



**HAL**  
open science

# Adhésion médicamenteuse et représentations des patients atteints de rhumatisme inflammatoire chronique sous biothérapie : étude ADREP'RI

Anne-Laure Betegnie

► **To cite this version:**

Anne-Laure Betegnie. Adhésion médicamenteuse et représentations des patients atteints de rhumatisme inflammatoire chronique sous biothérapie : étude ADREP'RI. Sciences pharmaceutiques. 2013. dumas-01242050

**HAL Id: dumas-01242050**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01242050v1>**

Submitted on 11 Dec 2015

**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.

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2013

N°

**MEMOIRE DU DIPLOME D'ETUDE 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**

ADHESION MEDICAMENTEUSE ET REPRESENTATIONS DES PATIENTS  
ATTEINTS DE RHUMATISME INFLAMMATOIRE CHRONIQUE SOUS  
BIOTHERAPIE  
**ETUDE ADREP'RI**

Par  
Mme Anne-Laure BETEGNIE  
Née le 29 Septembre 1986 à SOISSONS (02)

**THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE DE  
GRENOBLE**

**Le 19 Juin 2013**

**DEVANT LE JURY COMPOSE DE**

Président du jury : M le Docteur Benoit ALLENET  
Directeur de thèse : Mme le Docteur Aurélie GAUCHET  
Membres : Mme le Professeur Christine FERNANDEZ  
M le Professeur Philippe GAUDIN  
M le Docteur Laurent GRANGE  
M le Docteur Matthieu ROUSTIT

*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

DOMAINE DE LA MERCI  
38706 LA TRONCHE CEDEX – France  
TEL : +33 (0)4 75 63 71 00  
FAX : +33 (0)4 75 63 71 70



Doyen de la Faculté : **M. Christophe RIBUOT**  
Vice-doyen et Directeur des Etudes : **Mme Delphine ALDEBERT**

Année 2012-2013

### ENSEIGNANTS A L'UFR DE PHARMACIE

#### PROFESSEURS DES UNIVERSITES (n=11)

<b>BAKRI</b>	Aziz	Pharmacie Galénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (TIMC-IMAG)
<b>BOUMENDJEL</b>	Ahcène	Chimie Organique (D.P.M.)
<b>BURMEISTER</b>	Wim	Biophysique (U.V.H.C.I)
<b>DECOUT</b>	Jean-Luc	Chimie Inorganique (D.P.M.)
<b>DROUET</b>	Christian	Immunologie Médicale (TIMC-IMAG)
<b>DROUET</b>	Emmanuel	Microbiologie (U.V.H.C.I) -
<b>GODIN-RIBUOT</b>	Diane	Physiologie-Pharmacologie (HP2)
<b>LENORMAND</b>	Jean Luc	Ingénierie Cellulaire, Biothérapies (THEREX, TIMC, IMAG)
<b>PEYRIN</b>	Eric	Chimie Analytique (D.P.M.)
<b>RIBUOT</b>	Christophe	Physiologie – Pharmacologie (HP2)
<b>WOUESSIDJEW</b>	Denis	Pharmacotechnie (D.P.M.)

#### PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIEN HOSPITALIER (n=6)

<b>CALOP</b>	Jean	Pharmacie Clinique (TIMC-IMAG, PU-PH)
<b>CORNET</b>	Murielle	Parasitologie – Mycologie Médicale (LAPM, PU-PH)
<b>DANEL</b>	Vincent	Toxicologie (SMUR SAMU / PU-PH)
<b>FAURE</b>	Patrice	Biochimie (HP2/PU-PH)
<b>MOSSUZ</b>	Pascal	Hématologie (PU-PH-THEREX-TIMC)
<b>SEVE</b>	Michel	Biochimie – Biotechnologie (IAB, PU-PH)

#### PROFESSEUR EMERITE (n=1)

<b>GRILLOT</b>	Renée	Parasitologie – Mycologie Médicale (L.A.P.M)
----------------	-------	--

#### MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (n=31)

<b>ALDEBERT</b>	Delphine	Parasitologie-Mycologie (L.A.P.M)
<b>BATANDIER</b>	Cécile	Nutrition et Physiologie (L.B.F.A)
<b>BELAIDI-CORSAT</b>	Elise	Pharmacologie Physiologie –(HP2)
<b>BOURGOIN</b>	Sandrine	Biochimie – Biotechnologie (IAB)
<b>BRETON</b>	Jean	Biologie Moléculaire / Biochimie (L.C.I.B – LAN)
<b>BRIANCON-MARJOLLET</b>	Anne	Physiologie Pharmacologie (HP2)
<b>BUDAYOVA SPANO</b>	Monika	Biophysique (I.B.S)

Dernière mise à jour : 24/10/2012

Rédacteur : LANTOU FAURE ; Secrétaire doyen Pharmacie

DOMAINE DE LA MERCI – 38706 LA TRONCHE CEDEX – France - TEL : +33 (0)4 75 63 71 00 – FAX : +33 (0)4 75 63 71 70

## UFR de Pharmacie de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI  
38706 LA TRONCHE CEDEX – France  
TEL : +33 (0)4 75 63 71 00  
FAX : +33 (0)4 75 63 71 70



<b>CAVAILLES</b>	Pierre	Biologie Cellulaire et génétique (L.A.P.M)
<b>CHOISNARD</b>	Luc	Pharmacotechnie (D.P.M)
<b>DELETRAZ-DELPORTE</b>	Martine	Droit Pharmaceutique (Equipe SIS « Santé, Individu, Société »-EAM 4128)
<b>DEMEILLIERS</b>	Christine	Biochimie (L.B.F.A)
<b>DURMORT-MEUNIER</b>	Claire	Biotechnologies (I.B.S)
<b>GEZE</b>	Annabelle	Pharmacotechnie (D.P.M)
<b>GILLY</b>	Catherine	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
<b>GROSSET</b>	Catherine	Chimie Analytique (D.P.M)
<b>GUIEU</b>	Valérie	Chimie Analytique (D.P.M)
<b>HININGER-FAVIER</b>	Isabelle	Biochimie (L.B.F.A)
<b>JOYEUX-FAURE</b>	Marie	Physiologie - Pharmacologie (HP2)
<b>KHALEF</b>	Nawel	Pharmacie Galénique (TIMC-IMAG)
<b>KRIVOBOK</b>	Serge	Biologie Végétale et Botanique (L.C.B.M)
<b>MOUHAMADOU</b>	Bello	Cryptogamie, Mycologie Générale (L.E.C.A)
<b>MORAND</b>	Jean-Marc	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
<b>MELO DE LIMA</b>	Christelle	Biostatistiques (L.E.C.A)
<b>NICOLLE</b>	Edwige	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
<b>PERES</b>	Basile	Pharmacognosie (D.P.M)
<b>PEUCHMAUR</b>	Marine	Chimie Organique (D.P.M.)
<b>RACHIDI</b>	Walid	Biochimie (L.C.I.B)
<b>RAVEL</b>	Anne	Chimie Analytique (D.P.M)
<b>RAVELET</b>	Corinne	Chimie Analytique (D.P.M)
<b>SOUARD</b>	Florence	Pharmacognosie (D.P.M)
<b>TARBOURIECH</b>	Nicolas	Biophysique (U.V.H.C.I.)
<b>VANHAVERBEKE</b>	Cécile	Chimie (D.P.M)

### MAITRE DE CONFERENCE DES UNIVERSITES-PRATICIEN HOSPITALIER (n=3)

<b>ALLENET</b>	Benoit	Pharmacie Clinique (THEMAS TIMC-IMAG/MCU-PH)
<b>BUSSER</b>	Benoit	Pharmacie (MCU-PH-IAB-INSERM)
<b>GERMI</b>	Raphaëlle	Microbiologie (U.V.H.C.I./MCU-PH)

### PROFESSEUR CERTIFIE (PRCE) (n=2)

<b>FITE</b>	Andrée	P.R.C.E
<b>GOUBIER</b>	Laurence	P.R.C.E

## UFR de Pharmacie de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI  
38706 LA TRONCHE CEDEX – France  
TEL : +33 (0)4 75 63 71 00  
FAX : +33 (0)4 75 63 71 70



### PROFESSEURS ASSOCIES (PAST) (n=4)

<b>BELLET</b>	Béatrice	Pharmacie Clinique
<b>RIEU</b>	Isabelle	Qualitologie (Praticien Attaché – CHU)
<b>TROUILLER</b>	Patrice	Santé Publique (Praticien Hospitalier – CHU)
<b>DON</b>	Martin	Laboratoire TIMC-IMAG

### PROFESSEUR AGREGE (PRAG) (n=1)

<b>GAUCHARD</b>	Pierre-Alexis	(D.P.M)
-----------------	---------------	---------

### ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES (AHU) (n=2)

<b>SUEUR</b>	Charlotte	Virologie (U.V.H.C.I)
<b>VAN NOOLEN</b>	Laetitia	Biochimie Toxicologie (HP2-DBTP-BGM)

### ATER (n= 6)

<b>DAYDE David</b>	ATER	Parasitologie Mycologie (J.R)
<b>FAVIER Mathieu</b>	ATER	Pharmacologie - Laboratoire HP2 (JR)
<b>HADDAD-AMAMOU Anis</b>	ATER	Laboratoire de Pharmacie Galénique
<b>HENRI Marion</b>	ATER	Physiologie – Laboratoire HP2 (JR)
<b>LEHMANN Sylvia</b>	ATER	Biochimie Biotechnologie (JR)
<b>REGENT-KLOEKNER Myriam</b>	ATER	Biochimie (LECA-UJF)

### MONITEUR ET DOCTORANTS CONTRACTUELS (n=9)

<b>CAVAREC</b>	Fanny	(01-10-2011 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2 (JR)
<b>GRAS</b>	Emmanuelle	(01-10-2010 au 30-09-2013)	Laboratoire HP2 (JR)
<b>LESART</b>	Anne-Cécile	(01-10-2009 au 30-09-2013)	Laboratoire (TIMC-IMAG)
<b>MELAINE</b>	Feriel	(01-10-2011 au 30-09.2014)	Laboratoire HP2(JR)
<b>NASRALLAH</b>	Chady	(01-10-2011 au 30-09.2014)	Laboratoire HP2(JR)
<b>THOMAS</b>	Amandine	(01-10-2011 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2 (JR)
<b>LECERF-SHMIDT</b>	Florine	(01-10-2012 au 30-09-2015)	Pharmacochimie (DPM)
<b>BERTHOIN</b>	Lionel	(01-10-2012 au 30-09-2015)	Laboratoire (TIMC-IMAG-THEREX)
<b>MORAND</b>	Jessica	(01-10-2012 au 30-09-2015)	Laboratoire HP2 (JR)

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  
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes  
LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée  
LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux  
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie  
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine  
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques  
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition  
UVICI : Unit of Virus Host Cell Interactions

Dernière mise à jour : 24/10/2012

Rédacteur : LANTOU FAURE ; Secrétaire doyen Pharmacie

DOMAINE DE LA MERCI – 38706 LA TRONCHE CEDEX – France - TEL : +33 (0)4 75 63 71 00 – FAX : +33 (0)4 75 63 71 70

## Remerciements

A **Benoit Allenet**, pour m'avoir fait découvrir et partager des domaines beaucoup plus larges que l'aspect scientifique de notre profession. J'ai beaucoup apprécié notre collaboration, et je te remercie pour ces deux dernières années très enrichissantes et pour ce sujet qui m'a passionné.

A **Aurélié Gauchet**, pour l'intérêt que vous avez manifesté envers ce travail et pour votre accompagnement qui a été très précieux. Merci également pour vos enseignements dans le cadre du master, en particulier le CBSM qui m'a beaucoup apporté tant à titre professionnel que personnel.

A **Laurent Grange** et **Philippe Gaudin**, pour votre accueil au sein de l'équipe du service de rhumatologie, votre intérêt pour le domaine de l'Education Thérapeutique du Patient qui me passionne et votre présence au sein de ce jury.

A **Matthieu Roustit**, pour avoir spontanément accepté de faire parti de mon jury malgré la demande tardive, pour l'intérêt que tu portes à ce sujet, et pour le regard critique que tu accorderas à ce travail de recherche grâce à tes compétences dans le domaine.

Au **Professeur Christine Fernandez**, pour votre estimable présence dans ce jury de thèse et pour l'attention que vous voudrez bien porter à mon travail.

Au **Professeur Jean Calop** et au **Docteur Pierrick Bedouch**. Merci de m'avoir fait découvrir votre discipline et de me l'avoir enseignée. Vous m'avez convaincue que la pharmacie clinique constituait l'avenir de notre profession et ceci a été un moteur tout au long de mon internat et - je l'espère - de ma future vie professionnelle.

**A l'équipe de la pharmacie du Centre Hospitalier de la Région d'Annecy**, pour son accueil et son soutien depuis mon arrivée dans le service, en particulier à Mme Berlioz, Emeline et Amélie avec qui nous partageons les mêmes motivations pour le développement de la pharmacie clinique. Je remercie également Mme Berlioz pour m'avoir libéré de nombreuses fois de mon stage et permis d'avancer ce travail de thèse, et Mme Dervieux pour son aide précieuse tout au long de mon semestre à Annecy.

**A toutes ces rencontres que l'internat permet :**

Aux internes avec lesquels j'ai partagé des moments inoubliables et pour qui la fin de l'internat ne marquera que le début de notre amitié : à Delphine, Adrien, Pierre-Alex, Prudence, Mélanie, Sylvain. A Maryse, qui m'a épaulé durant ce dernier mois, et bien sûr à Marjorie qui a été d'un soutien inestimable : merci pour tes précieux conseils, tes relectures et tes encouragements.

A mes camarades de Master 2 avec qui nous avons partagé quelques angoisses cette dernière année... : Valérie, Caro, Audrey et Raymond.

A Chloé et Aude, internes de médecine rencontrés à Annecy, merci pour les pauses apéro qui m'ont permis de bien décompresser!

A l'équipe de Saint Egrève et celle de la nutrition parentérale, et en particulier à toi Valou pour ton éternel sourire.

Et à toutes ces personnes croisées durant ces quatre années et qui ont marqué mon esprit.

**A mes fidèles amis** : Camille et Emilie, pour notre précieuse amitié, à ceux des bancs de la fac : Aude, Caro, Héloïse, Laure et Camille, et enfin aux Grenoblois, j'ai nommé les poulets: Bud, Will, Jef, Gregouz, Gregory, Guillaume (et les nouvelles recrues !) : merci pour tous ces souvenirs et le surnom qui me suivra sûrement encore quelques années...



**A ma famille,**

*Un remerciement tout particulier aux anglais, JB et Ruth, qui m'ont aidé à la relecture de l'article... je regrette votre absence pour le jour de ma thèse, mais nous serons ensemble par la pensée.*

A mes grands-parents, que je ne vois que trop peu souvent mais que je sais présents dans mon cœur,

A mes deux frères, François et Jean-Baptiste, pour vos appels et votre soutien. La distance nous sépare mais chaque retrouvaille est une bouffée d'oxygène,

A mes belles-sœurs, Emmanuelle et Ruth, pour lesquelles j'ai énormément d'affection,

A mes neveux Lilah, Axel et Charlie : la famille s'agrandit, c'est un vrai bonheur !

A mes beaux-parents, Jacques et Dominique, pour votre accueil toujours chaleureux et les instants familiaux du dimanche qui m'ont permis de m'évader de mon travail le temps d'un bon repas...

A ces parents extraordinaires que j'ai la chance d'avoir... il n'existe pas de mots pour vous exprimer mon extrême gratitude. Merci pour votre soutien à tous les niveaux, merci pour tout ce temps passé, merci d'avoir toujours cru en moi.

A toi Benjamin, ma moitié, ma force. Merci pour ta patience et ta bonne humeur, merci pour ton aide très précieuse pour cette thèse, merci d'avoir été là pendant toutes ces années. Sans toi, rien n'aurait été possible. A ces dix merveilleuses années passées à tes côtés et à tout ce qui reste à venir.

