à prendre ?* ». Cette échelle a été validée en langue française et permet de définir trois profils d'observance ; « bonne observance », « minimales problèmes d'observance », et « mauvaise observance » (14). Dans le seul domaine de la transplantation, une vingtaine d'échelles spécifiques ont été développées (15), mais aucune n'a été validée en langue française. Citons parmi elles l'échelle ITAS (*Immunosuppressant Therapy Adherence Instrument*) (16), l'échelle BAASIS (*Basel Assessment of Adherence Scale for ImmunoSuppressives*) (17, 18) ou encore l'échelle MARS (*Medication Adherence Rating Scale*) (19).

Ainsi, l'absence de « gold standard » de mesure de l'adhésion thérapeutique rend difficile l'interprétation et la comparaison des chiffres annoncés dans les études. Afin d'augmenter la pertinence de l'évaluation de l'adhésion, l'association de deux méthodes est recommandée (20).

## ***Les facteurs qui influencent l'adhésion***

Détecter la non-adhésion et tenter de l'améliorer est une tâche difficile. Il a été clairement établi que l'adhésion à un traitement prescrit ne résulte pas d'un simple processus de conformité (observance ou obéissance) du patient aux prescriptions médicales. L'adoption (ou non) de comportements durables de santé résulte d'une interaction complexe entre plusieurs facteurs dont ceux liés à la personne (facteurs personnels démographiques et socio-économiques, cognitifs, psychosociaux), ceux liés à la maladie et au traitement et ceux liés à l'entourage et aux soignants (21, 22).

Pour orienter les interventions éducatives visant à améliorer l'adhésion des traitements médicamenteux vers les patients qui sont le plus à risque de non-adhésion, il est nécessaire de cerner leurs comportements de santé et les différentes composantes qui entrent en jeu dans le processus d'adhésion (23). Identifier les facteurs d'adhésion et de non-adhésion au traitement est donc un enjeu clé dans la prise en charge du patient transplanté.

Certaines données sociodémographiques ont été mises en évidence dans les comportements d'adhésion chez le patient transplanté. On retrouve ainsi fréquemment dans la littérature que les patients jeunes, les patients isolés, les patients avec un niveau d'éducation faible, et/ou les patients ayant reçu une greffe récemment, seraient plus à risque de non-adhésion thérapeutique (2, 5, 24). Ces données se retrouvent pour le patient transplanté pulmonaire, cardiaque, hépatique et rénal.



Ces comportements de non-adhésion ne se limitent pas aux traitements médicamenteux. Des comportements de non-adhésion aux règles d'hygiène de vie comme l'arrêt de la consommation de tabac ou d'alcool, l'activité physique ou l'alimentation ont aussi été décrits (8).

### **Les croyances envers les médicaments**

Horne et Weinman ont constaté que pour les patients atteints de maladies chroniques, les croyances sur les médicaments sont un meilleur indicateur de l'adhésion que les facteurs cliniques ou sociodémographiques (25). Un questionnaire de représentations des médicaments de 18 items, le BMQ (Belief medical questionnaire) a été développé par Horne (26). Il permet d'évaluer les représentations des médicaments et l'importance que les patients attribuent à leur traitement. Il comporte 18 items et deux parties : le BMQ général et le BMQ spécifique. Le BMQ général (8 items), évalue les croyances que les patients développent sur la médecine en générale : 4 items pour les croyances concernant l'aspect nocif des médicaments, 4 autres pour les croyances relatives aux médecins et leurs pratiques. Le BMQ spécifique (10 items) mesure les représentations que les patients forment par rapport à leur prescription médicale : 5 items évaluent les représentations que les patients forment par rapport à leur prescription médicale, 5 items mesurent les croyances par rapport au risque de dépendance et d'effets secondaires provoqués par les traitements.

## **La satisfaction**

Shikiar définit la satisfaction vis-à-vis du traitement médicamenteux comme «l'évaluation du processus de prise du médicament et des résultats qui lui sont associés » (27). Un lien entre l'adhésion et la satisfaction du patient vis-à-vis de son traitement médicamenteux a été démontré dans les maladies chroniques (28). Peu de travaux ont été publiés dans le domaine de la transplantation, il devient dès lors intéressant de tester ce facteur dans notre étude. Il existe deux questionnaires génériques évaluant la satisfaction vis-à-vis des traitements dans les maladies chroniques : le *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication* (TSQM®) de Atkinson *et al.*, et le *Treatment Satisfaction with Medicines Questionnaire* (SatMed-Q®), développé par Ruiz *et al* (29). Le SatMed-Q® présente l'avantage d'explorer six dimensions : les effets indésirables, l'efficacité du traitement médicamenteux, les aspects pratiques du traitement médicamenteux, les effets du traitement sur le quotidien, la qualité du suivi de la maladie par les professionnels de santé ainsi que satisfaction globale. Nous avons récemment validé la version française du SatMed-Q® (Annexe E) auprès de patients atteints de diverses pathologies chroniques, y compris des patients transplantés (30).

## La Théorie du Comportement Planifié (TCP)

Si plusieurs interventions éducatives ont été développées pour augmenter l'adhésion thérapeutique en post transplantation des patients les plus à risque, il reste qu'elles visent surtout la modification des attitudes des sujets. Ce point a ses limites et interroge d'autant plus que le lien entre attitude (ce que pense la personne) et comportement effectif (ce qu'elle fait) reste une question critique. De nombreuses études en psychologie révèlent que les liens entre attitudes et comportements sont faibles. La Théorie du Comportement Planifié (TCP), ou *Theory of Planned Behavior* (31, 32) est un modèle de psychologie sociale cognitive utilisé avec succès pour prédire un large éventail de comportements liés à la santé (17, 33-38). Elle représente une variante de la Théorie de l'Action Raisonnée. Selon ce modèle, le comportement d'une personne serait déterminé par son intention comportementale à l'adopter. Cette intention serait quant à elle déterminée par l'attitude de la personne et par ses normes subjectives relatives au comportement en question.

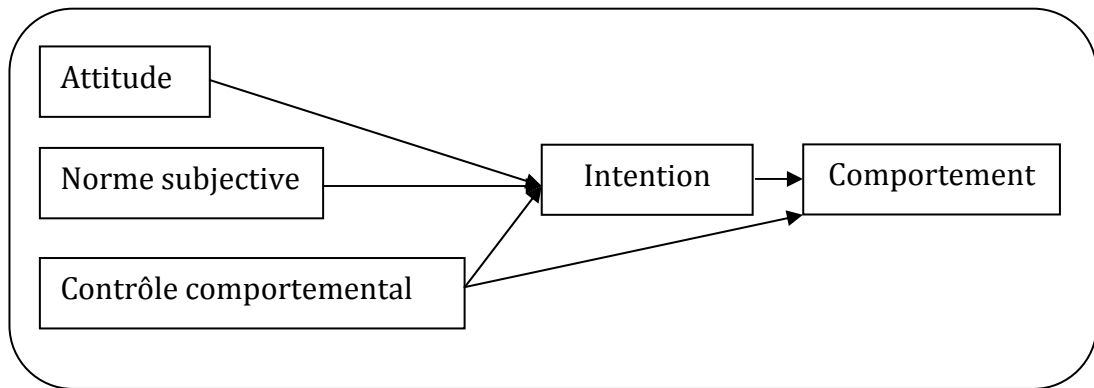
**L'attitude** envers le comportement est l'évaluation favorable ou non à l'égard de l'accomplissement de ce comportement dans notre étude : « prendre les IS comme prescrit ». Elle a pour composantes : les croyances sur les conséquences du comportement (exemple : fumer provoque le cancer) et le jugement (ou valeur) correspondant, positif ou négatif, sur chacune des caractéristiques du comportement (c'est grave versus ce n'est pas grave d'avoir un cancer).

**La norme subjective** prend la forme de la pression sociale perçue par la personne à émettre ou non le comportement. Elle est déterminée par la perception des

opinions des personnes importantes pour lui. Elle dépend des croyances d'un individu quant à l'opinion des personnes ou de groupes de référence par rapport à la réalisation d'un comportement (croyance normative) et l'envie ou la motivation de se conformer au groupe (désir de l'individu de suivre ou non les incitations à se conformer).

La théorie du comportement planifié a été proposée par Ajzen afin de prendre en compte les comportements qui ne peuvent pas être modifiés activement par le sujet, à cause du contrôle limité qu'il a sur eux.

Il modifie la Théorie de l'action raisonnée en y ajoutant un troisième élément : **le contrôle comportemental perçu**. Ce concept est défini par la croyance de l'individu dans l'idée qu'il sera facile ou non d'adopter un certain comportement. Il dépend de facteurs externes (obstacles, ressources, etc.) ou internes (motivation, volonté, habileté, etc.). Dans ce cadre, l'adoption du comportement ne dépend plus uniquement de la motivation, mais aussi de facteurs non motivationnels qui interfèrent avec l'intention comportementale. En effet, plusieurs comportements nécessitent des ressources, des habiletés et des opportunités sur lesquelles l'individu n'a pas un contrôle total. La perception du contrôle sur le comportement traduit la présence de facteurs externes contraignant la réalisation d'un comportement donné ainsi que la perception de l'individu de son efficacité personnelle en vue de réaliser ce comportement. Les bases de la TCP sont décrites dans la figure 1.



**Figure 1: Les bases de la théorie du comportement planifié (39)**

L'idée principale qui découle de cette nouvelle théorie se résume ainsi : les individus ne seront pas susceptibles de développer une forte intention d'agir et de se comporter d'une certaine façon s'ils croient ne pas avoir les ressources nécessaires ou les opportunités pour y arriver et ce, même s'ils possèdent des attitudes favorables envers le comportement en question et s'ils estiment que les membres de leur entourage approuveraient le comportement (normes subjectives).