# SOMMAIRE

INDEX DES FIGURES .....	9
INDEX DES TABLEAUX.....	9
INDEX DES ANNEXES .....	9
LISTE DES ABREVIATIONS .....	10
INTRODUCTION .....	11
<b>PREMIERE PARTIE : GENERALITES .....</b>	<b>13</b>
1. Rhumatismes inflammatoires chroniques et biothérapies.....	14
1.1. Les rhumatismes inflammatoires chroniques .....	14
1.1.1. La polyarthrite rhumatoïde.....	14
1.1.2. Les spondylarthrites .....	14
1.2. Les biothérapies .....	15
1.2.1. Les anti-TNF alpha.....	16
1.2.2. Les autres cibles thérapeutiques.....	16
1.3. Les coûts liés aux RIC et aux biothérapies.....	18
2. L'adhésion thérapeutique.....	19
2.1. Définition de l'adhésion thérapeutique.....	19
2.2. Les termes utilisés en rhumatologie dans la littérature.....	20
2.3. Mesure de l'adhésion chez le patient atteint de RIC .....	21
2.3.1. Définition des méthodes de mesure .....	21
2.3.2. Les méthodes de mesure utilisées dans la littérature.....	21
2.3.3. Les auto-questionnaires.....	22
3. Les représentations des patients.....	24
3.1. Les représentations à propos de la maladie .....	24
3.2. Les représentations à propos des médicaments .....	25

4.	L'éducation thérapeutique du patient .....	26
4.1.	Définition de l'ETP .....	26
4.2.	Place de l'ETP dans la prise en charge des patients atteints de RIC .....	26
4.3.	Expérience de l'Hôpital De Jour de Rhumatologie du CHU de Grenoble ....	28
<b>DEUXIEME PARTIE: PRESENTATION DE L'ARTICLE .....</b>		<b>30</b>
	ABSTRACT.....	32
	INTRODUCTION .....	33
	METHODS .....	35
	RESULTS .....	40
	DISCUSSION.....	47
<b>TROISIEME PARTIE : DISCUSSION GENERALE ET CONCLUSION .....</b>		<b>53</b>
	DISCUSSION GENERALE.....	54
	CONCLUSION.....	60
	REFERENCES .....	62
	ANNEXES.....	69

## INDEX DES FIGURES

<b>Figure n°1.</b> Les différentes cibles articulaires selon la pathologie .....	15
<b>Figure n°2.</b> La balance des cytokines pro et anti-inflammatoires .....	15
<b>Figure n°3.</b> Nom des trois principales biothérapies utilisées par ligne et par pathologie ..	59

## INDEX DES TABLEAUX

<b>Tableau n°1.</b> Les biothérapies dans les rhumatismes inflammatoires chroniques .....	17
<b>Tableau n°2.</b> résultats de l'évaluation du programme d'ETP individualisé en HDJ de Rhumatologie du CHU de Grenoble .....	28
<b>Tableau n°3.</b> Socio-demographic characteristics .....	41
<b>Tableau n°4.</b> Results of the "patient's own resources" dimension .....	43
<b>Tableau n°5.</b> Reasons of self-discontinuation .....	44
<b>Tableau n°6.</b> Factors related to self discontinuation (for a p-value < 0.2), excluding factors about the "patient's own resources" dimension .....	45
<b>Tableau n°7.</b> Factors associated with self-discontinuation in univariate and multivariate analysis .....	46

## INDEX DES ANNEXES

<b>Annexe n°1.</b> Résumé de l'analyse qualitative .....	69
<b>Annexe n°2.</b> Résultats de l'analyse qualitative .....	71
<b>Annexe n°3.</b> Questionnaire en ligne .....	75

## LISTE DES ABREVIATIONS

**AFLAR** : Association Française de Lutte Anti-Rhumatismale

**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché

**ANDAR** : Association Nationale de Défense contre l'Arthrite Rhumatoïde

**ASP** [anglais] : Ankylosing Spondylitis

**CAM** [anglais] : Complementary and Alternative Medicines

**CI** [anglais] : Confidence Interval

**CIRD** [anglais] : Chronic Inflammatory Rheumatic Diseases

**DMARDS** [anglais] : Disease Modifying Antirheumatic Drugs

**ETP** : Education Thérapeutique du Patient

**EVA** : Evaluation Visuelle Analogique

**HDJ** : Hôpital de Jour

**IL** : Interleukine

**IV** : Intraveineux

**MPR** [anglais] : Medication Possession Ratio

**NS** [anglais] : Not Significant

**OR** : Odd Ratio

**PR** : Polyarthrite Rhumatoïde

**PSA** [anglais] : Psoriatic Arthritis

**RA** : Rhumatoid Arthritis

**RIC** : Rhumatisme Inflammatoire Chronique

**RP** : Rhumatisme Psoriasique

**SC** : Sous-Cutané

**SD** [anglais] : Self-Discontinuation

**SEP** : Sentiment d'Efficacité Personnel

**SPA** : Spondylarthrite Ankylosante

**TNF** [anglais] : Tumor Necrosis Factor

**VAS** [anglais] : Visual Analogic Scale

# INTRODUCTION

La problématique du comportement du patient face à la prise de ses traitements représente un enjeu majeur d'un point de vue médico-économique [1]. Une récente revue de la littérature [2] s'appuyant sur près de 80 études, met en évidence que 16% des patients disposant d'une nouvelle prescription ne démarrent pas leur traitement. Un patient sur deux arrête de prendre ses médicaments durant la première année suivant leur instauration [3]. Cette problématique émerge dans le champ de la rhumatologie, autour des patients atteints de rhumatisme inflammatoire chronique (RIC) traités par biothérapie [4].

L'efficacité parfois spectaculaire des biothérapies chez les patients souffrant de RIC sur l'évolution de l'atteinte articulaire et de ses symptômes est largement décrite dans la littérature [5-7]. Cependant, le bénéfice de leur utilisation en soins courants semble en réalité plus faible que les données issues de la recherche clinique. En cause, en premier lieu: l'adhésion des patients aux biothérapies, probablement surestimée dans ces essais.

Le manque d'adhésion se traduit par une réduction du potentiel thérapeutique de ces médicaments [8], contribuant à une réponse inadaptée au traitement, voire un échec thérapeutique, une aggravation et une progression de la maladie, et un besoin de "switcher" par des traitements plus agressifs. L'impact économique est également non négligeable [9], aussi bien en termes de recours aux soins que de perte de production [4].

Dans une récente revue de la littérature, 16 études incluant des données sur l'adhésion et la persistance sous biothérapie sont analysées [8]. En termes d'adhésion, les taux retrouvés dans ces études sont compris entre 41% et 85% ; quant à la persistance, une diminution des taux au fil du temps est constatée, entre 65 et 87% après 12 mois, et entre 41 et 56% après

48 mois de prise de biothérapie. Plus récemment, Blum et al. ont synthétisé les données de persistance existantes sous biothérapie en Europe et ont proposé une fourchette de 32.0% à 90.9% à 12 mois du début de traitement (sur 25 études) [10]. Malgré les différences de ces études au niveau de leur définition et méthode de mesure de l'adhésion, leurs résultats mettent en évidence une adhésion sous optimale aux biothérapies des patients atteints de RIC.

A l'heure actuelle, il existe des programmes d'Education Thérapeutique du Patient (ETP) visant à améliorer l'adhésion aux traitements médicamenteux des patients chroniques, mais leur bénéfice est faible et peu durable dans le temps [11].

L'objet de notre travail a consisté en l'analyse du comportement d'adhésion médicamenteuse et des représentations des patients atteints de RIC sous biothérapie, afin d'adapter nos programmes ETP actuels dans l'espoir d'améliorer leur adhésion thérapeutique. Le projet Adrep-Ri s'est déroulé en deux phases : la première (présentée en *annexe 1*) est dite « qualitative » et a permis de dégager les dimensions prédominantes liées au comportement d'adhésion chez ces patients. La deuxième phase, dite « quantitative », a permis de confirmer les hypothèses émises par cette première analyse et d'identifier des facteurs prédictifs de l'arrêt des biothérapies par les patients.

La première partie de ce mémoire présente des généralités sur les RIC, les biothérapies, l'adhésion thérapeutique, les représentations des patients et l'ETP. Dans une seconde partie, nous présentons les résultats de l'analyse quantitative sous le format d'un article scientifique qui sera soumis à la revue *Joint Bone Spine*. Enfin dans une dernière partie nous discutons le travail dans son ensemble.

**PREMIERE PARTIE :**  
**GENERALITES**

---



# **1. RHUMATISMES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES ET BIOTHERAPIES**

## **1.1. Les rhumatismes inflammatoires chroniques**

Les RIC concernent près d'un million de français [12]. Les chefs de file de ces pathologies sont la Polyarthrite Rhumatoïde (PR), la SPondylarthrite Ankylosante (SPA) et le Rhumatisme Psoriasique (RP).

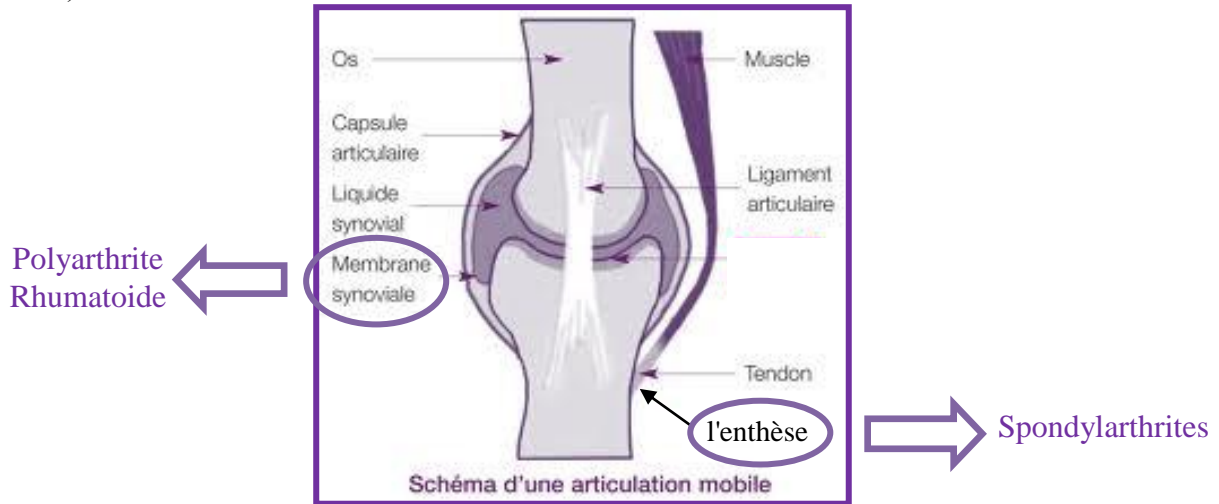
### *1.1.1. La polyarthrite rhumatoïde*

La PR est une maladie auto-immune qui s'attaque aux membranes synoviales et entraîne une destruction articulaire progressive avec des répercussions fonctionnelles, psychologiques, sociales et professionnelles parfois graves pour le patient. Il s'agit du rhumatisme inflammatoire le plus fréquent, entre 0,3 et 0,5 % de la population française, et le plus sévère. Les manifestations initiales sont caractérisées par des douleurs articulaires associées à un enraidissement matinal et un gonflement articulaire (synovite). Il existe typiquement un syndrome inflammatoire, une atteinte articulaire (érosions, exceptionnellement destructions articulaires), et inconstamment des manifestations extra-articulaires telles que des nodules rhumatoïdes. L'évolution de cette affection se fait par poussées et, en l'absence de prise en charge, entraîne un handicap [13].

### *1.1.2. Les spondylarthrites*

Les **spondylarthrites** regroupent plusieurs maladies : la **spondylarthrite ankylosante** (SPA), le **rhumatisme psoriasique** (RP), les arthrites associées aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), l'arthrite réactionnelle et la spondylarthrite indifférenciée. La présentation clinique prédominante définit la maladie : axiale pour la SPA, périphérique pour le RP [14].

Leur prévalence serait au minimum de 0,30 % dans la population générale en France et elles sont caractérisées par 1/ leur terrain génétique : présence de l'antigène HLA B27 et 2/ leur cible : l'enthèse (zone d'encrage des ligaments, tendons, et capsules articulaires sur l'os) [15]

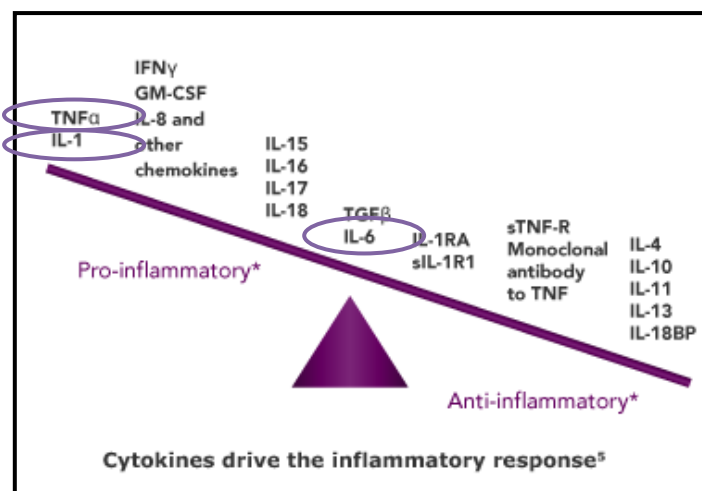


**FIGURE N°1. LES DIFFERENTES CIBLES ARTICULAIRES SELON LA PATHOLOGIE**

<http://www.glucosamin.fr>

## 1.2. Les biothérapies

Les RIC sont marqués par un déséquilibre du système immunitaire, lié à une hyperproduction des cytokines pro-inflammatoires et un déficit des cytokines anti-inflammatoires.



**FIGURE N°2. LA BALANCE DES CYTOKINES PRO ET ANTI-INFLAMMATOIRES**

[www.jakpathways.com](http://www.jakpathways.com)

Les biothérapies, biomédicaments issus de processus de fabrication par génie génétique, agissent électivement au niveau des cytokines pro-inflammatoires, ou de récepteurs cellulaires directement impliqués dans le processus immunopathologique qui caractérise la pathologie [16].

### *1.2.1. Les anti-TNF alpha*

Les anti-TNF alpha sont les biothérapies de première intention. Parmi elles, on distingue les anticorps monoclonaux, qui neutralisent le TNF alpha après sa production (*infliximab, adalimumab, certolizumab, golimumab*), et les récepteurs solubles, qui ont une activité inhibitrice directe sur le TNF alpha (*etanercept*) [17].

Les anticorps monoclonaux peuvent être chimériques, humanisés ou entièrement humains. L'*infliximab* est un anticorps monoclonal chimérique, car il est obtenu par greffage des parties constantes d'immunoglobuline humaine sur les parties variables d'un anticorps de souris. L'*adalimumab* est quant à lui un anticorps monoclonal humain recombinant : il est produit par génie génétique et exprimé dans des cellules ovariennes de hamster chinois [18].

### *1.2.2. Les autres cibles thérapeutiques*

D'autres anticorps monoclonaux sont utilisés en deuxième intention et ciblent :

- des cytokines différentes du TNF alpha : l'interleukine (IL) 1 (*anakinra*) et l'IL6 (*tocilizumab*)
- les récepteurs cellulaires CD28 des lymphocytes T (*abatacept*) et CD 20 des lymphocytes B (*rituximab*), bloquant ainsi l'activation lymphocytaire nécessaire à la mise en place de la réaction inflammatoire.

Les différentes biothérapies existantes ayant l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans les RIC sont résumées dans le Tableau 1.

DCI	Spécialité	Indications	1ère ou 2è intention <sup>†</sup>	Mode d'action	Voie adm	Date AMM
<b>Abatacept</b>	ORENCIA	PR	2b	Anti CD 28 des lymphocytes T	IV	2007
<b>Adalimumab</b>	HUMIRA	PR / SPA / RP	1	Anti TNF alpha	SC	2003
<b>Anakinra</b>	KINERET	PR	2a	Anti IL1	SC	2002
<b>Certolizumab</b>	CIMZIA	PR	2a	Anti TNF alpha	SC	2009
<b>Etanercept</b>	ENBREL	PR / SPA / RP	1	Anti TNF alpha	SC	2000
<b>Golimumab</b>	SIMPONI	PR / SPA / RP	1	Anti TNF alpha	SC	2009
<b>Infliximab</b>	REMICADE	PR / SPA / RP	1	Anti TNF alpha	IV	1999
<b>Rituximab</b>	MABTHERA	PR	2b	Anti CD 20 des lymphocytes B	SC	1998
<b>Tocilizumab</b>	ROACTEMRA	PR	2b	Anti IL6	IV	2009

IL = Interleukine; IV = Intra Veineux; PR = Polyarthrite Rhumatoïde ; RP = Rhumatisme Psoriasique; SPA = Spondylarthrite Ankylosante; TNF = Tumor Necrosis Factor; SC = Sous Cutané

<sup>†</sup> 1 : Indication possible en 1ère intention, dépendant de la pathologie et de sa sévérité

2a : Indication uniquement en 2ème intention, après échec d'un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs) incluant le méthotrexate

2b : Indication uniquement en 2ème intention, après échec d'un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs) incluant le méthotrexate ou un anti TNF.

**TABLEAU N°1. LES BIOTHERAPIES DANS LES RHUMATISMES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES**

### **1.3. Les coûts liés aux RIC et aux biothérapies**

Les patients atteints de maladies chroniques représentent un coût important en termes de diminution de productivité au travail. En effet, 22 à 44% des patients atteints de PR sont en incapacité de travail [19]. De plus, Burton et al ont montré un taux d'absentéisme au travail de 66%, avec une médiane de 39 jours d'arrêt de travail [20]. En 2003, la moyenne des coûts de santé aux Etats-Unis (coûts médicaux, absentéisme, incapacité de travail) des travailleurs atteints de PR s'élevait à 4000 \$ de plus que des travailleurs sans PR [21].

Au début du siècle, l'arrivée des anti-TNF, c'est-à-dire les biothérapies de première intention, a été associée à une augmentation de l'employabilité, de la probabilité de l'emploi, et du nombre d'heures travaillées par semaine, ainsi qu'à des baisses de taux d'absentéisme et des baisses de recherche de travail moins exigeant physiquement [22].

Toutefois, le coût des anti-TNF est loin d'être négligeable. En 2007, le marché de la biothérapie s'élève à 75 milliard de dollars aux USA [4], d'où l'importance d'une bonne adhésion des patients au traitement. En effet, avec la bonne prise des anti-TNF, on peut espérer un « retour sur investissement » avec une diminution des coûts de soins de santé et une augmentation de productivité

## 2. L'ADHESION THERAPEUTIQUE

### 2.1. Définition de l'adhésion thérapeutique [23]

Selon C. Tourette-Turgis et son équipe, l'observance thérapeutique, qui est le terme le plus utilisé, désigne « les capacités d'une personne à prendre un traitement selon une prescription donnée » [24]. Cependant, l'utilisation du mot « observance » est aujourd'hui controversée car il suppose que le patient ait une attitude d'obéissance par rapport au soignant qui aurait autorité sur lui. La notion d'observance médicamenteuse peut être synthétisée sous la forme d'un rapport entre "ce que le patient fait" et "ce que le médecin dit". Or il existe un décalage entre la prise en charge « techniquement optimale » d'un patient telle que peut la définir un professionnel de santé et la prise en charge « la plus adaptée possible » aux réalités du patient [25].

Le mot « **adhérence** » ou « **adhésion thérapeutique** » est désormais bien plus courant. Il se définit comme une appropriation réfléchie de la part du patient, de la prise en charge de sa maladie et de ses traitements, associée à la volonté de « s'accrocher », de persister dans la mise en pratique d'un comportement prescrit. Ceci reflète sa ténacité à maintenir un changement de comportement au fil du temps et son implication dans le processus [26]. L'adhésion correspond ainsi au degré d'acceptation du patient vis-à-vis de sa thérapeutique. Sous cet angle, le caractère dynamique, évolutif dans le temps, fluctuant, de l'observance apparaît. Les fluctuations dépendent du type de prise en charge (médicamenteuse, diététique, activité physique) et de facteurs psychosociaux, motivationnels et de contextes [27]. L'adhérence peut se synthétiser de même sous la forme d'un rapport entre « ce que le patient fait de manière acceptée » et « ce que le médecin dit en essayant de convaincre ».

Dans le cadre de ce travail, nous ciblerons notre réflexion sur le comportement du patient face à ses médicaments. Nous retiendrons la notion *d'adhésion du patient au traitement médicamenteux* que nous définissons comme le « degré d'appropriation et d'engagement du patient dans la gestion optimale de ses médicaments au long cours ». La posture du soignant est orientée vers la création d'une alliance thérapeutique permettant de favoriser ce comportement d'adhésion au traitement médicamenteux. L'intégration de ce comportement à la vie du patient est influencée par différents facteurs que le professionnel de santé et le patient devront identifier comme de potentiels leviers d'actions.

## **2.2. Les termes utilisés en rhumatologie dans la littérature**

Concernant la notion d'adhésion aux biothérapies dans les RIC, ce sont les termes « compliance », « persistance » et « adhésion » qui sont utilisés dans la littérature, mais leur définition est très différente selon les auteurs. La persistance peut être définie comme "la période entre l'initiation et l'arrêt du traitement" [28]. Selon Blum et al., la persistance se définit comme la poursuite, la continuité de la prise du médicament sur la durée globale du traitement (par exemple : 12 mois) et l'adhésion, plutôt comme l'étendue, l'ampleur de la prise du médicament pendant une période de persistance (par exemple : 12 semaines) [10]. Selon Koncz et al., l'adhésion additionne les notions de compliance, décrit comme l'adhésion de chez Blum et al., et de persistance [8]... Ceci suggère une importante hétérogénéité au niveau des différentes définitions selon les études.

## 2.3. Mesure de l'adhésion chez le patient atteint de RIC

### 2.3.1. Définition des méthodes de mesure

Les méthodes de mesure de l'adhésion peuvent être directes, comme l'évaluation des critères cliniques et biologiques de l'efficacité du traitement, le dosage plasmatique et/ou urinaire du médicament ou l'observation de la prise du médicament par un tiers, ou indirectes, comme le décompte des comprimés, l'analyse des registres des renouvellements d'ordonnances à la pharmacie, l'utilisation de systèmes électroniques, les méthodes dites de « self-report » (auto questionnaires par exemple) ou encore l'évaluation par le médecin [29].

### 2.3.2. Les méthodes de mesure utilisées dans la littérature

Le choix de la méthode de mesure de l'adhésion à un traitement médicamenteux doit être fondé sur l'utilité et la fiabilité de la méthode à la lumière des objectifs du chercheur ou du clinicien [30]. Les méthodes de mesure de l'adhésion chez les patients atteints de RIC sont très hétérogènes selon les études. Il n'existe pas une seule méthode capable de mesurer précisément l'adhésion au traitement, bien que certaines soient plus fiables que d'autres.

Une analyse de la littérature réalisée sur le sujet retrouve 4 études qui ont évalué l'adhésion aux biothérapies des patients atteints de RIC. Ces études ont utilisé l'analyse des registres des pharmacies comme méthode de mesure de l'adhésion [22, 31-33]. L'indicateur mesuré est appelé **MPR** (*medication possession ratio*), pour "ratio moyen de possession du médicament": il divise le nombre de jours pour lesquels le médicament a été dispensé par le nombre de jours totaux pour lesquels le médicament a été prescrit. L'adhésion peut être directement estimée par le MPR, ou par la proportion de patients définis comme adhérents, c'est-à-dire avec un MPR supérieur à 80% par exemple [29].



### 2.3.3. Les auto-questionnaires

Les mesures auto-rapportées par le patient ou ses proches (questionnaires, agendas de suivi, entretien) restent actuellement parmi les approches jugées les plus pertinentes: "autant leur demander directement ce qu'ils font" [34, 35]. Les questionnaires présentent l'avantage d'être peu coûteux et faciles à utiliser, toutefois, ils sont limités par le fait que les mesures peuvent être biaisées par des souvenirs inexacts de la part des patients ou par la désirabilité sociale, selon laquelle les patients rapportent une estimation trop optimiste de l'adhésion [30].

L'échelle de mesure la plus utilisée est celle développée par Morisky et al. [36], adaptée plus récemment en langue française [37]. Elle comporte de 4 à 8 items à réponse dichotomique (oui / non) et cible la mémoire et l'inattention avec par exemple l'item "Ce matin, avez-vous oublié de prendre vos médicaments?". Cette échelle ne peut pas être utilisée pour évaluer l'adhésion aux biothérapies car la fréquence et la voie d'administration diffèrent de celles auxquelles fait référence Morisky (per os, administration quotidienne).

Le seul auto-questionnaire validé dans le domaine de la rhumatologie ("Compliance Questionnaire Rheumatology") comprend 19 items et permet de mesurer la compliance au traitement et d'identifier les facteurs liés à une mauvaise adhérence chez des patients atteints de PR, de pseudopolyarthrite rhizomélique (PPR) et de goutte, mais il n'est pas non plus adapté au traitement par biothérapies (développé en 1999) et n'est pas validé en langue française [38].

Finalement, devant l'absence d'auto questionnaires validés pour l'évaluation de l'adhésion des patients atteints de RIC et sous biothérapies, nous avons choisi de développer notre propre auto-questionnaire (*annexe 3*), construit sur la base d'une analyse qualitative (*annexe 1 et 2*). La mesure de l'adhésion est certes très subjective, mais notre

analyse se veut simplement descriptive et auto-déclarative, dans le but d'identifier des facteurs expliquant le comportement d'adhésion et de revisiter notre façon de construire le suivi éducatif de ces patients. Dans la même idée, Neame et al. ont aussi simplement utilisé un item du "Rheumatology Attitudes Index" (RAI) («Je ne prends pas souvent mon médicament tel que prescrit») pour évaluer la prévalence des patients adhérents et faire le lien avec les représentations des patients atteints de RIC à propos des médicaments [39].

### **3. LES REPRÉSENTATIONS DES PATIENTS**

Une représentation se définit comme « *l'idée que l'on se fait de quelque chose* ». Le patient perçoit, comprend la réalité à travers le filtre de ses représentations.

Les représentations liées à la maladie et aux médicaments d'un patient sont façonnées par la maladie elle-même (croyances quant à l'origine de la maladie, sa temporalité par rapport à la vie du patient, les manifestations cliniques et conséquences induites au quotidien), par le parcours de vie du patient, l'histoire de son entourage familial, les expériences vécues en interface avec son environnement [23, 40, 41].

#### **3.1. Les représentations à propos de la maladie**

Les représentations liées à la maladie permettent au patient de déterminer la maladie dont il souffre, d'en établir les causes, d'en évaluer la gravité et d'adopter en fonction une façon de réagir. Ces représentations sont perçues selon cinq dimensions selon Leventhal et al. [42] : l'identité (étiquette donnée à la maladie par le patient), la cause perçue, la chronologie (durée, caractère aigue ou chronique), les conséquences (effets physiques et/ou affectifs de la maladie perçus par le patient dans sa vie), la curabilité et la contrôlabilité (potentiel de traitement et de guérison).

La représentation de la « bonne » santé et l'importance donnée à celle-ci a un impact sur l'intention de se traiter du patient, et par conséquent sur l'adhésion au traitement médicamenteux [43]. Chez les patients atteints de RIC, la perception de leur capacité fonctionnelle semble liée à l'adhésion [44] : plus le ressenti de leur maladie en termes de handicap est important, moins ils semblent adhérer à leur traitement.

### **3.2. Les représentations à propos des médicaments**

Environ 20% de la variabilité de l'adhésion au traitement médicamenteux pourrait être attribué aux croyances des patients sur les médicaments, comme la perception de l'utilité des médicaments et les croyances en lien avec les effets indésirables potentiels [45-47]. Ces représentations peuvent être négatives (poison), positives (favorisant la santé) ou les deux (ambivalence entre efficacité et risques perçus) [41]. De plus, le manque de confiance vis-à-vis des bénéfices immédiats ou futurs des médicaments a un effet négatif sur l'adhésion au traitement médicamenteux [48, 49].

Le BMQ ("Belief about Medicines Questionnaire"), développé par Horne et al. en 1999, est un questionnaire qui évalue les représentations à propos des médicaments et l'importance que les patients attribuent à leur traitement [50]. Il comporte 18 items répartis en 2 parties : le BMQ général, évaluant les croyances à propos de la médecine en général, et le BMQ spécifique, mesurant les représentations des patients par rapport à leur prescription médicale. Ce questionnaire a récemment été validé en langue française chez les patients chroniques atteints de diabète ou du syndrome de l'immunodéficience acquise (SIDA) [51].

Chez les patients atteints de RIC, le BMQ a été utilisé dans 2 études et montre l'importance des représentations des patients envers leur traitement pour l'explication du comportement d'adhésion [39, 52].

## **4. L'ÉDUCATION THÉRAPEUTIQUE DU PATIENT**

### **4.1. Définition de l'ETP**

L'ETP est une pratique et un domaine scientifique récent et évolutif, s'inspirant à la fois de la médecine, des sciences de l'éducation, de la pédagogie de la santé, et plus largement des sciences humaines et sociales. Elle vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique [53]. Elle comprend des activités organisées de sensibilisation, d'information, d'apprentissage concernant la maladie, le traitement prescrit, les soins, l'hospitalisation.

Ainsi, l'éducation thérapeutique est un ensemble de pratiques qui vise à aider le patient et son entourage à comprendre la maladie et le traitement, à mieux coopérer avec les soignants et à maintenir ou à améliorer sa qualité de vie [54, 55].

Elle est réalisée par une équipe multidisciplinaire de professionnels de santé formés à la démarche d'éducation thérapeutique avec l'accord de patients et dans laquelle l'information est partagée pour assurer la cohérence des activités d'éducation [56-58].

### **4.2. Place de l'ETP dans la prise en charge des patients atteints de RIC**

L'ETP est reconnue depuis plusieurs années comme faisant partie intégrante de la prise en charge des patients atteints de RIC, et apparaît notamment dans les recommandations de l'HAS (grade B) pour tout patient atteint de PR [59]. Cependant, les résultats à propos de l'impact des programmes d'ETP à court ou à long terme sont contradictoires. Une revue récente de la littérature classe les programmes d'ETP dans la PR selon 2 catégories : les

éducatifs, dont l'objectif est de rendre le patient plus compétent dans la gestion quotidienne de sa maladie, et les psycho-éducatifs, qui ont pour but d'améliorer la gestion du stress, l'anxiété et la dépression [60]. Vingt-huit études ont montré une efficacité de l'ETP sur des critères bio-cliniques, éducatifs, psychosociaux, et/ou économiques. Néanmoins, ces résultats positifs n'ont été observés qu'à court terme pour la majorité des études.

En termes d'adhésion, Williams et al. ont passé en revue les différentes études évaluant les interventions pharmaceutiques visant à améliorer l'adhésion au traitement médicamenteux des patients chroniques, toutes pathologies confondues [11]. Cette revue montre que l'amélioration de l'adhésion par ces interventions est faible et peu durable dans le temps. Chez les patients atteints de PR, une étude prospective contrôlée randomisée a permis d'évaluer la compliance après un programme incluant une formation aux exercices à la maison et des explications sur la pratique de l'exercice physique. Ils ont montré une amélioration de la compliance à 6 mois, mais pas à 12 mois, ce qui confirme ce manque d'efficacité à long terme [61]. Plus récemment, à propos des biothérapies, Stockl et al. ont évalué l'amélioration de l'adhésion aux biothérapies, de patients atteints de PR, par un programme de type suivi individualisé centré sur la maladie et les traitements [62]. Pour ce faire, 3 cohortes de patients ont été comparées: 1/ les patients ayant bénéficié du suivi individualisé, 2/ les patients ayant bénéficié uniquement de services offerts par un organisme (brochure explicative, aide à l'administration du médicament, rappels pour l'injection, accès permanent à une pharmacie) et 3/ les patients ne bénéficiant d'aucun service particulier. Les résultats montrent une amélioration de l'adhésion pour les patients bénéficiant du programme individualisé par rapport aux patients des 2 autres groupes, avec un écart plus important par rapport aux patients du groupe 3.

### 4.3. Expérience de l'Hôpital De Jour de Rhumatologie du CHU de Grenoble

Au sein du service d'HDJ de Rhumatologie du CHU de Grenoble, un suivi individualisé est proposé depuis 2007 à tous les patients initiant un traitement par biothérapie. Comme pour tout programme d'ETP, ce suivi commence par un diagnostic éducatif permettant d'analyser les facteurs explicatifs du comportement du patient, afin de déterminer des besoins éducatifs. Plusieurs objectifs éducatifs et opérationnels sont définis et négociés avec le patient à partir de ces besoins, et mènent ainsi à la mise en place d'un programme pédagogique personnalisé, au sein duquel le patient est amené à participer à des séances d'ETP collectives et/ou individuelles.

Une évaluation de ce dispositif a été réalisée sur une cohorte de 87 patients suivis sur deux années consécutives, entre juin 2005 et juillet 2007 [63]. Le tableau II présente les résultats obtenus auprès des patients, en termes de problèmes identifiés et d'objectifs pédagogiques négociés.

**TABEAU VIII**

**Évolution des micro-contrats dans le temps**

Visite	NTPt	PPII	PPII/ NTPt	PPIP	PPIP/ NTPt	PON	PON/ NTPt	PON/ PPII	Nombre de patients perdus de vue à V + 1	Patient avec au moins un objectif atteint à V + 1 : POA		POA/ PON	perdus de vue exclus
										Oui	Non		
V1	87	60	60,97 %	24	27,59 %	33	37,93 %	55,00 %	10	12	11	36,4 %	52,2 %
V2	49	36	73,47 %	25	51,02 %	27	55,10 %	75,00 %	6	8	13	29,6 %	38 %
V3	37	23	62,16 %	18	48,65 %	17	45,95 %	73,91 %	7	4	6	23,5 %	40 %
V4	20	12	60,00 %	8	40,00 %	8	40,00 %	66,67 %	2	5*	3	62,3 %	83,3 %
V5	12	4	33,33 %	4	8,33 %	2	16,67 %	50,00 %	1	0	1	/	/

NTPt : Nombre total de patients suivis  
PPII : Nombre total de patients avec au moins un problème identifié par l'intervenant<sup>2</sup>  
PPIP : Nombre total de patients avec au moins un problème identifié par le patient<sup>4</sup>  
PON : Nombre total de patients avec au moins un objectif négocié à l'issue de la séance<sup>5</sup>  
POA : Patient avec au moins un objectif atteint à V+1<sup>6</sup>  
\*2 patients avec objectif définis avant V3

**TABEAU N°2. RESULTATS DE L'EVALUATION DU PROGRAMME D'ETP INDIVIDUALISE EN HDJ DE RHUMATOLOGIE DU CHU DE GRENOBLE EVOLUTION DES CONTRATS AVEC LES PATIENTS DANS LE TEMPS (d'après [63])**

Parmi les problèmes identifiés par l'intervenant lors du diagnostic éducatif, c'est le défaut de connaissances (15%) et les problèmes de gestion des médicaments (14%) qui prédominent. Le défaut d'adhésion est observé chez environ 7% des patients rencontrés.