Ce modèle présente plusieurs avantages par rapport aux autres modèles :

- un petit nombre de construits,
- les construits autres que ceux du modèle n'interviennent pas directement dans le comportement (informations médicales, données démographiques...),
- des guides méthodologiques pour la construction de questionnaire ont été développés, permettant de mesurer chaque variable du modèle (31, 39-41).

Dans le cadre de la greffe d'organe, et en ciblant la prise d'immunosuppresseurs comme comportement cible, Chisholm *et al.* ont développé un auto questionnaire explorant les dimensions du TCP (attitude, contrôle comportemental perçu, norme subjective et intentions) en y ajoutant une nouvelle variable : le comportement passé (42) (Annexe D). Les résultats de cette étude montrent que les attitudes favorables et les contrôles comportementaux perçus forts prédisent le mieux les intentions de se conformer à la prescription d'immunosuppresseurs.

Toutefois la validité externe de ce travail nord-américain est difficile à établir. Par ailleurs, il se limite aux transplantations rénales, et il n'est pas exclu que les représentations des patients greffés varient en fonction de l'organe transplanté.

De ce constat est née l'idée de réaliser une étude prospective chez le patient transplanté pulmonaire, cardiaque, hépatique et rénal au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Grenoble, afin de définir quelles variables influencent l'adhésion. Nous mobiliserons un modèle de psychologie sociale cognitive : la Théorie du Comportement Planifié (TCP), associé aux croyances des patients (questionnaire BMQ : Annexe C) et leur satisfaction quant à leur traitement (questionnaire SatMed-Q® : Annexe E).

L'objectif principal de cette étude est de tester si les variables de la TCP, les croyances et la satisfaction envers les traitements, peuvent être des facteurs prédictifs de l'adhésion.

Nous évaluerons également l'influence des données socio démographiques (Annexe A) et paramètres thérapeutiques. L'adhésion du patient sera évaluée par un auto-questionnaire dérivé du Medication Adherence Questionnaire (MAQ®) de

Morisky-Green (14) (Annexe B). Les taux sériques seront également recueillis dans les dossiers patients sur les 6 derniers mois précédant l'inclusion dans l'étude, afin de définir les taux infra et supra thérapeutiques. Critères objectif et subjectif seront ainsi associés pour créer un score composite basé sur le modèle de Schäfer (43).

## Présentation de l'article

### **Theory of planned behavior, beliefs and satisfaction with medication to predict adherence in solid organ transplant recipients**

A. Hugon <sup>1</sup>, M. Roustit <sup>2</sup>, A. Lehmann<sup>1</sup>, P. Bedouch <sup>1,3</sup>, C. Saint-Raymond <sup>4</sup>, E.Borrel <sup>5</sup>, MN. Hilleret <sup>6</sup>, P.Malvezzi <sup>7</sup>, L. Foroni <sup>1</sup>, P. Pansu <sup>8</sup>, B. Allenet <sup>1,3</sup>,

<sup>1</sup>Pharmacy department, CHU Grenoble,

<sup>2</sup> Clinical Research Centre – Inserm CIC03, CHU Grenoble and Université Joseph Fourier,

<sup>3</sup> UJF-Grenoble 1 / CNRS / TIMC-IMAG UMR 5525 / Themas, UJF,

<sup>4</sup> Pneumology Department, CHU Grenoble,

<sup>5</sup> Cardiology Department, CHU Grenoble,

<sup>6</sup> Hepato-gastroenterology department. CHU Grenoble,

<sup>7</sup>Nephrology department, CHU Grenoble, Grenoble,

<sup>8</sup> Laboratoire des Sciences de l'Education (LSE-EA 602), UPMF,



## ***Abstract***

**Introduction** Non-adherence to immunosuppressive (IS) therapy is frequently associated with poor outcomes. Identifying factors predicting adherence may be useful to screen patients who need educative interventions. The primary objective of this study was to test whether a psycho-social-cognitive model : the Theory of Planned Behavior (exploring intentions, subjective norms, attitudes and perceived behavioral control), beliefs and satisfaction with medication predict adherence in lung, heart, liver and kidney transplant patients. We assessed the influence of sociodemographic and therapeutic parameters as secondary objectives.

**Methods** Data were collected during 6 months in transplants units. Adherence was assessed with a self-reported medication adherence scale (derived from the Morisky-Green questionnaire) and IS blood trough concentrations. TPB was assessed with a specific questionnaire. Satisfaction with medication and beliefs were assessed with the SatMed-Q® and the BMQ®, respectively. Treatment characteristics and socio-economic data were also collected.

**Results** We enrolled 157 organ transplant patients, including lung (n=36), heart (n=44), liver (n=42) and kidney (n=44). TPB variables (subjective norms,  $\beta=0.217$ ,  $p<0.01$ ; perceived behavioral control,  $\beta=0.534$ ,  $p<0.01$ ; but not attitudes,  $\beta=0.014$ ,  $p=0.19$ ) explained 41% of the variance in intentions to adhere to IS. Satisfaction was significantly correlated to adherence ( $r=0.30$ ,  $p<0.01$ ), as well as health beliefs with general and specific score ( $r= 0.21$   $p<0.01$ ,  $r= 0.33$   $p<0.01$  respectively). Factors independently associated with an increased risk of non-adherence were living alone (OR=2.79  $p=0.03$ ), heart transplantation (OR=3.49  $p=0.01$ ), everolimus (OR=5.02  $p=0.03$ ) and negatives beliefs towards drugs (OR=1.11  $p=0.006$ ).

**Conclusion** TPB explains a large part of the intention to adhere in solid organ transplant recipients. Moreover, intentions to adhere, beliefs and satisfaction with medication are significantly correlated with adherence. However, only negative beliefs as well as living alone, heart transplantation and IS therapy including everolimus have been shown to be independent risk factor of poor adherence to IS.

## ***Introduction***

Adherence can be defined as the extent to which a person's behavior corresponds to the agreed recommendations from a health care provider (1). In transplant recipient, prevalence of non-adherence is very high (5, 7-11). A recent study shows that non-adherence to immunosuppressive therapy in kidney transplant recipients is around 36% (6). Non-adherence to immunosuppressive therapy could lead to late acute rejection episodes and transplant loss (3). Identifying factors predicting adherence may be useful to screen patients at need for educative interventions. Some models have been developed to predict health behavior; Ajzen's theory of planned behavior (TPB) is a psycho-social-cognitive model, according to which the behavior would be determined by the intention (31, 32). Recent work showed that intentions could predict adherence in kidney transplant patients: Chisholm *et al.* developed a questionnaire exploring dimensions of TBP (attitude, perceived behavioral control, subjective norm and intentions) (42). The results of this study show that favorable attitudes and more perceived behavioral control predict greater intentions to conform to the prescriptions. This model could explain 41% of the variance in intentions to adhere to IS and 33% of the variance in adherence of the prescription.

However, the external validity of this North-American work is difficult to establish. In addition, it was limited to kidney transplant recipients, and the representations may vary according to the transplant organ.

We therefore aimed at testing whether the TPB model (exploring intentions, subjective norms, attitudes and perceived behavioral control), beliefs and satisfaction with medication predict adherence in solid organ transplant recipients. We also tested as secondary objectives the influence of the transplant organ (lung, heart, liver or kidney) as well as sociodemographic and therapeutic parameters.

## *Patients and Methods*

### **Design and study population**

Data were collected between February and July 2011. Inclusion criteria were: age >18, solid organ transplant (lung, heart, kidney and/or liver) at least three months prior to the study and treated with immunosuppressive therapy. All concomitant treatments were allowed. Patients who did not speak/understand French were not included.

Eligible patient were screened from the active register of transplant recipients. The whole cohort of heart and lung transplant recipients was screened (49 in lung and 90 in heart), whereas 100 kidney and liver transplant recipients were randomly chosen among the whole cohort.

All the screened patients were contacted by phone for oral information about the study. If they agreed to participate, questionnaires were sent by mail with written information and consent form. In case of incomplete response, missing data were asked by phone.

Study ethics approval was obtained on January 21<sup>st</sup> 2011 (Institutional Review Board 5891). All patients gave written consent.

## **Measures**

### ***Demographic and clinical data***

Age, education level, work status, marital status and time since transplant were assessed in the questionnaires. Information relative to immunosuppressive medication like type, number, and frequency was also requested.

### ***Assessment of adherence***

The adherence was assessed by a four item self-report questionnaire adapted from Morisky-Green, with a score from 0 to 6 (14). Plasma trough concentrations over the six months preceding inclusion were collected from the patient medical file. For each concentration outside the therapeutic range, an examination of the medical record was made to seek a justification (e.g. drug-drug interaction). If no explanation was found, it was considered as inadequate. We then calculated for each transplant recipient the ratio between the number of assays within the therapeutic range over the total number of assays. We modeled a composite score derived from Schäfer's (43) based on Morisky-Green questionnaire and the ratio of appropriate trough concentrations. A patient was considered as non-adherent if the Morisky-Green questionnaire score was inferior or equal to 4 and/or a ratio of appropriate trough concentrations <0.8.

### ***TPB Instruments***

The TPB states that the best way to predict behavior is to measure behavioral intention, which in turn, is seen to be influenced by three independent factors: attitudes, subjective norms and perceived behavioral control.

**Attitudes** toward the behavior refer to “the degree to which a person has a favorable or unfavorable evaluation or appraisal of the behavior in question” (31), in our study: “to take the IS as prescribed”. The attitudes was measured by 12 items on a five-point Lickert scale (“strongly disagree” (0), “disagree” (1), “neutral” (2), “agree” (3) and “strongly agree” (4)). The negatively formulated items were rescored so the high value indicates a value of positive attitude. The score of items was then added to create a composite score going from 0 (very negative) to 48 (extremely favorable).

**Subjective norms** or normative beliefs refer to the “perceived social pressure to perform or not to perform to the behavior (31). It is determined by the perception of the opinion of the people relevant for the person. It depends on the beliefs of an individual group compared to the realization of behavior (belief normative) and the desire or the motivation to conform to the group. In our study, 5 items are used on a five-point Lickert scale with a score from 0 to 20.

**Perceived behavioral control** is defined by the belief of the individual in the idea that it will be easy or not to adopt a certain behavior, external facilitators (obstacles, resources...) or interns (motivation, ability...) balanced by perceived force of barriers or element facilitators. Within this framework, the adoption of this behavior does not depend more solely on the motivation, but also on non motivational factors which interfere with behavioral intention. Indeed, several behaviors require resources, skills and opportunities on which the individual does not have a total control. Two items are used on a five-point Lickert scale. Item formulated negatively was rescored.

**Intentions** are assumed to capture the motivational factors that influence a behavior and to indicate how hard people are willing to try or how much efforts they would exert to perform a behavior (31). In TPB, the immediate determinants of the behavior are the intentions to act or not. One item is used on a five-point Lickert scale. Score can go from 0 (weak or absence of intention) to 4 (very intention).

**Past behavior.** As the best predictor of the future behavior is the past behavior, the association of past behavior in the model can increase its predictive capacity. Past behavior, was conceptualized like a long term tendency to conform to medical prescriptions in general. 2 items were used with a five-point Lickert scale. Item formulated negatively was rescored. The total score goes from 0 to 8, a high score indicating a better past behavior adherence.

### ***Assessment of Health Beliefs***

Medication Beliefs were measured using a standardized self-report questionnaire: the Belief Medicines Questionnaires (BMQ) (26) using 18 items, organized in two sections measuring beliefs about medicines in general, and about specific medication which assesses representation of medication prescribed for personal use.

### ***Assessment of Satisfaction***

Satisfaction was measured with a standardized self-report questionnaire with 17 items: the SATMED-Q®. This questionnaire is designed to be used in chronic patients undergoing pharmacological treatment for any disease including six dimensions: treatment effectiveness, convenience of use, impact of daily activities, medical care, global satisfaction, and undesirable side effects (29).

### ***Sample size calculation and statistical analysis***

In a previous study, Chisholm and colleagues (42), showed a correlation between intentions and adherence of  $p=0.46$  (Pearson) in renal transplant recipients. Based on comparable results in a larger population (kidney, lung, heart and liver transplant recipients), with a significance level  $\alpha$  of 0.05 and a power of 80%, 35 subjects per group are needed to be able to demonstrate a comparable correlation



(nQuery Advisor® 7.0, Statistical Solutions Ltd., Cork, Ireland). Assuming a 10% rate of incomplete questionnaires, we estimated to 38 the number of subjects required per group.

Categorical data were reported as frequency and percentage and continuous data as mean and standard deviation. Internal consistency was evaluated with Cronbach's alpha coefficient and Pearson correlation coefficient was used for correlations between scores. The TPB model was tested using multiple linear regression. Characteristics were compared between groups using ANOVA for continuous data and the chi-square test, or Fisher's exact test when appropriate, for categorical data. The independent factors of adherence were tested using multivariate logistic regression, entering only the variables associated with adherence with a p-value <0.10 in univariate analysis. The odds ratio (OR) of being adherent versus non-adherent and the associated 95% CI are reported for these variables. We considered p values <0.05 as significant, corrected by Bonferroni's method for multiple comparisons. Statistical analysis was performed with SPSS 13.0 for Windows (SPSS® Inc, Chicago IL, USA).

## *Results*

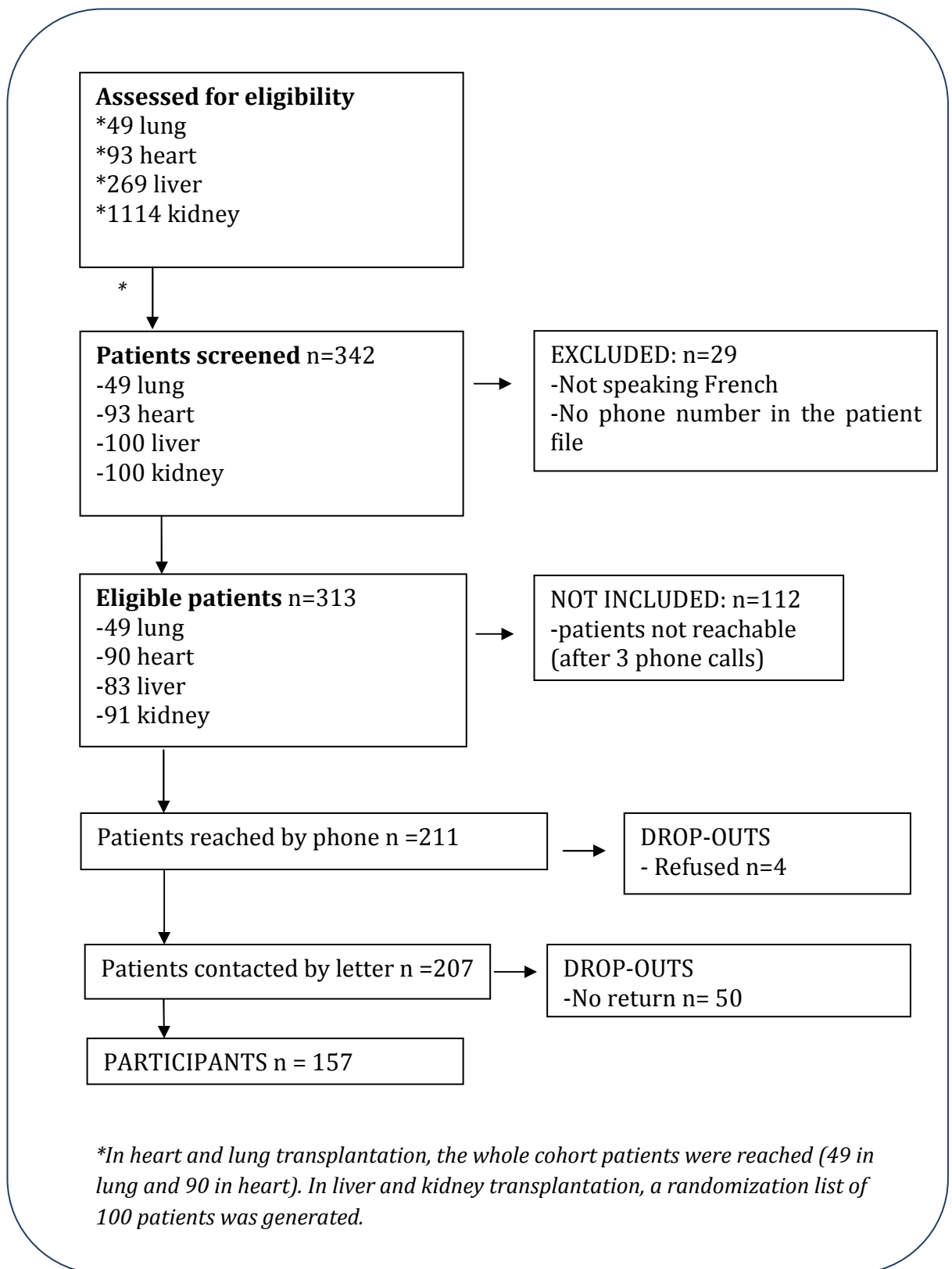
### **Characteristics of the population**

Over the 1525 patients assessed for eligibility, 157 were included (Figure 2).

Demographic and clinical characteristics are presented in Table 1.

### **Prevalence of Non-adherence**

The mean score of self-reports were 4.4 (SD=0.9) in heart transplant recipient, 4.7 (0.9) in lung transplant recipient 4.9 (0.9) in liver transplant recipient and 4.8 (0.9) in kidney transplant recipient. Mean ratio of appropriate trough concentrations was 0.7 in heart, lung and liver transplant recipient (SD=0.3; 0.2; 0.4 respectively) and 0.8 (0.4) in kidney transplant recipient. Overall, 82 patients (51%) were considered as non-adherent: 28 (65.1%) in heart transplant, 16 (48.5%) in lung transplant, 21 (50%) in liver transplant and 17 (39.5%) in kidney transplant. Demographic characteristics in adherent patients are presented in Table 2.