Les programmes d'ETP semblent avoir un impact positif à plusieurs niveaux, et notamment sur l'adhésion au traitement médicamenteux. Cependant, ce bénéfice semble assez faible selon certaines études et limité dans le temps. Les besoins et difficultés des patients atteints de RIC ont-ils bien été identifiés et compris ?



DEUXIEME PARTIE:  
PRESENTATION DE L'ARTICLE

---

**WHY DO PATIENTS WITH CHRONIC INFLAMMATORY RHEUMATIC  
DISEASES DISCONTINUE THEIR BIOLOGICS? ASSESSMENT OF PATIENTS'  
ADHERENCE USING A SELF REPORT QUESTIONNAIRE**

---

Betegnien Anne-Laure <sup>1</sup>, Gauchet Aurélie <sup>2</sup>, Grange Laurent <sup>3</sup>, Roustit Matthieu <sup>4</sup>,  
Baudrant Magalie <sup>1,5</sup>, Bedouch Pierrick <sup>1,5</sup>, Allenet Benoit <sup>1,5</sup>

<sup>1</sup>Pharmacy Department, University Hospital, Grenoble,

<sup>2</sup>Interuniversity Laboratory of Psychology: Personality, Cognition, Social Change (LIP/PC2S), University, Grenoble, France,

<sup>3</sup>Rheumatology Clinic, University Hospital, Grenoble

<sup>4</sup>Centre of Clinical Investigation, University Hospital, Grenoble

<sup>5</sup>UJF-Grenoble 1 / CNRS / TIMC-IMAG UMR 5525 / Themas, Grenoble F-38041,

## ABSTRACT

**Objectives:** Concerns have been raised on non adherence behavior among patients with chronic inflammatory rheumatic diseases under biologics, which may be caused by various factors. The main objective of this study was to explain why patient discontinue their biologics by themselves.

**Methods:** A quantitative and descriptive study was performed using a self-report questionnaire, which was sent via internet to different patients associations. Exploration of socio-demographic data, medical and therapeutic history, management of biologic's administration, previous experiences and patient's own resources were requested to explain self-discontinuation (SD).

**Results:** A total of 581 patients answered to the questionnaire between 16 June and 4 July 2012, including 60.4% patients with Ankylosing Spondylitis (351/581), 33.7% with Rheumatoid Arthritis (196/581), 5.2% with Psoriatic Arthritis (30/581) and 0.7% with others CIRDC (4/581). More than a thousand lines of biologics were described, with a median of 2 biologics per patients. Eighty-six patients experienced SD (14.8%). Factors which were significantly related to SD in univariate analysis were: more than one line of biologics, biologics longer than 3 years, self-administered biologics, experiences of side effects, consumption of alternative medicine, negative beliefs about treatment and lack of medical and social support. Logistic regression analysis also revealed low level of pain as a predictive factor of SD.

**Conclusions:** These factors should be taken into consideration to better target patients who are more prone to discontinue their biologics by themselves, and to adapt our therapeutic patient education programs.

## INTRODUCTION

Compared to traditional disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs), biologics brought significant therapeutic advantages in chronic inflammatory rheumatic diseases (CIRD) treatment. The high effectiveness of biologics on the evolution of CIRD and its symptoms is widely described in randomized controlled trials and in clinical practice [5, 6, 64-67]. However, a lot of study also reported high discontinuation rates of biologics [68-71], side effects and lack of efficacy being the main causes [72].

Given these results, a question must be asked: what about self-discontinuation (SD), discontinuation which is decided by the patient himself? Literature tells us about “adherence”, term which covers the both aspects of medication taking: regularity, which refers to the “patient compliance”, and continuity, which refers to the term “persistence”. Adherence is an emerging figure in the field of rheumatology, among CIRD patients treated with biologics [4]. In a recent review proposed by Koncz and al., compliance rates ranged between 41% and 85% and persistence decreased steeply over time [8]. More recently, the review from Blum and al. gives an overall range of persistence of 32.0% to 90.9% after 12 months of treatment initiation [10]. Despite variations in definitions between studies, in assessment methods, and in the profile of patients included, these results tell us of a sub-optimal adherence for CIRD patients treated with biologics.

Poor adherence may undermine the potential therapeutic benefits of biologics by contributing to treatment failure, progression of disease, and the need for more aggressive treatment [73]. Moreover, costs of non adherence are high given the expense of the biologics and the lack of perceived benefits by a partial treatment. The economic impact is

substantial [9], both in terms of health care resources (rise of hospitalizations, ...) as loss of production (decrease in worker productivity, ...) [4].

Therefore, identification of the reasons of this lack of adherence appears like a priority. Several authors have studied the correlation between adherence to biologics, estimated from pharmacy records, and some factors related to the CIRD patient himself, his disease or its treatment [22, 31-33], but none have used patient self-report to define reasons of self-discontinuation, while the patient is the only one who can give us the elements that can explain his behavior.

The main objective of this study was to explain biologics SD among CIRD patients. Preliminary qualitative analysis highlighted the main criteria linked to this behavior [74] : chronology of the disease and treatments, healthcare organization, previous experiences, beliefs, relationship between the patient and the healthcare provider, perception of social support and self-efficacy. We then conducted a quantitative analysis, which is presented in this paper, to confirm the previous figures and identify predictive factors of SD.

## METHODS

### **Design and study population**

This is a prospective, quantitative and descriptive study. A self-report questionnaire was developed thanks to a qualitative phase, in which we compared verbatims from semi-structured interviews among 12 CIRD patients treated with biologics, and results of a review of literature about adherence to treatment among these patients. Results of this first analysis highlighted the main issues linked to adherence, which were used to develop different parts and issues for our self-report questionnaire.

The qualitative phase was conducted between December 2011 and February 2012 and the questionnaire was then developed between March and April 2012 by 2 authors of this paper [ALB and BA]. A period of test between May and June 2012 was performed with CIRD patients from Rheumatology Clinic of the University Hospital of Grenoble. After validation, the questionnaire was posted on internet and the link was sent via e-mail to groups of patients, based on a partnership with Andar (Association Nationale de Défense contre l'Arthrite Rhumatoïde) and Aflar (Association Française de Lutte Anti-Rhumatisme), two major French associations of patients. Data was collected between 16 June and 4 July 2012 included.

Inclusion criteria were: age > 18, chronic inflammatory rheumatic disease, treated (or formerly treated) with at least one biologic DMARDS. All concomitant treatments were allowed.

## Measures

### *Assessment of discontinuation and self-discontinuation*

In this paper, discontinuation was defined by the act of stopping biologic injections. Then, the biologic was either definitively stopped, or switched for another biologic, or restarted after a period of time. Self discontinuation (SD) was defined by the patient's decision to stop biologics injections, which was close to the adherence's definition.

Discontinuation (including SD) was assessed via two distinct parts of the questionnaire : on one hand, questions about chronology of biologics, and on the other hand questions about eventual previous experiences of spacing out the injections. Patients were firstly asked about the name of their first biologic and if this therapy was still in progress. If it was not, they had to explain the reason of the discontinuation, and who had decided to discontinue ("the physician", "in agreement with the physician", "alone and then validated by the physician" or "alone without validation by the physician"). Patients had to answer these questions as many times as they had experienced different biologics. On the other hand, they were secondly asked if they had already tried to space out their biologics injections. If the answer was positive, they had to indicate the name of the specific biologic and to explain the reason behind this gap, who took the decision, and indicate the duration of the gap. Questionnaire available upon request.

Patients were called "SD patients" if they declared having discontinued their biologics injections by themselves ("alone" or "alone and then validated by a physician"), except patients who declared having spaced out their injections because of a sign of infection or a planned surgery. Indeed, one of the educational objectives is to be

able to quote and manage risky situations with biologics, especially risks related to infections.

### ***Exploration of self-discontinuation' factors***

Various factors listed below were classified according to the three parts of the questionnaire, developed from results of the qualitative analysis.

- ❖ ***Socio-demographic data:*** Age, sex, marital status, work status, level of study and place of residence were assessed in the questionnaire.
  
- ❖ ***Medical and therapeutic history:*** Pain for the last 8 days was assessed by a Visual Analogic Scale (VAS) from 0 (no pain) to 10 (maximum pain). The type of inflammatory rheumatic disease was also requested: "Rhumatoid Arthritis" (RA), "Ankylosing Spondylitis" (ASp), "Psoriatic Arthritis" (PsA) or "others". About chronology of their disease and treatments, patients had to register the date since they felt the first symptoms, the date of diagnosis of the disease, and the start date and end date for each tested biologic, with the name of these biologics. Finally, patients were asked about the number of physicians they had met since the first symptoms.
  
- ❖ ***Management of biologics in daily life :***
  - ✓ ***Management of biologic's administration :*** Identification of the person who administered the biologic was requested ("myself", "a carer", "a nurse" or "other").



- ✓ ***Previous experiences*** : patients were interviewed about side effects and consequences of daily life (4 levels scale). They were also asked about their consumption of complementary and alternative medicines (CAM), and their beliefs about efficacy of these therapeutics (4 levels scale).
  
- ✓ ***Patient's Own Resources*** : A series of 14 selected questions were developed to assess beliefs about disease and treatment among CIRD patients with biologics, on the basis of our qualitative analysis, the Belief Medication Questionnaire (BMQ) [51], a standardized self-administered questionnaire organized into two sections: general and specific beliefs, and the SatMed Q questionnaire [75], which assess patient satisfaction with respect to its treatment. After a factorial analysis, questions were grouped into several subgroups: beliefs about treatments (3 questions), perception of self efficacy about self injections (2 questions), perception of treatment efficacy (3 questions), medical and social support (3 questions), and expected objective of the treatment (3 questions).

### ***Statistical analyses***

Categorical data was reported as frequency and percentage, and continuous data was reported as average, or median when appropriate. Regarding "patient's own resources" data, scores were calculated for each subgroups, with the hypothesis that the higher the score, the more patients experienced SD. Univariate analysis was performed to compare characteristics between RA patients and ASp patients, and between SD patients and other patients. The chi-square test was used for categorical data, or Fisher's exact test when appropriate, and the Student test was used for continuous data (only for belief scores), or

Mann-Whitney test when appropriate. The independent SD factors were tested using multivariate logistic regression, entering only variables associated with SD with a p-value < 0.20 in univariate analysis. A "decreasing step by step" method was then performed to define the final model, which only included significant variables. The odd ratio (OR) of SD experiencing SD against not experiencing it, and the associated 95% CI, were reported for these variables. We considered p value < 0.05 as significant. Statistical analysis were performed with STATA 12.0 (StataCorp, College Station, Texas).

## RESULTS

### **Characteristics of the population**

Out of the 606 patients who responded to the questionnaire during the including period, 581 were selected. Twenty-five patients were excluded: 15 answered twice, 9 gave inconsistent and/or inadequate data and one was less than 18 years old. The majority of patients, 60.4% (351/581), were suffering from ASp, 33.7% form RA (196/581), 5.2 (30/581) from PsA and 0.7% (4/581) from others CIRD.

#### *❖ Socio-demographic data*

The median age was 46 (42 for Asp patients, 55 for RA patients and 50 for PsA patients). Socio-demographic characteristics are presented in Table n°3. Each department in France except eight were represented, which indicates the adequate geographical distribution of our sample over the country.

#### *❖ Medical and therapeutic history*

The mean duration of the disease since first symptoms was 14.9 years for ASp patients and 16.5 years for RA patients. The mean duration for diagnose ASp and RA was respectively 5.9 years and 2.5 years. Finally, the mean duration between diagnosis and the first biologic's line was 5.3 years and 8.5 years.

		All diseases n=581 (%)	RA n= 196 (%)	ASp n=351 (%)	p- value
<b>Sex</b>	Female	<b>434 (74.7)</b>	164 (83.7)	245 (69.8)	0.000
<b>Marital status</b>	Married	<b>326 (56.1)</b>	118 (60.2)	195 (55.6)	0.001
	"Concubinage"	<b>97 (16.7)</b>	26 (13,3)	68 (19.3)	
	Single	<b>95 (16.3)</b>	22 (11,2)	62 (17.7)	
	Divorced	<b>49 (8.4)</b>	19 (9.7)	23 (6.6)	
	Widowed	<b>14 (2.4)</b>	11 (5.6)	3 (0.8)	
<b>Children</b>	Yes	<b>426 (73.3)</b>	157 (80.1)	247 (70.4)	0.013
<b>Work status</b>	<b>Active patients</b>				0.000
	Permanent employment	<b>258 (44.6)</b>	55 (28.5)	189 (53.8)	
	Self employment	<b>29 (5.0)</b>	8 (4.1)	18 (5.1)	
	Temporary employment	<b>26 (4.5)</b>	3 (1.5)	23 (6.6)	
	Unemployment	<b>37 (6.4)</b>	11 (5.7)	25 (7.1)	
	Others	<b>2 (0.3)</b>	2 (1.0)	/	
	<b>Inactive patients</b>				
	Temporary or definitive work stoppage	<b>107 (18.5)</b>	38 (19.6)	61 (17.4)	
	Retired	<b>105 (18.2)</b>	68 (35.2)	29 (8.3)	
	In training	<b>9 (1.6)</b>	4 (2.1)	5 (1.4)	
Others	<b>5 (0.9)</b>	4 (2.1)	1 (0.3)		
<b>Level of study</b>	No diploma	<b>10 (1.7)</b>	1 (0.5)	9 (2.6)	0.015
	Secondary school - 4 years ("BEPC")	<b>20 (3.4)</b>	6 (3.1)	11 (3.1)	
	High school - 2 years ("CAP" / "BEP")	<b>106 (18.2)</b>	44 (22.5)	56 (15.9)	
	High school - 3 years (general or professional "BAC")	<b>132 (22.3)</b>	46 (23.5)	82 (23.4)	
	Higher education ("BAC +")	<b>303 (52.1)</b>	92 (46.9)	191 (54.4)	
	Vocational certification	<b>10 (1.7)</b>	7 (3.6)	2 (0.6)	

**TABLEAU N°3. SOCIO-DEMOGRAPHIC CHARACTERISTICS**

Average pain for the last 8 days was estimated 4.2/10 (VAS : from 0 = no pain to 10 = maximum pain), 4.5/10 for ASp patients and 3.8/10 for RA patients (p=0.000). Patients reported having met an average of 4.7 different physicians from their first symptoms. A total of 1044 biologics lines were described in this study (for each patient corresponds a sequence of one to several biologics lines), with a median of 2 biologics lines per patient (range from 1 to 7). The most used biologics were etanercept (37.4%), adalimumab (29.8%) and infliximab (19.6%), for both ASp (respectively 39.8%, 33.6%, 23.2%) and RA patients (33.7%, 23,4% and 12.9%).

#### ❖ *Management of biologics in daily life*

##### ✓ *Management of biologic's administration*

A large majority of patients self-administered their biologic: 72.5% (235/351) for ASp patients and 58.3% (102/196) for RA patients (p=0.001).

##### ✓ *Previous experiences*

Seventy-four percent of ASp patients (243/351) and 63.6% of RA patients (112/196) reported having already felt side effects (p=0.010) and more than 85% of them agreed to say that it had disturbed their daily life. Finally, 55.7% of ASp patients (177/351) and 42.9% of RA patients (72/196) reported having already used CAM (p=0.007), but about 70% of them declared that it has not helped to decrease or discontinue their treatment.

##### ✓ *Patient's Own Resources*

Scores were calculated for each subgroups with the hypothesis that the higher the score, the more patients experienced SD. Results of this part are summarized in Table n°4.

Various subgroups	All patients mean (med; min-max)	SD patients <sup>†</sup> mean (med; min-max)	Other patients mean (med; min-max)	p- value
Beliefs about treatments (/12)	5.6 (5; 3-12)	6.8 (7; 3-12)	5.4 (5; 3-12)	0.000
Perception of self efficacy about self injections (/8)	3.8 (3; 2-8)	3.6 (3; 2-8)	3.9 (3.5; 2-8)	0.253
Perception of treatment efficacy (/12)	6.0 (6; 3-12)	6.0 (6; 3-12)	6.0 (6; 3-11)	0.927
Medical and social support (/12)	6.4 (6; 3-12)	6.9 (7; 3-11)	6.3 (6; 3-12)	0.003
Expected objective of the treatments (/12)	6.1 (6; 3-11)	6.1 (6; 3-9)	6.1 (6; 3-11)	0.810

*med = median; min = minimum ; max = maximum ;*

<sup>†</sup> *SD patients = patients who experienced self-discontinuation*

**TABLEAU N°4. RESULTS OF THE "PATIENT'S OWN RESOURCES" DIMENSION**

### **Discontinuation**

About 70% of biologics were discontinued (726/1044). Among these discontinuations, 56.7% were switched for another biologic (467/823), 13.1% were definitively stopped (108/823) and 30.1% were restarted (248/823). Ninety-seven biologics were spaced out in a first step, and then stopped (with an eventual switch after), therefore 823 discontinued biologics were considered. The mean duration of biologics sequences (total of all lines) was 506.2 days, without considering eventual stops and restarts during the therapy. Regarding patients and their restarted biologics, 39.6% of patients (203/581) declared having spaced out their biologic injections with a mean gap of 24.1 days.

### **Self discontinuation**

Eighty-six patients (14.8%) were included in the SD group: 49 (57%) were ASp patients, 31 (36%) RA patients and 6 (7%) PsA patients (p = 0.638), which represented about 10% of biologics lines (103/1044). Reasons of these SD are presented in Table n°5.

Reasons	n	%
<i>"I felt better"</i>	43	38,39
<i>"I felt side effects"</i>	32	28,57
<i>"Treatment didn't work"</i>	15	13,39
<i>"I was afraid about health effects"</i>	8	7,14
<i>"I am fed up"</i>	10	8,93
Other reasons	4	3,57

**TABLEAU N°5. REASONS OF SELF-DISCONTINUATION**

### **Factors related to self-discontinuation**

Factors which were significantly related to SD by univariate analysis were: more than one line of biologics, biologic's sequence for longer than 3 years, self-administered biologics, previous experiences of side effects, use of CAM, negative beliefs about treatment and lack of medical and social support. Significant factors related to SD for a p-value < 0.2 are detailed in Table n°6, excluding results of patients' own resources which are detailed in Table n°4. So, were included to the multivariate logistic regression: pain (VAS between 0 and 4) and time since first symptoms (more than 10years). Results of univariate and multivariate analysis are presented in Table n°7.

Various factors	All patients	SD patients	Others	p-value
	N = 581 (%)	N = 86 (%)	N = 495 (%)	
<b>Pain :</b> VAS between 0 and 4	316 (54.4)	55 (63.9)	261 (52.7)	0.054
<b>Time since first symptoms :</b> Longer than 10 years	361 (63.3)	58 (69.9)	303 (62.2)	0.181
<b>Time since first biologic :</b> Longer than 3 years	245 (52.8)	46 (71.9)	199 (49.5)	0.001
<b>Number of tested biologics :</b> More than one line	299 (51.8)	55 (63.9)	244 (49.7)	0.015
<b>Person who make the injection :</b> Self-administration	360 (68.0)	67 (77.9)	293 (66.1)	0.032
<b>Experiences of side effects</b>	381 (71.6)	68 (79.1)	313 (70.2)	0.096
<b>Consumption of alternative medicine</b>	269 (52.1)	53 (62.3)	216 (50.1)	0.039

*SD : Self-discontinuation ; VAS = Visual Analogic Scale*

**TABLEAU N°6. FACTORS RELATED TO SELF DISCONTINUATION (FOR A P-VALUE < 0.2), EXCLUDING FACTORS ABOUT THE "PATIENT'S OWN RESOURCES" DIMENSION**



Various factors		Univariate analysis		Multivariate analysis	
		OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value
<b>Pain</b>	VAS between 0 and 4	1.59 (0.99-2.56)	0.054	2.00 (1.19-3.38)	0.009
<b>Time since first symptoms</b>	Longer than 10 years	1.41 (0.85-2.33)	0.181	NS	
<b>Time since first biologic<sup>1</sup></b>	Longer than 3 years	2.58 (1.45-4.61)	0.001	Not included	
<b>Number of tested biologics</b>	More than one line	1.80 (1.12-2.89)	0.015	2.01 (1.20-3.36)	0.008
<b>Person who make the injection</b>	Self-administration	1.81 (1.05-3.12)	0.032	1.82 (1.02-3.26)	0.044
<b>Experiences of side effects</b>		1.61 (0.92-2.80)	0.096	NS	
<b>Consumption of CAM</b>		1.65 (1.02-2.66)	0.039	NS	
<b>Beliefs about treatments</b>	Score 1 to 12	1.40 (1.25-1.57)	0.000	1.43 (1.27-1.61)	0.000
<b>Medical and social support</b>	Score 1 to 12	1.23 (1.07-1.42)	0.003	1.17 (1.00-1.36)	0.046

CI : confidence interval; CAM : complementary and alternative medicine; NS : not significant; OR : odd ratio; SD : Self-discontinuation; VAS = Visual Analogic Scale

<sup>1</sup>This variable was not included in the multivariate analysis because it concerned only patients with biologic still in progress at the moment of inclusion, which represented 464 patients (79.8% of total sample)

**TABLEAU N°7. FACTORS ASSOCIATED WITH SELF-DISCONTINUATION IN UNIVARIATE AND MULTIVARIATE ANALYSIS**

## DISCUSSION

There is little evidence about adherence among CIRD patients with biologics. A few study assessed this behavior and reported a rate of adherence between 41% and 85% [22, 31-33, 44], but there were important variations in definitions and methods of measure between studies, and only RA patients were assessed. Furthermore, only factual data were reported, like socio-demographic data and information about disease and treatment history, but none identified behavioral components of adherence and none used a self-report method to assess adherence, although this tool gives an interesting overall view of the problem [76]. This study is the only one exploring treatment management, previous experiences, and patient's own resources among CIRD patients with biologics, and the only one using real experiences of patients thanks to a self-report questionnaire. These determinants are essential to develop and adapt our patient education programs.

In our quantitative analysis, we decided to speak about "self-discontinuation" of biologics instead of "default of adherence", because our self-report questionnaire was not a validated method to measure this behavior. Adherence refers to a person's ability to take a treatment according to a prescription, combined with a dynamic character over time [27]. Various methods, direct or indirect, are approved to measure medication adherence, like the Medication Possession Ratio (MPR) which was used by previously quoted studies. However, we point out that defining the prevalence of adherence was not the main objective of this study, that is why we used another term, self-discontinuation, which was more adapted to our self declaration model. We insist on the fact that the main objective of this study was to explain why patients experiment SD.

Our sample of patients result from 2 patients associations, the first one composed only of RA patients and the other one of every CIRD patients. Compared with CIRD patients of a recent U.S. cohort, age of ASp patients, RA patients and PsA patients was similar (respectively 43, 54, 50 in our study vs 43, 50, 48 in the compared study) but sex ratio was very different, with a massive predominance of women (respectively 0.4, 0.2 , 0.4 vs 1.5, 0.3, 1.00) [77]. Furthermore, we also have more Asp patients in our sample compared to a recent French cohort (respectively 60.4% vs 41.6%) and less RA patients (33.7% vs 50%) [78]. These differences may be explained by the effect of internet, which may be more attractive for young people, like ASp patients, and by the effect of survey, which may be more attractive for women. The need to access to the Internet may also select patients who have a high educational and social status, which was higher in our study compared to INSEE data (2009). To conclude about our population, self-report is an interesting method which allows to easily recover data collection and define adherence in a large scale, but various selection bias induced by this method leads a non-representative sample of patients.

Out of the 581 patients included, about 15% of them experienced SD and 10% of biologics were discontinued by the patient's decision, which means that patients who discontinued their biologics by themselves did it more than one time. If the fact that experiencing SD could be related to non adherence, we could conclude that 85% of CIRD patients and treated by biologics were adherent in our study. Our sample of patients are located in the upper limit of rates found in literature [8]. However, our results may be underestimated because our rate of SD was based on self-reports, which required details on past experiences and really good memories (date, name of drugs, etc...).

Regarding predictive factor of SD, this paper is the first to report a relationship between pain and adherence to treatments among CIRD patients : the more patients in pain, the

more they seemed to be adherent. This correlation was independent from the type of disease, and same results has been reported in fibromyalgia [79]. A low level of pain can be interpreted by the patient as a complete remission, which can lead to a discontinuation [72, 80]. In contrast, pain just before the next injection can be perceived as a treatment efficacy, which is the most influent factor of long-term persistence according to Brod and al. [81]. Duration of therapy seems to be a major component of adherence. According to results of our univariate analysis, a treatment for longer than 3 years would be 2.5 times more at risk to experience SD. Persistence to biologics decreases with time, as Koncz and al. reported in a recent review of literature, from 65 to 87% after 12 months of treatment, to 41 to 56% after 48 months [8]. In the same way, our results tell us that the more patients have different lines of therapy, the more they discontinue their biologic by themselves. We couldn't test duration of treatment in the multivariate analysis because of the insufficient number of included patients, but number of treatment lines were probably linked to this factor. Our outcome differs from literature ones, which reports that naïve users of biologics are less adherent than existing users [31]. However, this observation can be partly attributed to the fact that, among existing users which were more adherent in Borah and al. paper, biologics use may have been affected by comorbid conditions associated with RA.

Having previous experiences of side effects is also a massive component of discontinuation according to the literature [44, 81, 82]. In our study, more than 70% of patient declared having already felt side effects and it disturbed their daily life for 85% of them. However, no significant correlation with SD was found. Nevertheless, our univariate analysis suggests that patients who experienced SD were more likely to use CAM than others. In the same way, Westhoff and al. revealed that preference for CAM is the strongest risk predictor of adherence to disease-modifying antirheumatic drug (DMARD) therapy among RA patients [83]

Patients who self-administered their biologics in our study were also more predisposed to discontinue their biologics on their own compared with patients who received their injection by someone else. A qualitative study suggested that the most critical period concerning adherence to self-injectable treatment is the first month of therapy [81]. During this time frame, patients need encouragement and support which will determine whether or not they will remain on treatment. However, Berteau and al. reported significantly less pain when injections were self-administered (by an autoinjector) than when given by nurses (with a syringe), and this reduction of pain was associated with a preference for self-injection [84].

Beliefs about treatment seem pervasively present in the explanation of patient behavior. The relationship between drug adherence and beliefs about medications among RA patients was demonstrated by Neame and al., using the Belief about Medicines Questionnaire [85]. They assessed beliefs about the necessity of prescribed medication for controlling their disease and their concerns about potential adverse consequences of taking them, and reported that the ratio between both was higher in adherent patients compared to non-adherent patients. In the same way, we assessed beliefs about treatment thanks to a 3-item scale and concluded a significant correlation between negative beliefs and SD. Furthermore, medical and social support were also significantly related to SD in our study, which suggests that a stimulating environment may thus improve adherence to biologic. This factor can be separated into 2 different determinants: the first one is the quality of the relation between patient and physician especially the feeling of being involved by the physician in healthcare decisions, which is quite described by the literature [86], and the second one is more about external resources and the perception to be surrounded by people who care and help to continue the therapy. Regarding internal resources, even if literature

reports self-efficacy as an important determinant of adherence [87, 88], we did not demonstrate a significant correlation with SD in our study.

According to patients, the main reason behind the decision to stop their biologics was the perception of being better. The second and the third one was side effects and lack of efficacy, which are the main causes described in the literature regarding discontinuation in general [72]. Finally, a significant amount of patients was "fed up" or was afraid about health effects.

The main limitation of our study is the imprecision of recovered data due to the declarative model. In fact, measures by self declarations were both advantages and disadvantages : on one hand, we could analyze real experiences and history of patients, on the other hand results were submitted to lack of memory, problems of understanding, and mistakes when the patient completes the questionnaire. Another limitation of our study is a possible selection bias induced by 1/ the effect of the survey on the Internet, which selected more women and ASp patients 2/ the need to access to the internet, which selected patients with a high educational and social status and 3/ patients associations, which selected patients who are more involved in their disease.

In conclusion, the present study identified some components of SD behavior among CIRD patients with biologics. Pain, treatment history, self-administration of injections, consumption of MAC, beliefs about treatment or medical and social support are all factors to take into consideration when a CIRD patient is under biologic. This patterns may be useful to better target patients who are more prone to discontinue their biologics by themselves, and to adapt our therapeutic patient education programs. In the light of these predictive factors and various reasons of SD described by patients, we identified 3 major

educational objectives for CIRD patients with biologics : 1/ improve knowledge about efficacy and side effects of biologics, and avoid negative beliefs, 2/ enhance medical and social support, especially during the first month of self administered therapy, 3/ motivational enhancement. A regular follow up should be implemented in order to ensure a long term adherence.

TROISIEME PARTIE :  
DISCUSSION GENERALE ET  
CONCLUSION

---



## DISCUSSION GENERALE

Le projet Adrep'Ri, analysant l'adhésion médicamenteuse et les représentations des patients atteints de RIC sous biothérapie, s'est déroulé en deux phases. La première phase, reposant sur une méthodologie dite « qualitative » largement utilisée en science sociale, a conduit à l'identification de besoins spécifiques liés à nos patients. La deuxième phase, dite « quantitative », a consisté à mettre en place une analyse plus représentative, permettant ainsi la validation à plus grande échelle des hypothèses émises par l'analyse qualitative et l'identification de facteurs liés aux "auto-arrêt" de biothérapie. De 12 patients tous issus du département isérois, l'étude a ainsi été étendue au niveau national auprès de 581 patients atteints de RIC sous biothérapie.

Parmi ce grand nombre de patients, 15% d'entre eux ont déclaré avoir arrêté, temporairement ou définitivement, leur biothérapie de leur propre initiative. La problématique de l'adhésion des patients sous biothérapie est donc une réalité, d'autant que ce chiffre est probablement sous-estimé par rapport à la réalité, en raison de la méthode de mesure choisie induisant un possible biais de désirabilité sociale. Parmi ces 15% de patients, 38% ont dit avoir arrêté car "ça ne faisait rien", 29% car " je tolérais mal", 13% car " ça allait mieux", 7% car "j'avais peur des effets sur la santé", et 9% car " j'en avais ras le bol".

Concernant les besoins des patients atteints de RIC et sous biothérapie, notre étude a mis en évidence l'importance des représentations du patient envers sa biothérapie, de la relation patient/soignant et du support social perçu. La chronologie de la maladie et du traitement, l'organisation des soins et les expériences antérieures (efficacité perçue, effets indésirables) semblaient également d'importants déterminants de l'adhésion décrits dans la littérature [8, 10, 29, 81, 89, 90].

Parmi ces dimensions, certains facteurs ont été significativement corrélés au comportement "d'auto-arrêt" dans notre analyse quantitative. Ainsi, un faible niveau de douleur (EVA < 4), un traitement par biothérapie depuis plus de 3 ans, une séquence de plusieurs lignes de biothérapies différentes, une pratique des injections de manière autonome, une utilisation de médecines alternatives et complémentaires, des représentations négatives envers sa biothérapie, et un manque de soutien médical ou social sont autant de facteurs qui apparaissent comme prédisposant le patient à l'arrêt de sa biothérapie par lui-même.

La relation entre le niveau de douleur et l'adhésion des patients à leur traitement a été montrée dans la fibromyalgie [79], mais notre étude est la première à le démontrer chez les patients atteints de RIC. L'interprétation d'un faible niveau de douleur comme une rémission peut être une des raisons de ce défaut d'adhésion. Il est donc nécessaire de renforcer les connaissances des patients à propos du mécanisme d'action de leur biothérapie, qui diffère de celui d'un simple traitement symptomatique, et des objectifs thérapeutiques attendus. La relation entre la douleur, la maladie et le traitement devrait être abordée lors de séances d'ETP afin d'éviter toute interprétation erronée de la part du patient.

Concernant l'ancienneté du traitement et la multiplication des lignes de traitement, il est largement décrit dans la littérature que la persistance aux biothérapies diminue en fonction du temps [8]. Ainsi, il devient prioritaire de trouver des solutions pour améliorer l'adhésion des patients de façon pérenne. Cependant, les programmes d'ETP actuellement décrits dans la littérature montrent aussi un manque d'efficacité à long terme pour la majorité d'entre eux [60]. Ces résultats suggèrent que les patients doivent être revus régulièrement lors de bilans éducatifs, afin de réévaluer les objectifs éducatifs considérés comme acquis, et des séances d'entretien pourraient être mises en place en fonction des besoins des patients.

A propos du patient et de sa gestion du traitement, se faire soi-même ses injections apparaît également comme un facteur prédisposant à l'auto-arrêt de sa biothérapie, ce qui n'a été relevé par aucune autre étude. Dans notre analyse qualitative, la douleur à l'injection était un sujet souvent évoqué lors des entretiens et pourrait constituer l'une des raisons expliquant ces auto-arrêts. En termes d'ETP, nos programmes se centrent beaucoup sur la technique d'injection mais probablement insuffisamment sur l'angoisse et les craintes qu'elle peut engendrer chez le patient, ce qui pourrait constituer un axe d'amélioration. Brod et al. expliquent que les patients qui se font eux-mêmes leur injection ont besoin de soutien et d'encouragement lors des premiers mois de traitement, car il s'agit de la période la plus critique en ce qui concerne l'adhésion [81].

Notre étude a également montré une relation positive entre l'usage de médecines alternatives et complémentaires et les auto-arrêts de biothérapie, comme le suggère Westhoff et al. chez les patients atteints de PR sous DMARDS [83]. Cette relation étant significative uniquement en analyse univariée, nous supposons que cet usage est lié aux représentations des patients envers leur biothérapie, mais il serait intéressant d'analyser ce comportement plus en profondeur.

Toutefois, le lien entre l'adhésion et les représentations négatives des patients envers leur traitement a déjà été évoqué chez les patients atteints de PR [85]. Par le biais du BMQ, Neame et al. ont évalué le rapport entre le ressenti du patient à propos de la prise de ses médicaments prescrits comme une nécessité pour contrôler sa maladie, et ses préoccupations vis à vis des effets indésirables potentiels. Une corrélation significative entre l'adhésion et ce rapport a été mise en évidence, ce que nous avons également montré dans notre analyse à propos du traitement par biothérapie. Il est donc important de renforcer les connaissances du patient envers l'efficacité du médicament, en insistant sur son délai d'action et les alternatives thérapeutiques existantes en cas d'échec, et envers les

effets indésirables potentiels (cancer, infection), afin que le patient dispose d'une logique adaptée et puisse faire des choix raisonnés.