**Figure 2: Flowchart of screened and included patients**

		<i>n</i>	<i>(%)</i>
<b>Sex</b>	<b>Men</b>	110	(70.1)
<b>Level Education</b>	<b>Primary school</b>	14	(8.90)
	<b>Secondary school</b>	64	(40.8)
	<b>High school</b>	36	(22.9)
	<b>Post/under graduate</b>	42	(26.8)
<b>Marital status</b>	<b>Single/divorced/widow</b>	50	(31.8)
	<b>Married/living with partner</b>	107	(68.2)
<b>Organ transplant</b>	<b>Heart</b>	44	(28.0)
	<b>Lung</b>	36	(22.9)
	<b>Liver</b>	42	(26.8)
	<b>Kidney</b>	44	(28.0)
<b>Immunosuppressive drugs</b>	<b>Tacrolimus</b>	92	(58.6)
	<b>Everolimus</b>	17	(10.8)
	<b>Azathioprine</b>	30	(19.1)
	<b>Prednisone</b>	70	(44.6)
	<b>Mycophenolate mofetil</b>	108	(68.8)
	<b>Ciclosporine</b>	32	(20.4)
	<b>Sirolimus</b>	5	(3.20)
		<b>Mean</b>	<b>(SD)</b>
<b>Age (in years)</b>		55.5	(13.0)
<b>Time post transplantation (in years)</b>		7.2	(5.9)
<b>Number of medication to take per day</b>		7.5	(4.5)
<b>Frequency of immunosuppressive drug intake per day</b>		1.9	(0.3)

**Table 1: Demographic and clinical characteristics of the studied population (n=157)**

		<i>Adherence (%)</i>	<i>p</i>
<b>Sex</b>	<b>Men</b>	53 (49.1)	
	<b>Women</b>	21 (46.7)	
<b>Level Education</b>	<b>Primary school</b>	8 (57.1)	
	<b>Secondary school</b>	26 (46.8)	
	<b>High school</b>	16 (45.7)	
	<b>Post/under graduate</b>	21 (51.2)	
<b>Marital status</b>	<b>Single/divorced/widow</b>	18 (37.5)	0.069
	<b>Married/living with partner</b>	56 (53.3)	
<b>Organ transplant</b>	<b>Heart</b>	15 (34.9)	0.037
	<b>Lung</b>	17 (51.1)	
	<b>Liver</b>	21 (50.0)	
	<b>Kidney</b>	26 (60.5)	
<b>Immunosuppressive</b>	<b>Tacrolimus</b>	47 (52.5)	0.048
	<b>Everolimus</b>	4 (25.0)	
	<b>Azathioprine</b>	13 (44.8)	
	<b>Prednisone</b>	29 (43.3)	
	<b>Mycophenolate mofetil</b>	53 (50.5)	
	<b>Ciclosporine</b>	12 (38.7)	
	<b>Sirolimus</b>	4 (80.0)	

**Table 2: Demographic characteristics in adherent patients**

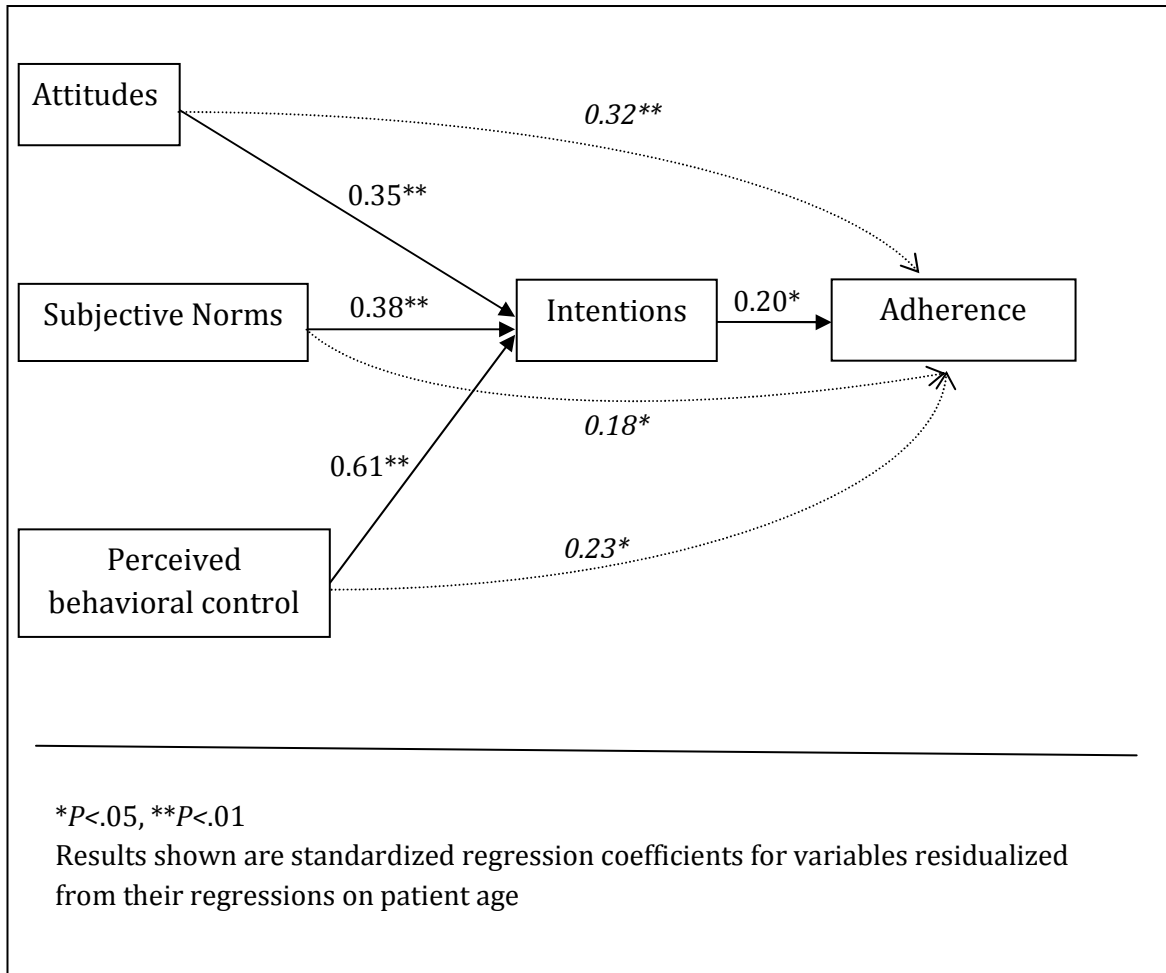
## **Analyzes of TPB Measurements**

In order to provide internal consistency or reliability, Cronbach's alpha has been measured for each scale comprising more than two items. Alpha were 0.80 for attitudes (12 items), and 0.30 for subjective norm (5 items). The poor consistency of this item was due to one question ("If they were in my place, the people who are important to me would take their immunosuppressant medication(s) in whatever way they feel was best"), which was removed from analyses. Internal consistency of subjective norm then increased to 0.67. The results of the TPB per organ are presented in Table 3.

Significant correlations were found between attitudes, subjective norms, perceived behavioral control to intentions and to adherence. Results are presented in Figure 3. In addition, past behavior exhibits significant concurrent validity to perceived behavioral control ( $r=0.39, p<0.01$ ) and to adherence ( $r=0.19, p<0.05$ ).

	<i>Heart (n=44)</i>	<i>Lung (n=36)</i>	<i>Liver (n=42)</i>	<i>Kidney (n=44 )</i>
<b>Attitudes [0-48]</b>	<b>38.2 (6.1)</b>	<b>39.4 (5.8)</b>	<b>39.2 (7.1)</b>	<b>41.5 (5.7)</b>
<b>Perceived Behavioral control [0-8]</b>	<b>6.9 (1.3)</b>	<b>7.2 (1.3)</b>	<b>7.2 (1.3)</b>	<b>7.5 (1.0)</b>
<b>Subjective norms [0-20]</b>	<b>14.3 (2.2)</b>	<b>13.6 (2.2)</b>	<b>14.3 (2.2)</b>	<b>13.9 (2.8)</b>
<b>Intentions [0-4]</b>	<b>3.8 (0.4)</b>	<b>3.8 (0.7)</b>	<b>3.7 (0.6)</b>	<b>3.8 (0.5)</b>
<b>Past Behavior [0-8]</b>	<b>6.6 (1.7)</b>	<b>6.3 (1.9)</b>	<b>6.4 (1.8)</b>	<b>6.9 (1.2)</b>
<b>Satisfaction [0-100]</b>	<b>59.5 (15.6)</b>	<b>77.8 (15.9)</b>	<b>77.6 (17.0)</b>	<b>78.3 (14.4)</b>
<b>BMQ General [8-40]</b>	<b>27.6 (5.7)</b>	<b>29.8 (6.9)</b>	<b>29.2 (5.8)</b>	<b>29.1 (5.9)</b>
<b>BMQ Specific [10-50]</b>	<b>36.4 (6.1)</b>	<b>40.9 (6.2)</b>	<b>38.7 (5.5)</b>	<b>40.0 (5.9)</b>

**Table 3 : Mean (SD) scores of the different dimensions of the TPB model, satisfaction with medication and beliefs between heart, lung, liver and kidney transplant recipients.**



**Figure 3 : Summary of regression results**



### **Test of models**

TPB variables (subjective norms,  $\beta=0.217$ ,  $p<0.01$ ; perceived behavioral control,  $\beta=0.534$ ,  $p<0.01$ ; but not attitudes,  $\beta=0.014$ ,  $p=0.19$ ) predicted greater intentions to adhere to immunosuppressive therapy. This model explained 41% of variance in intentions to adhere to IS ( $R^2=0.41$ ,  $p<0.01$ ). Adding past behavior ( $\beta=0.204$ ,  $p<0.01$ ) to the model explained 45% of the variance in intentions to adhere to IS ( $R^2=0.45$ ,  $p<0.01$ ).

### **Satisfaction and beliefs**

Satisfaction with medication was significantly correlated with adherence ( $r=0.30$ ,  $p<0.01$ ). In the same way, we observed positive significant correlations between adherence and general and specific health beliefs ( $r= 0.21$ ,  $p<0.01$  and  $r= 0.33$ ,  $p<0.01$  respectively).

### **Predictor of non-adherence in the multivariate analysis**

The multivariate logistic regression included the following variables: patient living alone, General Belief medical score, marital status, satisfaction with medication, Attitudes, subjective norms, immunosuppressive therapy with everolimus, heart and renal transplant.

	<i>Adherence</i>	<i>Univariate analysis</i>		<i>Multivariate analysis</i>	
	<i>N (%)</i>	<i>OR (95% CI)</i>	<i>p-value</i>	<i>OR (95% CI)</i>	<i>p-value</i>
<b>Patient living alone (n= 48)</b>	18 (38)	1.91 (0.95-3.83)	0.07	2.79 (1.09-7.09)	0.03
<b>Heart Transplant recipient (n=43)</b>	15 (35)	2.16 (1.04-4.48)	0.04	3.49 (1.34-9.09)	0.01
<b>Renal Transplant recipient (n=43)</b>	26 (61)	0.51(0.25-1.05)	0.06	-	-
<b>Immunosuppressive Everolimus (n=16)</b>	4 (25)	3.13 (0.96-10.20)	0.06	5.02 (1.21-20.81)	0.03
<b>Attitudes score (n=153)</b>		1.08 (1.02-1.14)	0.005	-	-
<b>Subjective norms score (n=153)</b>		1.19 (1.03-1.38)	0.017	-	-
<b>Satisfaction score (n=145)</b>		1.03 (1.00-1.05)	0.036	-	-
<b>BMQ General score (n=145)</b>		1.08 (1.02-1.14)	0.010	1.11 (1.03-1.20)	0.006
<b>BMQ Specific score (n=146)</b>		1.08 (1.02-1.14)	0.007	-	-

*OR. odds ratio; CI. confidence interval*

**Table 4: Factors associated with adherence in univariate and multivariate analysis**

## *Discussion*

This study is one of the few that uses behavioral theory to explore components of adherence. This is the first one exploring TPB and adherence in lung, heart, liver and kidney transplant patients. Chisholm *et al.*, have previously tested this model in renal transplant recipients (42). Using another model, the Integrative Model of Behavioral Prediction (IMBP), Schmid-Mohler and colleagues investigated the factors predicting adherence in renal transplant recipient too. Unlike previous studies, links between attitudes and norms are unclear, as only one item of attitude is correlated to adherence. Moreover, this study underlines that intentions to adhere play a minor role in non-adherence in renal transplants recipients, possibly because IMBP model provides only a partial understanding of predictors' pathways. In other studies, some components of TPB have shown a sort of link between TPB variables (attitude, subjective norms and perceived behavioral control) and intentions or behavior (35). In the present work, stronger subjective norms predict intentions ( $\beta=0.217$ ,  $p<0.01$ ), which was not found by Chisholm *et al.* ( $\beta=0.00$ , ns) (42). Attitude is a better predictor of adherence ( $\beta=0.254$ ) than to intentions ( $\beta=0.014$ ).

We assessed beliefs and satisfaction with medication to test whether they were correlated to adherence. Few studies have investigated the influence of beliefs about medications on adherence in solid organ transplant recipients. Previously, Butler *et al.* showed a positive association between adherence and health beliefs (19), which is consistent with our results.

To our knowledge, this is one of the few studies where satisfaction with medication is significantly related to adherence in solid organ transplant recipients. Our results confirm previous observations showing a positive relationship between satisfaction with medication and adherence in various chronic diseases (29, 30). However, in multivariate logistic regression the various parameters of the TBP as well as satisfaction were identified as independent predictors of non-adherence. On the other hand, negative beliefs toward drugs were an independent factor of non-adherence. This suggests that interventions to develop positive beliefs toward drugs are needed to increase adherence in patients at risk. Patients could develop better adherence behavior if their belief in its necessity outweighs their concerns about taking it. Among sociodemographic factors, living alone was significantly associated with an increased risk of non-adherence, which is consistent with previous work (2). In kidney transplant recipients, the relationship between social support and adherence is significant ( $r=0.214$ ,  $p<0.05$ ) (44). Recent studies show that poor social support could be associated with non-adherence (45, 46). In the same way, our study suggests that non-adherence to IS is not similar between the different solid organ transplant recipients. We found increased risk of non-adherence in heart transplant recipients. In the same way, Dew *et al.* reported greater non-adherence in heart

transplant recipients than in lung transplant patients (7). Finally, everolimus was significantly associated with poorer adherence. However, this result should be considered with caution, as it can be seen from the large confidence interval of the OR, consequence of the limited number of patients receiving this IS.

Another limitation of our study is a possible selection bias. Indeed, patients who declined participation in the study were not taken into account, possibly resulting in the overestimation of adherence rate. However, this is unlikely to have a major incidence on the final results as only four patients refused to participate. Then, we studied recipients in a single site, so the findings couldn't be generalized as such to entire transplant recipients. We only focused on IS therapy, and not adjuvant therapy like antihypertensive and anti-infectious drugs. Finally, our method of measuring adherence by a composite score could be a limitation. Adherence to medication can be measured by using several methods, direct or indirect, each method having advantages and disadvantages, but none is considered as a gold standard (1). Self-report Questionnaire is a practical method in clinical assessment and has proven its efficacy in the literature over refill history or electronic monitoring (12, 19). This method is nonetheless known to be limited by social desirability response bias. It is recommended to associate subjective criteria and objective criteria to evaluate adherence in chronic diseases (20). A recent study by Schäfer-Keller *et al.*, examined assessment of adherence to IS in kidney transplant recipients and found that no single measurement had high sensitivity and specificity (43). Simons *et al.* proposed to combine subjective patient questionnaire and objective drug data to determine rates of adherence (47).

In conclusion, the present study shows that the TPB explains a large part of the intention to adhere in solid organ transplant recipients. Moreover, intentions to adhere, beliefs and satisfaction with medication are significantly correlated with adherence. However, only negative beliefs as well as living alone, heart transplantation and IS therapy including everolimus have been shown to be independent risk factor of poor adherence to IS. Understanding the determinants of non-adherence provides pathways to screen patient at risk for non-adherence or to identify patients early who could benefit from adherence interventions. In a second time, interventions could be targeted to those factors.

## Discussion générale et conclusion

Dans le domaine de la transplantation, les facteurs qui influencent les comportements d'adhésion sont peu explorés. L'étude que nous avons réalisée est une des seules qui utilise les théories comportementales, dans notre cas la TCP, pour prédire les comportements d'adhésion thérapeutique. Outre Atlantique, Chisholm *et al.*, ont utilisé la TCP avec succès en 2007, pour prédire l'adhésion aux immunosuppresseurs chez le patient transplanté (42). Plus récemment, une étude suisse réalisée en langue allemande, en ciblant un autre modèle " the Integrative Model of Behavioral Prediction " (IMPB) a recherché les facteurs prédictifs de l'adhésion, dans une population similaire aux travaux précédents. L'étude PrATIS présente l'originalité de s'intéresser à une population de transplantés élargie, le comportement cible ayant été testé chez le patient transplanté pulmonaire, cardiaque, hépatique et rénal. Les résultats des études précédentes montrent des liens plus ou moins forts entre les variables du modèle, l'intention comportementale et le comportement cible. Dans notre étude, contrairement à Chisholm, la norme subjective prédit l'intention d'adhérer aux traitements immunosuppresseurs ( $\beta=0.217$ ,  $p<0.01$ ). Le lien attitude-intention est quant à lui discutable ( $\beta=0.014$ ): les attitudes positives prédiraient directement le comportement ( $\beta=0.254$ ) avec un rôle intermédiaire de l'intention discutable. L'ensemble des variables du modèle sont des bons prédicteurs de l'intention d'adhésion.

Nous avons testé le lien entre les représentations des traitements de la part des patients (questionnaire BMQ) et l'adhésion thérapeutique, la relation entre ces deux facteurs n'ayant que peu été étudiée chez le patient transplanté. Butler *et al.*, ont montré une forte association entre ces deux paramètres : les patients ayant des fortes croyances de santé seraient plus adhérents. Nous retrouvons ces mêmes résultats dans notre étude pour le BMQ général ( $r=0.21$ ) et spécifique ( $r=0.33$ ). Dans notre étude, la satisfaction envers les médicaments est liée à l'adhésion ( $r=0.30$ ) : les patients satisfaits par leurs traitements auraient des comportements d'adhésion supérieurs à ceux qui ne le sont pas. L'absence de données récentes dans la littérature chez le patient transplanté, ne permet pas la confrontation de nos résultats.

Nous avons également souhaité évaluer l'influence des paramètres sociodémographiques et thérapeutiques. Les données démographiques sont comparables dans les quatre sous-groupes. Dans notre étude, les personnes vivant seules ont décrit des comportements de non-adhésion supérieurs aux personnes qui vivent en couple/en famille (62.5% non-adhésion pour les personnes qui vivent seules, versus 46.7% pour les personnes qui vivent en famille ou en couple,  $p=0.069$ ). Cette information corrobore les données obtenues par Denhaerynck *et al.* (2) chez le patient transplanté rénal. A l'instar de Dew *et al.* (7), les comportements d'adhésion ne seraient pas équivalents selon l'organe transplanté ; dans notre étude, les patients transplantés cardiaques présenteraient des comportements de non-adhésion supérieurs aux autres groupes (65%,  $p=0.037$ ).