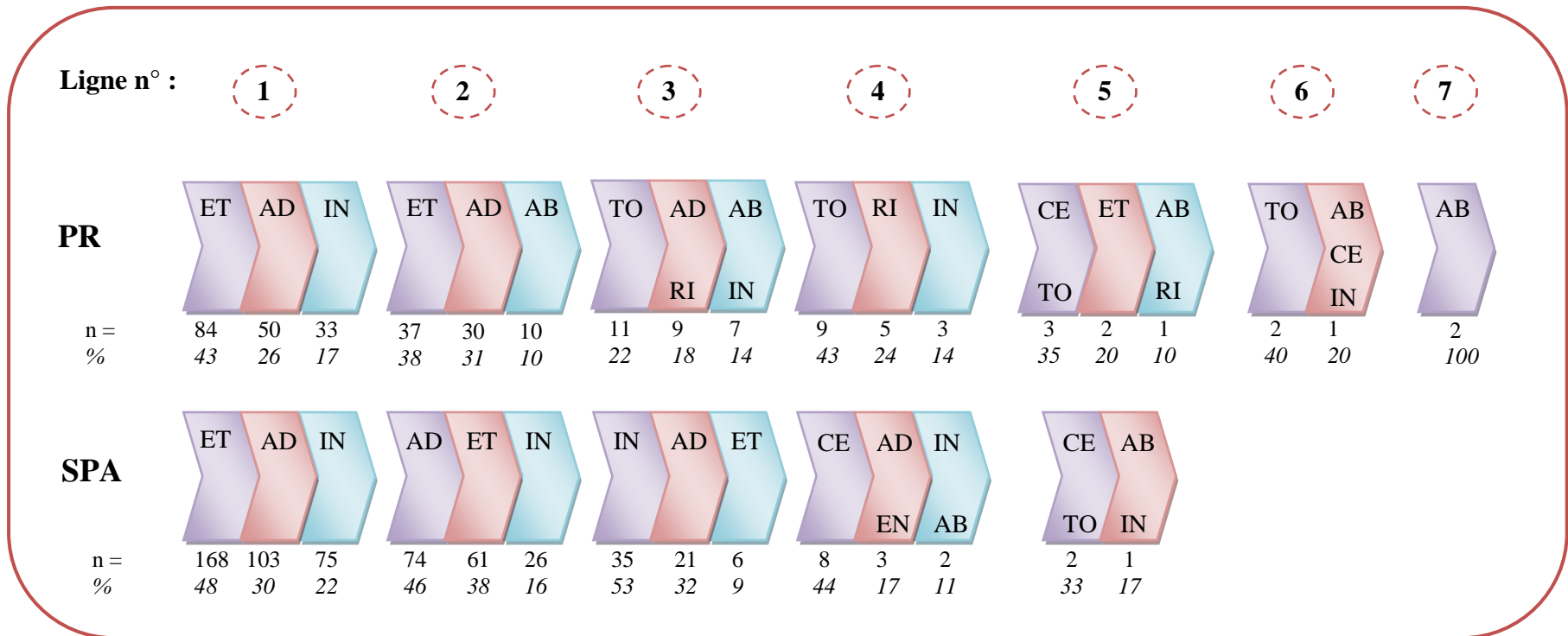
Par ailleurs, le support médical et social perçu apparaît aussi comme un facteur relié au comportement d'auto-arrêt : ainsi, un environnement stimulant améliorerait l'adhérence aux biothérapies. Selon S. Bonino, la relation entre le soignant et le patient doit être conçue sur la base d'une coopération, d'un partenariat, pour lesquels l'objectif commun est le bien être du patient [91]. Pour cela, la bonne communication est essentielle et le soignant doit adopter une attitude empathique envers le patient. Il pourrait être intéressant de sensibiliser le corps médical à ces notions trop souvent mises de côté au profit de connaissances purement médicales et thérapeutiques. Quant au support social, il est difficile pour les patients d'exprimer leurs sentiments à propos du vécu de leur maladie et leurs difficultés liées au traitement. Ce manque de partage conduit souvent à un sentiment d'isolement social et un repli sur soi. Un des axes d'amélioration pourrait consister à l'aider à exprimer ses émotions et à identifier les personnes "ressources" dans son entourage.

Enfin, nous n'avons pas pu démontrer de relations significatives entre le sentiment d'efficacité personnel (SEP) et le comportement d'auto-arrêt, facteur qui semblait pourtant prédominant lors de notre analyse qualitative. En effet, le SEP est d'une part bien décrit dans la littérature chez les patients atteints de RIC [87, 88], et également évoqué lors de nos entretiens, par exemple *"je ne suis plus un homme, je n'ai plus la force nécessaire pour faire tout ce que je veux"*.

En matière d'ETP, tout programme commence par un diagnostic éducatif, entretien basé sur une écoute active et lors duquel le professionnel de santé rencontre le patient. Les constats à propos du patient sont ensuite listés et échangés en équipe pluridisciplinaire lors du bilan éducatif partagé. Il serait intéressant lors de cet instant privilégié de repérer, s'il y

en a, les différents facteurs liés à l'adhésion du patient cités dans cette étude. Ainsi, au regard des facteurs identifiés, la mise en place de programmes d'ETP individualisés pourrait être envisagée afin d'améliorer l'adhésion des patients atteints de RIC et sous biothérapie. Ces programmes seraient constitués de séances individuelles ou collectives, et cibleraient principalement les trois axes pédagogiques suivants : 1/ travail sur les représentations des patients envers leur biothérapie, en renforçant les connaissances à propos de la maladie, et de son lien avec la douleur, et à propos des biothérapies, de leur efficacité et de leurs effets secondaires, 2/ renforcement de la relation soignant-patient et du soutien social, en particulier en début de traitement par auto-injection et 3/ renforcement motivationnel, en lien avec les 9% de patients déclarant avoir arrêté leur biothérapie pour motif "*j'en avais ras le bol*". Une fois les objectifs pédagogiques atteints, il est nécessaire de garder à l'esprit que rien n'est acquis, et de programmer des rencontres avec le patient régulièrement, tout au long de son traitement, afin de favoriser l'adhésion à long terme.

Pour finir, notre auto-questionnaire a permis d'obtenir une quantité importante d'informations portant sur l'intégralité de l'historique médical et thérapeutique d'un grand nombre de patients atteints de RIC et étant (ou ayant été) sous biothérapie. Cette importante base de données pourra encore être exploitée à des fins autres que l'étude des facteurs reliés au comportement d'adhérence, comme l'étude du séquençage des différentes lignes de biothérapie par pathologie, ce qui fera l'objet d'une prochaine publication. La figure 3 montre une avant-première de ce séquençage.



PR = polyarthrite rhumatoïde; SPA = Spondylarthrite ankylosante ; AB = abatacept; AD = adalimumab; CE = certolizumab; ET = etanercept; IN = infliximab; RI = rituximab; TO = tocilizumab;  
 n = nombre de patient ; % par rapport au nombre total de biothérapies utilisées pour la ligne évoquée

**FIGURE N°3. NOM DES TROIS PRINCIPALES BIOTHERAPIES UTILISEES PAR LIGNE ET PAR PATHOLOGIE**

## CONCLUSION

Les biothérapies, médicaments désormais utilisés depuis plus de dix ans, ont largement fait la preuve de leur efficacité chez les patients atteints de rhumatismes inflammatoires chroniques (RIC). Toutefois, la problématique du défaut d'adhésion à propos de ces thérapies coûteuses devient préoccupante et concerne entre 41% et 85% des patients.

L'étude Adrep'Ri a été développée dans l'objectif d'expliquer le comportement d'adhésion aux biothérapies chez les patients atteints de rhumatismes inflammatoires chroniques. La première phase dite « qualitative » de l'étude a permis, par la réalisation d'entretiens semi-structurés, de dégager les thématiques prédominantes liées au défaut d'adhésion des patients. La phase dite « quantitative » a ensuite été mise en œuvre suite à l'élaboration d'un auto-questionnaire envoyé à près de 600 patients, et a permis d'identifier des facteurs liés à ce comportement.

Environ 15% des patients de l'étude déclarent avoir arrêté, temporairement ou définitivement, leur biothérapie par leur propre initiative. Parmi eux, 38% disent avoir arrêté car "ça ne faisait rien", 29% car " je tolérais mal", 13% car " ça allait mieux", 7% car "j'avais peur des effets sur la santé", et 9% car " j'en avais ras le bol".

Un certain nombre de facteurs sont significativement corrélés à ce comportement. Ainsi, un faible niveau de douleur (EVA < 4), un traitement par biothérapie depuis plus de 3 ans, une séquence de plusieurs lignes de biothérapies différentes, une pratique des injections de manière autonome, une utilisation de médecines alternatives et complémentaires, des représentations négatives envers sa biothérapie, et un manque de soutien médical ou social sont autant de facteurs qui apparaissent comme prédisposant le patient à l'arrêt de sa biothérapie par lui-même.

En pratique courante, l'identification de ces facteurs pourrait permettre aux professionnels de santé de mieux cibler les patients à risque de défaut d'adhésion aux biothérapies. La mise en évidence d'un ou plusieurs de ces facteurs lors d'une consultation avec un patient atteint de RIC amorçant un traitement par biothérapie pourrait permettre de lui proposer un accompagnement éducatif personnalisé, dans l'objectif d'améliorer son adhésion thérapeutique. Trois axes pédagogiques principaux ont ainsi été identifiés en lien avec les motifs d'arrêt et les facteurs de non adhésion identifiés : 1/ le travail sur les représentations des patients envers leur biothérapie, en termes d'efficacité et d'effets secondaires, 2/ le renforcement de la relation soignant-patient et du soutien social, en particulier en début de traitement par "auto-injection", et 3/ le renforcement motivationnel. Des bilans éducatifs réguliers devront être mis en place avec le patient, tout au long de son traitement, afin de favoriser l'adhésion à long terme.

**VU ET PERMIS D'IMPRIMER**

Grenoble, le 24/5/2013

**LE DOYEN**

Professeur Christophe RIBUOT



**LE PRESIDENT DE LA THESE**

Docteur Benoit Allenet

C.H.U. de GRENOBLE  
PÔLE PHARMACIE  
**Benoit ALLENET**  
Pharmacien PH  
N° ordre section : 90767-H



## REFERENCES

1. Haynes RB, Ackloo E, Sahota N, et al. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008(2):CD000011. Epub 2008/04/22.
2. Gadkari AS, McHorney CA. Medication nonfulfillment rates and reasons: narrative systematic review. *Current medical research and opinion.* 2010;26(3):683-705. Epub 2010/01/19.
3. Haynes RB, McDonald HP, Garg AX. Helping patients follow prescribed treatment: clinical applications. *JAMA : the journal of the American Medical Association.* 2002;288(22):2880-3. Epub 2002/12/11.
4. Goldberg EL, Dekoven M, Schabert VF, et al. Patient medication adherence: the forgotten aspect of biologics. *Biotechnology healthcare.* 2009;6(2):39-44. Epub 2009/06/01.
5. Smolen JS, Aletaha D, Koeller M, et al. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2007;370(9602):1861-74.
6. Bingham CO, 3rd. Emerging therapeutics for rheumatoid arthritis. *Bulletin of the NYU hospital for joint diseases.* 2008;66(3):210-5.
7. Furst DE, Keystone EC, Kirkham B, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2008. *Annals of the rheumatic diseases.* 2008;67 Suppl 3:iii2-25.
8. Koncz T, Pentek M, Brodszky V, et al. Adherence to biologic DMARD therapies in rheumatoid arthritis. *Expert opinion on biological therapy.* 2010;10(9):1367-78.
9. Hughes D, Cowell W, Koncz T, et al. Methods for integrating medication compliance and persistence in pharmacoeconomic evaluations. *Value Health.* 2007;10(6):498-509.
10. Blum MA, Koo D, Doshi JA. Measurement and rates of persistence with and adherence to biologics for rheumatoid arthritis: a systematic review. *Clin Ther.* 2011;33(7):901-13.
11. Williams A, Manias E, Walker R. Interventions to improve medication adherence in people with multiple chronic conditions: a systematic review. *Journal of advanced nursing.* 2008;63(2):132-43. Epub 2008/06/10.
12. Les Rhumatismes Inflammatoires Chroniques - AFLAR. <http://www.aflar.org>.
13. Polyarthrite rhumatoïde évolutive grave. Recommandations HAS. Avril 2008:p6.
14. Spondylarthrite grave. Recommandations HAS. Décembre 2008:p6.

15. Cours Francophone de Rhumatologie - Epidémiologie et Physiopathologie de la Spondylarthrite Ankylosante. Société Française de Rhumatologie. 2008.
16. Biothérapie et Rhumatismes Inflammatoires Chroniques acb.univ-lyon1.fr. 2008.
17. Les antagonistes du TNF alpha. <https://facmed.univ-rennes1.fr>. 2009.
18. Les anticorps thérapeutiques et leur dérivés. <https://facmed.univ-rennes1.fr>. 2012.
19. Backman C.L. Employment and work disability in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2004;16:148-52.
20. Burton W.N., Morrison A., Maclean R., et al. Systematic review of studies of productivity loss due to rheumatoid arthritis. *Occup Med*. 2006;56:18-27.
21. Ozminkowski R.J., Burton W.N., R.Z. G. The impact of rheumatoid arthritis on medical expenditures, absenteeism, and short-term disability benefits *J Occup Environ Med*. 2006;48:135-48.
22. Curkendall S, Patel V, Gleeson M, et al. Compliance with biologic therapies for rheumatoid arthritis: do patient out-of-pocket payments matter? *Arthritis and rheumatism*. 2008;59(10):1519-26.
23. Baudrant M. Penser autrement le comportement d'adhésion du patient au traitement médicamenteux 2009.
24. Tourette-Turgis C, M. R. Mettre en place une consultation d'observance aux traitements contre VIH/SIDA, De la théorie à la pratique 2002.
25. Baudrant M, Calop N, Certain A, et al. L'éducation thérapeutique du patient : contexte, concepts et méthodes. In: Masson eéP, editor. *Pharmacie clinique et thérapeutique* 2008. p. 1271-87.
26. Price PE. Education, psychology and 'compliance'. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2008;24 Suppl 1:S101-5. Epub 2008/03/21.
27. Lamouroux A, Magnan A, Vervloet D. [Compliance, therapeutic observance and therapeutic adherence: what do we speak about?]. *Revue des maladies respiratoires*. 2005;22(1 Pt 1):31-4. Epub 2005/06/22. Compliance, observance ou adhesion therapeutique: de quoi parlons-nous?
28. Cramer JA, Roy A, Burrell A, et al. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health*. 2008;11(1):44-7. Epub 2008/02/02.
29. de Achaval S, Suarez-Almazor ME. Treatment adherence to disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *International journal of clinical rheumatology*. 2010;5(3):313-26.
30. Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS. Medication adherence: its importance in cardiovascular outcomes. *Circulation*. 2009;119(23):3028-35. Epub 2009/06/17.

31. Borah BJ, Huang X, Zarotsky V, et al. Trends in RA patients' adherence to subcutaneous anti-TNF therapies and costs. *Current medical research and opinion.* 2009;25(6):1365-77.
32. Grijalva CG, Chung CP, Arbogast PG, et al. Assessment of adherence to and persistence on disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) in patients with rheumatoid arthritis. *Medical care.* 2007;45(10 Supl 2):S66-76.
33. Harley CR, Frytak JR, Tandon N. Treatment compliance and dosage administration among rheumatoid arthritis patients receiving infliximab, etanercept, or methotrexate. *The American journal of managed care.* 2003;9(6 Suppl):S136-43.
34. Choo PW, Rand CS, Inui TS, et al. Validation of patient reports, automated pharmacy records, and pill counts with electronic monitoring of adherence to antihypertensive therapy. *Medical care.* 1999;37(9):846-57. Epub 1999/09/24.
35. Allenet B, Baudrant M, Lehmann A, et al. [How can we evaluate medication adherence? What are the methods?]. *Annales pharmaceutiques francaises.* 2013;71(2):135-41. Epub 2013/03/30. Comment evaluer l'adhesion medicamenteuse? Le point sur les methodes.
36. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Medical care.* 1986;24(1):67-74. Epub 1986/01/01.
37. 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(21):1044-8. Epub 2001/07/27. Evaluation de l'observance du traitement antihypertenseur par un questionnaire: mise au point et utilisation dans un service specialise.
38. de Klerk E, van der Heijde D, van der Tempel H, et al. Development of a questionnaire to investigate patient compliance with antirheumatic drug therapy. *The Journal of rheumatology.* 1999;26(12):2635-41. Epub 1999/12/22.
39. Neame R, Hammond A. Beliefs about medications: a questionnaire survey of people with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford, England).* 2005;44(6):762-7. Epub 2005/03/03.
40. Baudrant M, Allenet B, Le Tallec C, et al. Educating diabetic children: integrating representations by children aged 7 to 11 and their parents. *Pharmacy world & science : PWS.* 2007;29(6):699-703. Epub 2007/06/15.
41. Allenet B, Guignon AM, Maire P, et al. Intégration des représentations de la personne âgée face à ses médicaments pour améliorer son observance. *J Pharm Clin.* 2005;24(3):175-9.
42. Leventhal H, Nerenz D. The assessment of illness cognition. *Measurement strategies in health psychology.* Karoly P, editor 1985. 517-55 p.