Les données comme l'âge (moyenne de 55,5 ans) et le sexe (70% d'hommes), peuvent être rapprochées de celles obtenues dans l'étude de prévalence des



comportements d'adhésion chez le patient transplanté pulmonaire, cardiaque, hépatique et rénal de Germani (8). Les caractéristiques sociodémographiques, sont comparables entre les deux études. Les résultats des comportements d'adhésion de notre étude ne peuvent cependant pas être comparés à cette étude, même si les caractéristiques des patients sont similaires, l'instrument de mesure de l'adhésion est différent. L'absence de « gold standard » pour la mesure de l'adhésion rend en effet difficile la sélection de la mesure pour la réalisation pratique d'une étude. L'originalité de l'étude PrATIS réside dans l'association d'une mesure objective (taux sériques) et mesure subjective (auto-questionnaires) à l'aide d'un score composite, critère utilisé avec succès chez le patient transplanté rénal (17). Bien que fortement recommandée par la littérature, l'association de deux méthodes de mesure est peu utilisée dans les recherches précédentes et dans la pratique clinique. De fait, la comparaison de nos résultats à d'autres études est délicate.

## *Conclusion*

L'étude prospective PrATIS, que nous avons réalisée auprès d'une population de patients transplantés, nous a permis de vérifier la validité d'un modèle de psychologie sociale, la théorie du comportement planifié, pour prédire les comportements de santé.

Grâce à ce modèle déjà utilisé avec succès outre-Atlantique chez le patient transplanté rénal, nous avons identifié certains déterminants de la non-adhésion : les attitudes négatives, une faible importance accordée à l'opinion d'autrui, le sentiment de ne pas contrôler la prise du traitement immunosuppresseur et les comportements passés de non-adhésion. Ces facteurs prédisent isolément l'intention d'adhésion, et l'ensemble du modèle utilisé dans notre étude permet d'expliquer 45 % de la variance de l'intention d'adhérer au traitement. Nous avons ainsi élargi la validité de ce modèle théorique aux patients transplantés pulmonaires, cardiaques, hépatiques et rénaux.

Outre la validation de la théorie du comportement planifié, notre travail a permis d'identifier deux autres facteurs fortement associés à l'adhésion des patients transplantés : les croyances et la satisfaction vis-à-vis des traitements. Les croyances développées par les patients envers leurs traitements et mesurées à

l'aide du BMQ, ont montré une corrélation significative à l'adhésion pour les deux échelles : BMQ général ( $r=0.21$ ) et spécifique ( $r=0.33$ ). La satisfaction, évaluée avec le questionnaire Satmed-Q®, est elle aussi significativement liée à l'adhésion thérapeutique ( $r=0.30$ ).

Les facteurs indépendamment associés à un sur-risque de non-adhésion chez les patients transplantés étaient la situation familiale (patients vivant seuls), la transplantation cardiaque, la prise d'évérolimus ainsi que les croyances négatives envers les médicaments.

L'identification de ces facteurs peut permettre aux professionnels de santé de mieux cibler les patients à risque de non-adhésion. Les outils validés dans ce travail peuvent orienter le soignant sur les dimensions en défaut chez le patient transplanté afin d'optimiser les interventions éducatives. En s'appuyant sur ces fondements, il devient possible de concevoir et développer des interventions individualisées et ciblées pouvant conduire à un changement planifié des comportements afin d'améliorer l'adhésion des patients transplantés.

## VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 7/9/2011

**LE DOYEN**

Professeur Christophe RIBUOT



**LE PRESIDENT DE THESE**

Docteur Benoit ALLENET

A handwritten signature in blue ink, consisting of several overlapping loops and a long horizontal stroke at the end.

## Bibliographie

1. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *The New England journal of medicine*. 2005 Aug 4;353(5):487-97.
2. Denhaerynck K, Dobbels F, Cleemput I, Desmyttere A, Schafer-Keller P, Schaub S, et al. Prevalence, consequences, and determinants of nonadherence in adult renal transplant patients: a literature review. *Transplant international*. 2005 Oct;18(10):1121-33.
3. Butler JA, Roderick P, Mullee M, Mason JC, Peveler RC. Frequency and impact of nonadherence to immunosuppressants after renal transplantation: a systematic review. *Transplantation*. 2004 Mar;77(5):769-76.
4. Pinsky BW, Takemoto SK, Lentine KL, Burroughs TE, Schnitzler MA, Salvalaggio PR. Transplant outcomes and economic costs associated with patient noncompliance to immunosuppression. *American journal of transplantation*. 2009 Nov;9(11):2597-606.
5. De Geest S, Dobbels F, Fluri C, Paris W, Troosters T. Adherence to the therapeutic regimen in heart, lung, and heart-lung transplant recipients. *The Journal of cardiovascular nursing*. 2005 Sep-Oct;20(5 Suppl):S88-98.
6. Dew MA, DiMartini AF, De Vito Dabbs A, Myaskovsky L, Steel J, Unruh M, et al. Rates and risk factors for nonadherence to the medical regimen after adult solid organ transplantation. *Transplantation*. 2007 Apr 15;83(7):858-73.
7. Dew MA, Dimartini AF, De Vito Dabbs A, Zomak R, De Geest S, Dobbels F, et al. Adherence to the medical regimen during the first two years after lung transplantation. *Transplantation*. 2008 Jan 27;85(2):193-202.
8. Germani G, Lazzaro S, Gnoato F, Senzolo M, Borella V, Rupolo G, et al. Nonadherent behaviors after solid organ transplantation. *Transplantation proceedings*. 2011 Jan-Feb;43(1):318-23.
9. O'Brien RA, Aslani P, Ciccio MA, Brien JA. Medication adherence among heart and/or lung transplant recipients: An exploratory study. *Patient preference and adherence*. 2008;2:115-20.
10. Korb-Savoldelli V, Sabatier B, Gillaizeau F, Guillemain R, Prognon P, Begue D, et al. Non-adherence with drug treatment after heart or lung transplantation in

adults: a systematic review. Patient education and counseling. 2010 Nov;81(2):148-54.

11. Burra P, Germani G, Gnoato F, Lazzaro S, Russo FP, Cillo U, et al. Adherence in liver transplant recipients. Liver Transplantation. 2010 Jul;17(7):760-70.

12. Farmer KC. Methods for measuring and monitoring medication regimen adherence in clinical trials and clinical practice. Clinical therapeutics. 1999 Jun;21(6):1074-90; discussion 3.

13. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. Medical care. 1986 Jan;24(1):67-74.

14. 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 médicale. 2001 Jun 16-23;30(21):1044-8.

15. Dobbels F, Berben L, De Geest S, Drent G, Lennerling A, Whittaker C, et al. The psychometric properties and practicability of self-report instruments to identify medication nonadherence in adult transplant patients: a systematic review. Transplantation. 2010 Jul 27;90(2):205-19.

16. Chisholm MA, Lance CE, Williamson GM, Mulloy LL. Development and validation of the immunosuppressant therapy adherence instrument (ITAS). Patient Education & Counseling. 2005;59(1):13-20.

17. Schmid-Mohler G, Thut MP, Wüthrich RP, Denhaerynck K, De Geest S. Non-adherence to immunosuppressive medication in renal transplant recipients within the scope of the Integrative Model of Behavioral Prediction: a cross-sectional study. Clinical transplantation. 2010 Mar-Apr;24(2):213-22.

18. De Bleser L, Dobbels F, Berben L, Vanhaecke J, Verleden G, Nevens F, et al. The spectrum of nonadherence with medication in heart, liver, and lung transplant patients assessed in various ways. Transplant international 2011 Sep;24(9):882-91.

19. Butler JA, Peveler RC, Roderick P, Horne R, Mason JC. Measuring compliance with drug regimens after renal transplantation: comparison of self-report and clinician rating with electronic monitoring. Transplantation. 2004 Mar 15;77(5):786-9.

20. Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS. Medication adherence: its importance in cardiovascular outcomes. Circulation. 2009 Jun 16;119(23):3028-35.

21. Tarquinio C, Tarquinio M-P. L'observance thérapeutique : déterminants et modèles théoriques. *Pratiques psychologiques*. 2007;13:1-19.
22. Baudrant M. Penser autrement le comportement d'adhésion du patient au traitement médicamenteux : modélisation d'une intervention éducative ciblant le patient et ses médicaments dans le but de développer des compétences mobilisables au quotidien Application aux patients diabétiques de type 2 Grenoble: Université JOSEPH FOURIER 2009.
23. De Bleser L, Matteson M, Dobbels F, Russell C, De Geest S. Interventions to improve medication-adherence after transplantation: a systematic review. *Transplant international* 2009 Aug;22(8):780-97.
24. Chisholm MA, Lance CE, Mulloy LL. Patient factors associated with adherence to immunosuppressant therapy in renal transplant recipients. Report: American Society of Health System Pharmacists 2005. Report No.: 10792082.
25. Horne R, Weinman J. Patients' beliefs about prescribed medicines and their role in adherence to treatment in chronic physical illness. *Journal of psychosomatic research*. 1999 Dec;47(6):555-67.
26. Horne R, Weinman J, Hankins M. The Beliefs about Medicines Questionnaire: The development and evaluation of a new method for assessing the cognitive representation of medication. *Psychology and health*. 1999;14:1-24.
27. Shikiar R, Rentz AM. Satisfaction with medication: an overview of conceptual, methodologic, and regulatory issues. *Value Health*. 2004 Mar-Apr;7(2):204-15.
28. Cobden DS, Niessen LW, Barr CE, Rutten FF, Redekop WK. Relationships among self-management, patient perceptions of care, and health economic outcomes for decision-making and clinical practice in type 2 diabetes. *Value Health*. 2010 Jan-Feb;13(1):138-47.
29. Ruiz MA, Pardo A, Rejas J, Soto J, Villasante F, Aranguren JL. Development and validation of the "Treatment Satisfaction with Medicines Questionnaire" (SATMED-Q). *Value Health*. 2008 Sep-Oct;11(5):913-26.
30. Delestras S, Roustit M, Mazet R, Kotzki S, Baudrant M, Bedouch P, et al. Patient satisfaction with medication as an outcome for clinical pharmacists. *International Journal of Clinical Pharmacy*. 2011;33(2):414.
31. Ajzen I. The Theory of Planned Behavior. *Organizational Behavior & Human Decision Processes*. 1991;50(2):179.

32. Ajzen I, Manstead ASR. Changing health-related behaviours: An approach based on the theory of planned behaviour. In: Hewstone M, Schut HAW, De Wit JBF, Van Den Bos K, Stroebe MS, editors. *The scope of social psychology: Theory and applications*. New York, NY US: Psychology Press; 2007. p. 43-63.
33. Burns S. Application of the theory of planned behavior to oral anticoagulant therapy. *Nursing & Health Sciences*. 2009;11(1):98-101.
34. Farmer A, Kinmonth AL, Sutton S. Measuring beliefs about taking hypoglycaemic medication among people with Type 2 diabetes. *Diabetic medicine*. 2006 Mar;23(3):265-70.
35. Armitage CJ, Conner M. Efficacy of the Theory of Planned Behaviour: A meta-analytic review. *British Journal of Social Psychology*. 2001;40(4):471.
36. Hardeman W, Johnston M, Johnston DW, Bonetti D, Wareham NJ, Kinmonth AL. Application of the theory of planned behaviour in behaviour change interventions: a systematic review *Psychology & Health*. 2002;17(2):123.
37. Godin G, Kok G. The theory of planned behavior: A review of its applications to health-related behaviors. *American Journal of Health Promotion*. 1996;11(2):87-98.
38. Boudreau F, Godin G. Using the theory of planned behaviour to predict exercise intention in obese adults. *CJNR: Canadian Journal of Nursing Research*. 2007;39(2):112-25.
39. Ajzen I. Constructing a TPB Questionnaire. Conceptual and Methodological Considerations. 2002 [cited 2011 15 February]; Available from: <http://www.people.umass.edu/aizen/pdf/tpb.measurement.pdf>
40. Francis JJ, Eccles MP, Johnston M, al e. *Constructing Questionnaires Based on the Theory of Planned Behaviour: A Manual for Health Services Researchers*. Centre for Health Services Research, University of Newcastle upon Tyne, UK2004.
41. Gagné C, Godin G. *Les théories sociales cognitives : guide pour la mesure des variables et le développement de questionnaire*. Groupe de recherche sur les aspects psychosociaux de la santé Édsi, editor. Université Laval1999.
42. Chisholm MA, Williamson GM, Lance CE, Mulloy LL. Predicting adherence to immunosuppressant therapy: a prospective analysis of the theory of planned behaviour. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2007;22(8):2339-.
43. Schäfer-Keller P, Steiger J, Bock A, Denhaerynck K, De Geest S. Diagnostic accuracy of measurement methods to assess non-adherence to

immunosuppressive drugs in kidney transplant recipients. *American journal of transplantation*. 2008 Mar;8(3):616-26.

44. Chisholm-Burns MA, Spivey CA, Wilks SE. Social support and immunosuppressant therapy adherence among adult renal transplant recipients. *Clinical transplantation*. 2010 May-Jun;24(3):312-20.

45. Bunzel B, Laederach-Hofmann K. Solid organ transplantation: are there predictors for posttransplant noncompliance? A literature overview. *Transplantation*. 2000 Sep 15;70(5):711-6.

46. Rosenberger J, Geckova AM, van Dijk JP, Nagyova I, Roland R, van den Heuvel WJ, et al. Prevalence and characteristics of noncompliant behaviour and its risk factors in kidney transplant recipients. *Transplant international*. 2005 Sep;18(9):1072-8.

47. Simons LE, Gilleland J, Blount RL, Amaral S, Berg A, Mee LL. Multidimensional Adherence Classification System: initial development with adolescent transplant recipients. *Pediatric transplantation*. 2009 Aug;13(5):590-8.



# Annexes

## Annexe A : Questionnaire informations générales sur le patient



Numéro d'identifiant | | | | |



### Etude PrATIS

« mon traitement immunosuppresseur et moi »

Date de remplissage des questionnaires : | | | / | | | / | | |

#### Niveau Enseignement :

- Primaire  Collège (Brevet, certificat d'études)  
 Lycée (Baccalauréat)  Supérieur (BTS, IUT, universitaire)

#### Activité socio professionnelle :

- Agriculteur  Artisan- commerçant  Cadre  
 Profession intermédiaire  Employé  Ouvrier  
 Retraité  Sans activité

#### Statut marital :

- Marié/En couple  Seul/Divorcé/Veuf /Séparé

A quelle date avez-vous été greffé : \_\_\_\_\_

#### Organe Transplanté :

- Cœur  Poumon  
 Rein  Foie

#### Gestion des médicaments :

-vous préparez seul vos médicaments :  Oui /  Non

-vous êtes aidés dans la préparation de vos médicaments :

- Conjoint(e)  Enfant(s)  Autre membre de la famille  
 Auxiliaire de vie  Soignant  Autre

-je me sens capable de réagir lorsque j'oublie une prise de mes médicaments immunosuppresseurs :

Pas du tout capable  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10 tout à fait capable

-je me sens capable de gérer un décalage horaire en cas de départ non prévu (précipité) ou de départ à l'étranger :

Pas du tout capable  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10 tout à fait capable

-je me sens capable de réagir en cas de vomissements dans les 15 min suivant la prise de mes immunosuppresseurs :

Pas du tout capable  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10 tout à fait capable

Nombre de médicaments différents pris par jour : | | |

(exemple : solupred, prograf = 2 médicaments)

Combien de fois par jour prenez vous votre traitement immunosuppresseur ?

(exemple : matin, midi, soir = 3 prises):

- 1 prise  2 prises  3 prises

#### Traitement immunosuppresseurs utilisés actuellement :

- Acide mycophénolique (CELLCEPT®, MYFORTIC®)  Aziathioprine (MUREL®)  
 Ciclosporine (NEORAL®, SANDIMMUN®)  Evérolimus (CERTICAN®)  
 Sirolimus (RAPAMUNE®)  Tacrolimus (ADVAGRAF®, PROGRAF®, MODIGRAF®)  
 Corticoïdes (SOLUPRED®, CORTANCYL®, PREDNISOLONE, PREDNISONE...)

## Annexe B : Questionnaire Morisky-Green



Numéro d'identifiant | | | | |



### Questionnaire 1

**COMMENT RÉPONDRE** : Les questions qui suivent portent sur votre connaissance de vos médicaments et votre santé, telle que vous la ressentez. Ces informations nous permettront de mieux identifier les contraintes liées à votre traitement.

1. Ce matin, avez-vous oublié de prendre vos médicaments ? Oui  Non
2. Depuis la dernière consultation, avez-vous été en panne de médicaments ? Oui  Non
3. Vous est-il arrivé de prendre votre traitement avec du retard par rapport à l'heure habituelle ? Oui  Non
4. Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que certains jours votre mémoire vous fait défaut ? Oui  Non
5. Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que certains jours vous avez l'impression que votre traitement vous fait plus de mal que de bien ? Oui  Non
6. Pensez-vous que vous avez trop de comprimés à prendre ? Oui  Non

*D'après Girard et al. Presse Med 2001 Jun 16-23;30(21):1044-8.*

## Annexe C : Questionnaire BMQ



Numéro d'identifiant | | | | |



### Questionnaire 2

Ce questionnaire consiste en un certain nombre d'appréciations personnelles à propos des médicaments que vous prenez. Veuillez s'il vous plaît indiquer votre avis en cochant la case appropriée. Il n'y a ni de bonnes, ni de mauvaises réponses. Vos réponses seront toujours bonnes si vous dites vraiment ce que vous pensez :

	Pas du tout d'accord	Plutôt pas d'accord	Ni en désaccord ni d'accord	Plutôt d'accord	Tout à fait d'accord
1. Mes médicaments me permettent de ne pas aller plus mal					
2. Tout de suite, ma santé dépend de mes médicaments					
3. Dans l'avenir, ma santé dépend de mes médicaments					
4. Sans mes médicaments, je serai très malade					
5. Ma vie serait impossible sans mes médicaments					
6. Je m'inquiète quelques fois des effets à long terme de mes médicaments					
7. Mes médicaments sont un mystère pour moi					
8. Je m'inquiète quelques fois d'être devenu trop dépendant à mes médicaments					
9. Je m'inquiète d'avoir à prendre des médicaments					
10. Mes médicaments perturbent ma vie					
11. Les docteurs utilisent trop de médicaments					
12. Si les docteurs passaient plus de temps avec les patients, ils prescriraient moins de médicaments					
13. Les docteurs placent trop de confiance dans les médicaments					
14. Les remèdes naturels sont plus sûrs que les médicaments					
15. La plupart des médicaments sont addictifs					
16. Les personnes qui prennent des médicaments devraient arrêter leur traitement de temps en temps					
17. Les médicaments font plus de mal que de bien					
18. Tous les médicaments sont des poisons					

## Annexe D : Questionnaire TCP



Numéro d'identifiant | | | | |



### Questionnaire 3

Ce questionnaire consiste en un certain nombre d'appréciations personnelles à propos des médicaments que vous prenez. Veuillez s'il vous plait indiquer votre avis en cochant la case appropriée. Il n'y a ni de bonnes, ni de mauvaises réponses. Vos réponses seront toujours bonnes si vous dites vraiment ce que vous pensez :