43. IM. R. Historical origins of the Health Belief Model. *Health Educ Monogr.* 1974;2:328-35.
44. Kristensen LE, Saxne T, Nilsson JA, et al. Impact of concomitant DMARD therapy on adherence to treatment with etanercept and infliximab in rheumatoid arthritis. Results from a six-year observational study in southern Sweden. *Arthritis research & therapy.* 2006;8(6):R174. Epub 2006/11/24.
45. Horne R, Buick D, Fisher M, et al. Doubts about necessity and concerns about adverse effects: identifying the types of beliefs that are associated with non-adherence to HAART. *International journal of STD & AIDS.* 2004;15(1):38-44. Epub 2004/02/11.
46. Phatak HM, Thomas J, 3rd. Relationships between beliefs about medications and nonadherence to prescribed chronic medications. *The Annals of pharmacotherapy.* 2006;40(10):1737-42. Epub 2006/09/21.
47. Ried LD, Christensen DB. A psychosocial perspective in the explanation of patients' drug-taking behavior. *Soc Sci Med.* 1988;27(3):277-85. Epub 1988/01/01.
48. Bender BG, Long A, Parasuraman B, et al. Factors influencing patient decisions about the use of asthma controller medication. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology.* 2007;98(4):322-8. Epub 2007/04/27.
49. Odegard PS, Capoccia K. Medication taking and diabetes: a systematic review of the literature. *The Diabetes educator.* 2007;33(6):1014-29; discussion 30-1. Epub 2007/12/07.
50. Horne R, Weinman J, Hankins M. The Belief 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.
51. Fall E, Gauchet A, Izaute M, et al. Validation of the French version of the Beliefs about Medicines Questionnaire (BMQ) among diabetes and HIV patients. 2013.
52. Kumar K, Gordon C, Toescu V, et al. Beliefs about medicines in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: a comparison between patients of South Asian and White British origin. *Rheumatology (Oxford, England).* 2008;47(5):690-7. Epub 2008/04/01.
53. Therapeutic patient education. Continuing education programmes for health care providers in the field of prevention of chronic diseases. World Health Organization. 1998:90p.
54. Actualité de la réflexion sur l'Éducation Thérapeutique du Patient. Rapport de la DGS. DGS. 2001.
55. Education thérapeutique du patient asthmatique, adulte et adolescent. ANAES. 2001.

56. Kobe. A glossary of terms for community health care and services for older persons. World Health Organization. 2004.
57. Sandrin-Berthon B. Education thérapeutique Concepts et enjeux. *adsp*. 2009;66:10-58.
58. Bourdillon F. Être autorisé à mettre en oeuvre un programme d'éducation thérapeutique : comment? *Médecine des maladies Métaboliques*. 2010;4:25-30.
59. Polyarthrite rhumatoïde : aspects thérapeutiques hors médicaments et chirurgie - aspects médico-sociaux et organisationnels. Recommandations HAS. Mars 2007:p19.
60. Albano MG, Giraudet-Le Quintrec JS, Crozet C, et al. Characteristics and development of therapeutic patient education in rheumatoid arthritis: analysis of the 2003-2008 literature. *Joint, bone, spine : revue du rhumatisme*. 2010;77(5):405-10. Epub 2010/04/13.
61. Mayoux-Benhamou A, Giraudet-Le Quintrec JS, Ravaud P, et al. Influence of patient education on exercise compliance in rheumatoid arthritis: a prospective 12-month randomized controlled trial. *The Journal of rheumatology*. 2008;35(2):216-23. Epub 2007/12/19.
62. Stockl KM, Shin JS, Lew HC, et al. Outcomes of a rheumatoid arthritis disease therapy management program focusing on medication adherence. *J Manag Care Pharm*. 2010;16(8):593-604. Epub 2010/09/28.
63. Allenet B, Bouchet J, L. G. L'Ecole de la polyarthrite rhumatoïde : modèle et résultats (l'expérience de l'équipe de Rhumatologie du CHU de Grenoble). In: Paris IE, editor. *Education Thérapeutique du Patient Modèle, pratiques et évaluation*2010.
64. Krishnan E, Lingala B, Bruce B, et al. Disability in rheumatoid arthritis in the era of biological treatments. *Annals of the rheumatic diseases*. 2012;71(2):213-8. Epub 2011/09/29.
65. Hetland ML, Lindegaard HM, Hansen A, et al. Do changes in prescription practice in patients with rheumatoid arthritis treated with biological agents affect treatment response and adherence to therapy? Results from the nationwide Danish DANBIO Registry. *Annals of the rheumatic diseases*. 2008;67(7):1023-6. Epub 2008/02/15.
66. Glinborg B, Ostergaard M, Krogh NS, et al. Predictors of treatment response and drug continuation in 842 patients with ankylosing spondylitis treated with anti-tumour necrosis factor: results from 8 years' surveillance in the Danish nationwide DANBIO registry. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;69(11):2002-8. Epub 2010/06/01.
67. Pavelka K, Forejtova S, Stolfa J, et al. Anti-TNF therapy of ankylosing spondylitis in clinical practice. Results from the Czech national registry ATTRA. *Clinical and experimental rheumatology*. 2009;27(6):958-63. Epub 2010/02/13.

68. Simard JF, Arkema EV, Sundstrom A, et al. Ten years with biologics: to whom do data on effectiveness and safety apply? *Rheumatology (Oxford, England)*. 2011;50(1):204-13. Epub 2010/11/19.
69. Gomez-Reino JJ, Rodriguez-Lozano C, Campos-Fernandez C, et al. Change in the discontinuation pattern of tumour necrosis factor antagonists in rheumatoid arthritis over 10 years: data from the Spanish registry BIOBADASER 2.0. *Annals of the rheumatic diseases*. 2012;71(3):382-5. Epub 2011/10/15.
70. Glinborg B, Ostergaard M, Krogh NS, et al. Clinical response, drug survival and predictors thereof in 432 ankylosing spondylitis patients after switching tumour necrosis factor alpha inhibitor therapy: results from the Danish nationwide DANBIO registry. *Annals of the rheumatic diseases*. 2012. Epub 2012/09/04.
71. Saad AA, Ashcroft DM, Watson KD, et al. Persistence with anti-tumour necrosis factor therapies in patients with psoriatic arthritis: observational study from the British Society of Rheumatology Biologics Register. *Arthritis research & therapy*. 2009;11(2):R52. Epub 2009/04/10.
72. Duftner C, Dejaco C, Larcher H, et al. Biologicals in rheumatology: Austrian experiences from a rheumatic outpatient clinic. *Rheumatology international*. 2008;29(1):69-73. Epub 2008/05/28.
73. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;69(6):964-75. Epub 2010/05/07.
74. Allenet B, Betegnie A., Lehmann A., et al. Adherence to biologics in chronic inflammatory rheumatic diseases: identifying levers to better support the patient. *Rheumatology (Oxford)* [submitted]. 2013.
75. Delestras S, Roustit M, Bedouch P, et al. Comparison between two generic questionnaires to assess satisfaction with medication in chronic diseases. *PloS one*. 2013;8(2):e56247. Epub 2013/02/26.
76. Garfield S, Clifford S, Eliasson L, et al. Suitability of measures of self-reported medication adherence for routine clinical use: a systematic review. *BMC medical research methodology*. 2011;11:149. Epub 2011/11/05.
77. Bonafede M, Fox KM, Watson C, et al. Treatment patterns in the first year after initiating tumor necrosis factor blockers in real-world settings. *Advances in therapy*. 2012;29(8):664-74. Epub 2012/08/14.
78. Regnier-Rosencher E, Farhi D, Lebrun A, et al. Factors associated with severe skin infections in patients treated with biologic therapies for inflammatory rheumatic diseases. *Dermatology*. 2012;224(1):72-83. Epub 2012/04/11.
79. Dobkin PL, Sita A, Sewitch MJ. Predictors of adherence to treatment in women with fibromyalgia. *The Clinical journal of pain*. 2006;22(3):286-94. Epub 2006/03/04.

80. Du Pan SM, Dehler S, Ciurea A, et al. Comparison of drug retention rates and causes of drug discontinuation between anti-tumor necrosis factor agents in rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2009;61(5):560-8. Epub 2009/05/01.
81. Brod M, Rousculp M, Cameron A. Understanding compliance issues for daily self-injectable treatment in ambulatory care settings. *Patient preference and adherence*. 2008;2:129-36. Epub 2008/01/01.
82. Garcia-Gonzalez A, Richardson M, Garcia Popa-Lisseanu M, et al. Treatment adherence in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Clinical rheumatology*. 2008;27(7):883-9. Epub 2008/01/11.
83. Westhoff G, Zink A. [Basic treatment of early rheumatoid arthritis. Abstaining from rheumatological care and preferring alternative medicine increase the risk of undertreatment]. *Zeitschrift für Rheumatologie*. 2007;66(2):121-4, 6-8. Epub 2007/03/06. Basistherapie bei fruher rheumatoider Arthritis. Verzicht auf rheumatologische Mitbetreuung und Praferenz für Alternativmedizin erhöhen das Risiko einer Unterversorgung.
84. Berteau C, Schwarzenbach F, Donazzolo Y, et al. Evaluation of performance, safety, subject acceptance, and compliance of a disposable autoinjector for subcutaneous injections in healthy volunteers. *Patient preference and adherence*. 2010;4:379-88. Epub 2010/11/05.
85. Neame R, Hammond A, Deighton C. Need for information and for involvement in decision making among patients with rheumatoid arthritis: a questionnaire survey. *Arthritis and rheumatism*. 2005;53(2):249-55. Epub 2005/04/09.
86. Medicines adherence: involving patients in decisions about prescribed medicines and supporting adherence - Clinical guidelines, CG76. NICE. 2009.
87. de Klerk E, van der Heijde D, Landewe R, et al. Patient compliance in rheumatoid arthritis, polymyalgia rheumatica, and gout. *The Journal of rheumatology*. 2003;30(1):44-54. Epub 2003/01/01.
88. Brus H, van de Laar M, Taal E, et al. Determinants of compliance with medication in patients with rheumatoid arthritis: the importance of self-efficacy expectations. *Patient education and counseling*. 1999;36(1):57-64. Epub 1999/02/26.
89. Li P, Blum MA, Von Feldt J, et al. Adherence, discontinuation, and switching of biologic therapies in medicaid enrollees with rheumatoid arthritis. *Value Health*. 2010;13(6):805-12.
90. Garcia Popa-Lisseanu MG, Greisinger A, Richardson M, et al. Determinants of treatment adherence in ethnically diverse, economically disadvantaged patients with rheumatic disease. *The Journal of rheumatology*. 2005;32(5):913-9. Epub 2005/05/04.
91. Bonino S. *Vivre la maladie : ces liens qui me rattachent à la vie*. Supérieur DB, editor2008.

## Annexe n°1 : Résumé de l'analyse qualitative

### Adhésion aux biothérapies dans les rhumatismes inflammatoires : identifier les leviers pour mieux accompagner le patient [74]

Introduction : [...] L'objectif de cette étude était de développer une analyse qualitative de l'adhésion thérapeutique chez les patients atteints de RIC sous biothérapie, afin de poser un regard sur les différents déterminants liés à ce comportement, et d'améliorer ainsi l'accompagnement personnalisé du patient.

Patients et Méthode: A la suite d'une revue de la littérature, des entretiens semi structurés ont été réalisés auprès de patients atteints de RIC et de rhumatologues. Les candidats ont été sélectionnés selon la technique des choix raisonnés. Une analyse thématique des verbatim a ensuite été réalisée et comparée aux données de la littérature.



Résultats : 20 papiers de la revue de la littérature ont été retenus, dont 14 travaux originaux ciblant le comportement d'adhésion de patients sous biothérapie et 6 revues de littérature. Par ailleurs, 18 entretiens semi directifs ont été réalisés : 12 patients atteints de RIC sous biothérapie (âge médian 50 ans, 7 polyarthrites, 5 Spondylarthrites) et 6 prescripteurs. Les données issues de la littérature et les verbatim provenant des entretiens ont été classés selon les 5 dimensions issues de la littérature [23] : 1. la maladie, 2. le traitement, 3. le profil démographique et socio-économique du patient, 4. le lien entre le patient et le système de soins, 5. le profil du patient et son entourage [tableau en annexe 2].






Discussion: Les données issues de nos entretiens corroborent celles de la littérature. Certains thèmes sont néanmoins prédominants selon la source d'information : d'après nos entretiens, la dimension des représentations semble majeure, ainsi que la relation patient/soignant, le support social perçu, et le sentiment d'efficacité personnel. Par ailleurs, la chronologie de la maladie et du traitement sont des déterminants d'adhésion souvent décrits dans la littérature, ainsi que l'organisation des soins et les expériences antérieures (efficacité perçue, effets indésirables).

Conclusion: Cette analyse a permis de mettre en évidence les principales thématiques liées à l'adhésion des patients atteints de RIC et sous biothérapie. Une analyse quantitative permettra ensuite d'identifier des critères explicatifs plus précis parmi ces différentes dimensions [*voir article : 2<sup>e</sup> partie de ce mémoire*]

## Annexe n°2 : Résultats de l'analyse qualitative

		Littérature	Entretiens
Dimensions	Déterminants	Impact sur l'adhésion : ☹ = Négatif / ☺ = Positif / ns : non significatif	Verbatims
<b>M- Maladie</b> 	<b>M-1 Troubles cognitifs, visuels, de préhension, de la personnalité : ☹</b>	/	/
	<b>M-2 Symptomatologie</b>	*Comorbidité : ☹ la persistance sans modifier l'adhérence (Charlson comorbidity index : Curkendall 2008) * Activité inflammatoire : ☹ (CRP au début du traitement : Kristensen 2006)	
	<b>M-3 Chronologie de la maladie</b>	* RIC au diagnostic récent : ☹ (Li 2010) * Durée du RIC : ns (Garcia-Gonzalez 2008) * Durée du RIC avant l'initiation du traitement : ns (Kristensen2006)	
	<b>M-4 Etat dépressif</b>	* ☹ (Nichol 2005)	« Il y a eu une phase où j'ai vraiment expliqué ce que je ressentais, et il y a eu une autre phase où je me suis complètement renfermée en me demandant, suite à des réflexions que j'ai eues, si ce n'était pas une maladie psychosomatique » ☹
<b>T- Traitement médicamenteux</b> 	<b>T-1 Complexité du traitement</b>	* Présence de MtX : ☹ (Grijalva 2007/ Achaval 2010) / ☹ (Keystone 2004 ; Klareskog2004 ; Zink 2005 ; Kristensen 2006 ; Blum 2011) * Trop de prises : ☹ (Garcia Popa-Lisseanu 2005) * Fréquence des administrations élevée : ☹ (Schwartzman 2004)	« Déjà le fait de plus prendre de cachets et du fait que j'ai commencé ce traitement j'ai arrêté tous les cachets tout de suite... raz le bol des cachets... » ☹ « Et puis, c'est pas contraignant non plus... une injection par semaine au lieu de la boîte de cachet toute la journée. » ☹
	<b>T-2 Modalités d'administration des médicaments</b>	* IV vs SC : ns (Schwartzman 2004) * SC auto administrée vs réalisée par une IDE : ☹ (Bertheau 2010) * Stylo vs seringue : ☹ (Kivitz 2006) : moins douloureux, plus facile à utiliser, plus rapide, plus sûr. * Pratique de l'auto-injection dans les premières semaines de traitement : ☹ (Brod 2008) * Problèmes liés aux déplacements avec le produit (froid): ☹ (Brod 2008) * Problèmes liés aux difficultés d'approvisionnement du produit : ☹ (Du Pan 2009 / Dufne 2009)	« L'ENBREL c'est plus pratique, je peux le faire à la maison ». ☹ « Pas problématique sauf départ en voyage où je dois trouver des systèmes de réfrigération » ☹
	<b>T-3 Chronologie du traitement</b>	* Patients naïfs (1ère biothérapie): ☹ (Borah 2009 / Achaval 2010) * Ancienneté du traitement par biothérapie : ☹ au fur et à mesure du temps (Blum 2011 / Koncz 2010) * Prescription antérieure de DMARDS (6 derniers mois) : ☹ (Curkendall 2008) * Recours antérieur à des DMARDS per os (12 derniers mois) : ☹ Li 2010) * Recours antérieur à corticostéroïdes (12 derniers mois) : ☹ Li 2010) * Prescriptions d'antalgiques morphiniques (6 derniers mois) : ☹ la persistance (Curkendall 2008) * Nombre antérieur de lignes de DMARDS : ☹ (Kristensen 2006) * Nombre d'années de traitement: ns (Kristensen 2006)	« Oui, mais euh... on va dire que le pire je l'ai déjà vécu, donc pour moi, le traitement c'est rien, euh c'est, ça fait partie de ma vie, comme de manger. Mais je pense que c'est parce que ça fait 20 ans que.. voilà. 20 ans pour le digérer, quoi. »