	Pas du tout d'accord	Plutôt pas d'accord	Ni en désaccord ni d'accord	Plutôt d'accord	Tout à fait d'accord
1. Mes amis et ma famille pensent que je devrais prendre mon traitement immunosuppresseurs comme prescrit.					
2. Prendre mon traitement immunosuppresseur comme prescrit est dangereux pour ma santé					
3. Vous contrôlez totalement la prise de votre traitement immunosuppresseur comme prescrit					
4. Prendre mon traitement immunosuppresseur comme prescrit est agréable					
5. Au cours des trois derniers mois, j'ai toujours suivi scrupuleusement les recommandations de mes médecins					
6. Prendre mon traitement immunosuppresseur comme prescrit me rassure					
7. Mon conjoint pense que je devrais prendre mon traitement immunosuppresseur comme prescrit					
8. Prendre mon traitement immunosuppresseur comme prescrit est comme une punition pour moi					
9. Il est très probable aujourd'hui que je prenne mon traitement immunosuppresseur comme prescrit					
10. Prendre mon traitement immunosuppresseurs me permet d'éviter le rejet (ou la perte) de mon organe greffé					
11. Il est difficile pour moi de prendre mon traitement immunosuppresseur comme prescrit					
12. Prendre mon traitement immunosuppresseur comme prescrit est sage					
13. Les personnes qui comptent pour moi me conseilleraient plutôt de respecter scrupuleusement mon traitement immunosuppresseur comme prescrit					
14. Prendre mon traitement immunosuppresseur me rend la vie difficile					
15. Mes médecins et les professionnels de la santé approuveraient que je prenne mon traitement immunosuppresseurs comme prescrit					
16. Prendre mon traitement immunosuppresseur comme prescrit est négatif pour moi					
17. Dans le passé, je n'ai jamais suivi scrupuleusement les recommandations des médecins et autres professionnels de la santé)					
18. Prendre mon traitement immunosuppresseur comme prescrit est satisfaisant pour moi					
19. Prendre mon traitement immunosuppresseurs me rend la vie moins agréable					
20. Je n'ai pas l'intention de prendre mon traitement immunosuppresseurs comme prescrit					
21. Prendre mon traitement immunosuppresseur comme prescrit est bon pour moi					
22. Si elles étaient dans ma situation, les personnes qui comptent pour moi prendraient certainement leur traitement immunosuppresseurs comme elles le sentent					
23. Prendre mon traitement immunosuppresseur rend ma vie trop compliquée					

## Annexe E : Questionnaire SatMED-Q®



Numéro d'identifiant | | | | |



### Questionnaire 4

Ce questionnaire comprend 2 pages. Pour chaque question, cochez le numéro qui reflète le mieux votre opinion, sachant qu'il n'y a pas de bonnes ou mauvaises réponses. Si vous hésitez concernant l'une des réponses, sélectionnez celle qui vous semble la mieux adaptée à votre cas.

- Avez-vous ressenti un quelconque effet indésirable lié au traitement médicamenteux ?  
 Non, aucun                       Oui, au moins un  
Lequel/lesquels :

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

- Les questions suivantes portent sur les effets indésirables liés au traitement médicamenteux :

	Non, pas du tout	Un peu	Modéré-ment	Assez	Oui, beaucoup
1. Les effets indésirables du traitement ont un impact sur mes capacités physiques	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
2. Les effets indésirables du traitement ont un impact sur mes activités de loisir et de temps libre	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
3. Les effets indésirables du traitement ont un impact sur mes tâches quotidiennes	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4

- Les questions suivantes portent sur l'efficacité du traitement médicamenteux, c'est-à-dire sa capacité à traiter votre maladie et à soulager vos symptômes :

	Non, pas du tout	Un peu	Modéré-ment	Assez	Oui, beaucoup
4. Le traitement que je prends actuellement soulage mes symptômes	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
5. Le traitement commence à faire effet après une durée que j'estime satisfaisante	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
6. Je me sens mieux maintenant qu'avant de commencer le traitement	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4

- Les questions suivantes portent sur les aspects pratiques du traitement médicamenteux et sur sa facilité d'administration :

	Non, pas du tout	Un peu	Modéré-ment	Assez	Oui, beaucoup
7. Mon traitement est pratique à prendre	Ⓐ	Ⓑ	Ⓒ	Ⓓ	Ⓔ
8. Mon traitement est dans l'ensemble facile à prendre/ utiliser sous sa forme actuelle (goût, taille, etc.)	Ⓐ	Ⓑ	Ⓒ	Ⓓ	Ⓔ
9. Les horaires de prise sont pratiques	Ⓐ	Ⓑ	Ⓒ	Ⓓ	Ⓔ

- Les questions suivantes portent sur les effets du traitement médicamenteux sur votre quotidien :

	Non, pas du tout	Un peu	Modéré-ment	Assez	Oui, beaucoup
10. Le traitement que je prends actuellement facilite mes activités de loisir et de temps libre	Ⓐ	Ⓑ	Ⓒ	Ⓓ	Ⓔ
11. Mon traitement facilite ma toilette	Ⓐ	Ⓑ	Ⓒ	Ⓓ	Ⓔ
12. Mon traitement facilite mes tâches quotidiennes	Ⓐ	Ⓑ	Ⓒ	Ⓓ	Ⓔ

- Les questions suivantes concernent le suivi médical de votre maladie :

	Non, pas du tout	Un peu	Modéré-ment	Assez	Oui, beaucoup
13. Mon médecin (ou autre professionnel de santé) m'a fourni des informations détaillées sur ma maladie	Ⓐ	Ⓑ	Ⓒ	Ⓓ	Ⓔ
14. Mon médecin (ou autre professionnel de santé) m'a expliqué comment traiter correctement ma maladie	Ⓐ	Ⓑ	Ⓒ	Ⓓ	Ⓔ

- Pour finir, voici quelques questions concernant votre opinion générale sur ce traitement médicamenteux et sur votre état de santé :

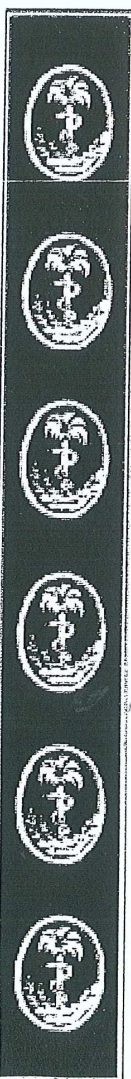
	Non, pas du tout	Un peu	Modéré-ment	Assez	Oui, beaucoup
15. J'ai l'intention de poursuivre ce traitement	Ⓐ	Ⓑ	Ⓒ	Ⓓ	Ⓔ
16. Je me sens bien avec ce traitement	Ⓐ	Ⓑ	Ⓒ	Ⓓ	Ⓔ
17. Je suis globalement satisfait(e) de ce traitement	Ⓐ	Ⓑ	Ⓒ	Ⓓ	Ⓔ

Merci de vérifier que vous avez répondu à l'ensemble des questions

Nous vous remercions de votre collaboration



# Serment des Apothicaires



Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

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

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

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

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

## PREDIRE L'ADHESION AUX TRAITEMENTS IMMUNOSUPPRESSEURS CHEZ LE PATIENT TRANSPLANTE : ETUDE PRATIS

Soutenu le 26 septembre 2011 par Amélie Hugon

**Résumé** L'adhésion au traitement immunosuppresseur (IS) chez le patient transplanté est une des clés de la réussite de la greffe. Identifier les facteurs qui influencent les comportements de non-adhésion pourrait être une aide pour détecter les patients en besoin d'interventions éducatives. Une étude prospective observationnelle de 6 mois, l'étude PrATIS (Prédire Adhésion aux Traitements IS) a été réalisée chez le patient transplanté pulmonaire, cardiaque, rénal et hépatique. L'objectif principal est de tester si les variables de la Théorie du Comportement Planifié (TCP), les croyances (questionnaire BMQ général et spécifique) et la satisfaction (questionnaire SatMED-Q®) envers les traitements peuvent être des facteurs prédictifs de l'adhésion. Nous évaluerons également l'influence des données socio démographiques et paramètres thérapeutiques.

157 patients transplantés ont été inclus dans l'étude : 36 en poumon, 44 en cœur, 42 en foie, et 44 en rein. Les variables de la TCP expliquent 45% de la variance d'intention d'adhérer. La satisfaction ( $r=0.30$ ) ainsi que les croyances ( $r=0.21$  et  $0.33$ ) sont corrélées à l'adhésion. Les facteurs indépendamment associés à un sur-risque de non-adhésion chez les patients transplantés sont la situation familiale (patients vivant seuls) ( $OR=2.79$   $p=0.03$ ), la transplantation cardiaque ( $OR=3.49$   $p=0.01$ ), la prise d'évérolimus ( $OR=5.02$   $p=0.03$ ) ainsi que les croyances négatives envers les médicaments ( $OR=1.11$   $p<0.01$ ).

Les outils validés dans ce travail peuvent orienter le soignant sur les dimensions en défaut chez le patient. Il devient ensuite possible de concevoir des interventions éducatives ciblées afin d'améliorer l'adhésion des patients transplantés.

**Mots clés :** Adhésion, Médicaments immunosuppresseurs, Transplantation, Théorie du Comportement Planifié, Satisfaction envers les médicaments, Croyances envers les médicaments

**Jury :**  
Mr le Docteur Benoit ALLENET  
Mr le Docteur Matthieu ROUSTIT  
Mr le Professeur Pascal PANSU  
Mme le Docteur Elisabeth BORREL  
Mr le Docteur Paolo MALVEZZI  
Mr le Docteur Sébastien QUETANT

Adresse mail : [amelie.hugon@yahoo.fr](mailto:amelie.hugon@yahoo.fr)