<p><b>SE- Facteurs démographiques et socio-économiques</b></p> 		<p>* Sexe : féminin ♀ (Curkendall 2008) ; ns (Kristensen 2006)          * Age : ♂ (Curkendall 2008) ; ♀ (Kristensen 2006)          * Appartenance ethnique : minorité vs "blancs" : ♀ (Garcia-Gonzalez 2008) ♂ (Li 2010)          * Coûts liés à prise en charge : ♀ (Curkendall 2008; Borah 2009 ; Garcia Popa-Lisseanu 2005)</p>	<p>« Mais ça faisait cher... c'était 600 et quelques euros la piqûre... Je sais pas ce que c'est les biothérapies, j'y connais rien en pharmacie, mais j'avais un peu honte de faire ça. » ♀</p>
<p><b>SS- Système de soins</b></p> 	<p><b>SS-1 Qualité de la relation thérapeutique patient-soignant</b></p> <p><b>SS-2 Organisation des soins</b></p>	<p>* Communication adaptée du médecin : ♂ (Brod 2008)          - Importance de la manière de présenter le traitement et ses effets indésirables          - Croyance en l'efficacité du médicament ♂</p> <p>* Problème avec le système de soin (environnement et logistique) : ♀ (Garcia Popa-Lisseanu 2005)          - Accès au médicament difficile          - Manque de continuité des soins par un même médecin          - Difficulté pour prendre un RDV</p> <p>* manque de personnel formé et disponible pour accompagner les patients dans l'apprentissage du geste de l'injection SC : ♀ (Brod 2008)</p> <p>*encouragement et support durant le 1<sup>er</sup> mois de traitement : ♂ (Brod 2008)</p>	<p>- Confiance, expertise du soignant accordé par le patient ♂ :          « moi je voudrais avoir un professeur (pour ma prise en charge) »          - Compétences relationnelles ♂ :          « elle me répond : - avec le diagnostic de spondylarthrite, vous ne croyez pas que vous allez sortir demain, il y a des tas d'exams, une spondylarthrite, cela ne se traite pas comme ça ! (...) ça a été tellement violent qu'on m'aurait annoncé un cancer généralisé avec 3 mois à vivre, cela n'aurait pas été pire »          - Capacités à donner des informations claires et adaptées au patient ♂ :          « Je sentais qu'il n'y avait pas un réel intérêt de la part du médecin, que chez le prescripteur, il n'y croyait pas de trop, alors ces produits là m'ont fait très peur. »          « Les gens du milieu médical (pas tous) je pense qu'ils croient que j'affabule. Mais j'affabule pas du tout. La relation, je la supporte mal... je sais pas... les infirmières sont toutes adorables, elles sont merveilleuses. Mais je sens qu'elles pensent que ma maladie doit être superficielle.</p> <p>- Accessibilité des soins, réseau organisé ♂ :          « Au niveau...c'est un peu plus compliqué parce qu'il faut appeler la pharmacie pour qu'elle fasse livrer le produit... il faut penser à prendre la glacière pour transporter le produit...il faut tout de suite le mettre au frigo...Le conditionnement réfrigéré ça demande quand même d'y penser. C'est plus contraignant que de trimbalier une boîte de pilules. »          - Diminution des délais de rendez-vous ♂ :          "C'est impossible d'avoir un rendez-vous avec le rhumatologue"          - Disponibilité de temps et d'écoute des soignants ♂ :          « L'autre jour, j'avais pas cours. J'ai attendu l'infirmière (pour l'injection). Si j'ai pas cours, ça va un peu m'énerver car j'aimerais bien faire autre chose. Mais bon... »</p>
<p><b>P- Patient et/ou Entourage</b></p> 	<p><b>P-1 Savoirs théoriques</b></p> <p><b>P-2 Savoirs pratique, Compétences d'auto-soins :</b></p>	<p>* Faible niveau d'instruction : ♀ (Garcia-Gonzalez 2008, Achaval 2010)</p> <p>* Connaissance : ns (Neame 2005)</p> <p>/</p>	<p>« Le plus dur dans cette maladie, en plus comme elle est longue à diagnostiquer, c'est de ne pas savoir. »          « Oui les anti TNF. ça agit sur les anticorps, c'est un « chapeautage » des anticorps »          « La PR, c'est une maladie infectieuse, qui attaque tout, même ce qu'on ne croit pas »</p> <p>« Je le gère, je le gère. Je ne peux pas le faire comme avant ; dès que je sens arriver des douleurs, j'arrête tout de suite parce que je sais que si je force je vais en avoir pour quelques jours à récupérer ».</p> <p>« Quand j'espace, pour voir, et que la douleur est revenue, je prends Enbrel + AINS. La première nuit, je ne dors pas ; ça va mieux la seconde nuit ».</p> <p>« Mais ça fait au moins 6 mois que je n'en ai pas pris (des antalgiques), j'aime mieux avoir mal, j'attends, j'attends... »</p> <p>« Je suis assez résistante à la douleur. Quand j'ai mal, je me repose. »          « Et la douleur ! c'est surtout la douleur ! c'est violent ! »          « J'ai l'impression que ça fait mal ...10', le temps que le produit se .. voilà mais après, c'est bon »</p>



<p><b>P-5 Emotions</b> - Sentiment de peur, anxiété, craintes - Sentiment de honte, de culpabilité, d'échec personnel, stigmatisation sociale</p>		<p>* Peur des effets indésirables : ⚡ (Garcia Popa-Lisseanu 2005 ; Brod 2008 ; Neame 2005)  * Peur des complications de la maladie : ⚡ (Brod 2008)</p>	<p><b>Peur des effets indésirables</b> « Ca marchait bien, mais j'ai dû arrêter parce que ça me grattait, la nuit je me frottais le dos, je me serais arraché la peau, il fallait arrêter ! j'ai peur que ça recommence mais je ne voudrais pas arrêter ça si ça me fait du bien. »</p> <p><b>Peur de la maladie</b> : « En fait ce que j'ai peur, c'est de souffrir à la fin. »</p> <p><b>Honte</b> : « Au début, j'étais gênée, je ne voulais pas que ça se sache. C'était pire que d'avoir attrapé une MST... »</p>
<p><b>P-6-1 Ressources externes</b></p>			<p>- <b>Solitude, manque de support social perçu</b> ⚡ : « Je pars du principe qu'il faut que je me débrouille au maximum ».</p> <p>- <b>La stabilité familiale, Le mariage, le partenariat</b> ⚡ : « Ma famille est toujours là, même si parfois je n'ai pas été très sympa parce que j'avais mal »</p> <p>- <b>Croyances de santé négatives de l'entourage</b> ⚡ : « Un jour on m'a dit « les maladies rhumatismales, c'est tout dans la tête »,</p>
<p><b>P-6-2 Ressources internes</b></p>		<p>* Motivation ⚡ (Brod 2008) * Sentiment d'efficacité personnel (SEP) : ⚡ (de Klerk 2003; Brus 1997)</p> <p> </p> <p>* Those who expected a "miracle cure" : ⚡(Brod 2008)</p>	<p>- <b>Estime de soi, image de soi positive</b> ⚡ : « Je me disais « je ne suis plus un homme, je n'ai plus la force nécessaire pour faire tout ce que je veux, je suis dépendant des autres, cela a été difficile à admettre tout ça ! » « moi je suis resté quand même quasi 5 ans à pas comprendre ce que j'avais, à me faire passer pour une folle ; je pouvais plus marcher, je pouvais plus me tourner dans le lit.. c'était une catastrophe... j'étais dans un état... ; et j'avais 17 ans. Ça c'était très dur à vivre »</p> <p>- <b>Sens donné à maladie ou traitement</b> : <b>Locus de contrôle externe</b> ⚡ « De toute façon c'est génétique. C'est quelque chose qui ronge les articulations ». <b>Locus de contrôle interne</b> ⚡ « Je me suis battu pour l'avoir (la biothérapie), vous savez. »</p> <p>- <b>Attentes fortes par rapport aux résultats</b> : ⚡ <b>si pas réalistes</b> « Au début j'ai tellement cru au miracle... ça a mis 8 ou 9 mois, je désespérais ! » « c'était comme si il recevait un cadeau de Noël... Ils n'avaient pas de traitement pour apporter un soulagement aux gens et tout d'un coup, on leur apporté ce truc là... »</p>

## Annexe n°3 : Questionnaire en ligne

Bonjour,

Il est souvent difficile de devoir prendre des médicaments régulièrement pour une maladie chronique. Nous cherchons à connaître les difficultés que vous avez déjà rencontrées dans la prise de votre Biothérapie, dans le cadre du traitement de votre rhumatisme inflammatoire.

Ce questionnaire ne vous prendra que 5 à 10 minutes. Pour que toutes vos réponses soient bien prises en compte, il est indispensable d'aller jusqu'au bout du questionnaire et de cliquer sur "Fin du questionnaire", merci d'avance.

Benoît ALLENET  
Clinique de Rhumatologie  
Pôle Pharmacie  
CHU de Grenoble

Ce travail bénéficie du soutien de la Société Française de Rhumatologie

[Répondre à l'interview](#)

### PROFIL DEMO ET SOCIO ECONOMIQUE

1. **Année de naissance** : ....
2. **Sexe** :  H  F
3. **Etat civil** :
  - Célibataire
  - Marié (e)
  - Divorcé (e)
  - Concubinage
  - Veuf (ve)
4. **Avez-vous des enfants** :
  - Sans enfant
  - Avec enfant (s)  
Nombre : .....
5. **Etes-vous** :
  - Retraité
  - RMIste
  - Cotorep
  - Chômage
  - Emploi CDI
  - Emploi CDD

- Autres : .....
6. **Dans quel département habitez-vous :** ..... (inscrivez le numéro du département)
7. **Quelle est la taille de votre ville :**
- Moins de 1000 habitants
  - Moins de 5000 habitants
  - Entre 5000 et 10 000 habitants
  - Plus de 10 000 habitants
8. **Niveau d'étude :**
- Aucun diplôme
  - Niveau BEPC
  - Niveau Certificat d'étude
  - Niveau CAP / BEP
  - Niveau BAC (général ou professionnel)
  - Niveau BAC + .....

## HISTORIQUE DE VOTRE TRAITEMENT

9. **Entourez le niveau de votre douleur depuis les 8 derniers jours :**

Pas de douleur  
imaginable

Douleur maximale

0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10

10. **De quel type de rhumatisme inflammatoire êtes-vous atteint ?**

- Polyarthrite rhumatoïde
- Spondylarthrite
- Rhumatisme psoriasique
- Autres : .....

11. **Date des 1ers symptômes :**

12. **Date du diagnostic par un médecin :**

13. **Nombre de médecins rencontrés depuis le début des symptômes :**

14. **Date de début de traitement par biothérapie :**

15. **Nombre de biothérapies testés :**

**16. Parmi ces médicaments, cocher de manière chronologique :**

	Nom de la biothérapie	Date de début	Date de fin	Motif de fin	Décision prise
1.	Remicade Enbrel Humira Kineret Mabthera Orencia Roactemra Cimzia			- Manque d'efficacité - Effet indésirable - Arrêt des symptômes - Peur des effets sur la santé - Ras le bol - Manque de compréhension du traitement - Autre ...	- Seul - Seul puis validé après avec le médecin - En accord avec le médecin - Le médecin - Autre...

*... à remplir autant de fois que vous avez eu de biothérapie*

**GESTION QUOTIDIENNE DU TRAITEMENT**

**17. Pour les biothérapies sous-cutanées, qui fait (faisait) la piqûre ?**

Infirmière / un proche / moi

**18. Concernant les activités de ma vie quotidienne (me lever, m'habiller, marcher, manger...), j'ai globalement besoin de l'aide d'une tierce personne**

Tout à fait d'accord / D'accord / En désaccord / Fortement en désaccord

**19. Quand je suspends ma biothérapie, je sens les conséquences dans mon corps**

Tout à fait d'accord / D'accord / En désaccord / Fortement en désaccord

**20. Grâce à ma biothérapie, j'ai pu reprendre une activité régulière (professionnelle, sport, ménage, bricolage, jardinage...)**

Tout à fait d'accord / D'accord / En désaccord / Fortement en désaccord

**21. Dans les 3 derniers mois, il m'est arrivé de ne pas prendre ma biothérapie parce que certaines semaines, j'avais l'impression que mon traitement me fait plus de mal que de bien**

Tout à fait d'accord / D'accord / En désaccord / Fortement en désaccord

**22. Dans les 3 derniers mois, il m'est arrivé de ne pas prendre ma biothérapie parce que certaines semaines je n'étais pas convaincu de son intérêt**

Tout à fait d'accord / D'accord / En désaccord / Fortement en désaccord

**23. D'une manière générale, je trouve que les médicaments sont des poisons**

Tout à fait d'accord / D'accord / En désaccord / Fortement en désaccord

**24. La perspective d'avoir mal me fait peur**

Tout à fait d'accord / D'accord / En désaccord / Fortement en désaccord



**25. J'ai peur de faire mes piqûres moi-même**

Tout à fait d'accord / D'accord / En désaccord / Fortement en désaccord

**26. D'une manière générale, j'ai le sentiment d'être impliqué par mon médecin dans le choix de la prise en charge**

Tout à fait d'accord / D'accord / En désaccord / Fortement en désaccord

**27. Mon objectif avec le traitement, c'est d'être guéri**

Tout à fait d'accord / D'accord / En désaccord / Fortement en désaccord

**28. Mon entourage m'aide à poursuivre mon traitement**

Tout à fait d'accord / D'accord / En désaccord / Fortement en désaccord

**29. Je me sens capable de faire mes injections**

Tout à fait d'accord / D'accord / En désaccord / Fortement en désaccord

**30. Avec le traitement, je vois les choses de manière positive**

Tout à fait d'accord / D'accord / En désaccord / Fortement en désaccord

**31. Mon objectif avec le traitement, c'est de parvenir à fonctionner de manière acceptable**

Tout à fait d'accord / D'accord / En désaccord / Fortement en désaccord

**32. Concernant mon traitement par biothérapie (pas seulement celui actuel), j'ai déjà ressenti un quelconque effet indésirable : Oui / non**

**33. Si oui, cela a gêné ma vie quotidienne : Tout à fait d'accord / D'accord / En désaccord / Fortement en désaccord**

**34. J'ai déjà essayé d'espacer mes prises de biothérapie par rapport à ce qui était prévu avec le médecin : non / oui**

**35. Si oui : Parmi ces médicaments, cocher de manière chronologique :**

	<b>Nom de la biothérapie espacée</b>	<b>Motif</b>	<b>Durée (nb de jours de plus par rapport à ce qui était prévu)</b>	<b>Décision prise par :</b>
1.	Remicade Enbrel Humira Kineret Mabthera Orencia Roactemra Cimzia	- Ca ne faisait rien - Je tolérais mal - Ça allait mieux - J'avais peur des effets sur la santé - J'en avais ras le bol - Autre ...		- Seul - Seul puis validé après avec le médecin - En accord avec le médecin - Le médecin - Autre...

... à remplir autant de fois que vous avez essayé d'espacer vos prises de biothérapie

**36. J'ai déjà consommé des médecines parallèles (plante, homéopathie, aromathérapie, radiesthésie, méditation...) : Oui / non**

**37. D'une manière générale, ces thérapeutiques m'ont apporté une aide pour diminuer voir arrêter le traitement prescrit par le médecin :**

Tout à fait d'accord / D'accord / En désaccord / Fortement en désaccord



## **Serment de Galien**



**« 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(e) 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(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».**

**ADHESION MEDICAMENTEUSE ET REPRESENTATIONS DES PATIENTS  
ATTEINTS DE RHUMATISME INFLAMMATOIRE CHRONIQUE SOUS  
BIOTHERAPIE : ETUDE ADREP'RI**

**Soutenu le 19 Juin 2013 par Anne-Laure Betegnie**

**Résumé:** La problématique du défaut d'adhésion aux biothérapies chez les patients atteints de rhumatismes inflammatoires chroniques (RIC) devient préoccupante et concerne entre 41% et 85% des patients. L'objectif de l'étude Adrep'RI est de déterminer les facteurs à l'origine de ce comportement. La première phase dite « qualitative » de l'étude a permis, par la réalisation d'entretiens semi-structurés, de dégager les thématiques prédominantes liées au défaut d'adhésion médicamenteuse des patients. La phase dite « quantitative » a ensuite été mise en œuvre grâce à l'élaboration et la mise en ligne d'un auto-questionnaire, auquel près de 600 patients ont répondu, et a permis d'identifier des facteurs prédictifs de l'arrêt des biothérapies par les patients.

Environ 15% des patients de l'étude déclarent avoir arrêté, temporairement ou définitivement, leur biothérapie par leur propre initiative. Un certain nombre de facteurs sont significativement corrélés à ce comportement. Ainsi, un faible niveau de douleur (EVA < 4), un traitement par biothérapie depuis plus de 3 ans, une séquence de plusieurs lignes de biothérapies différentes, une pratique des injections de manière autonome, une utilisation de médecines alternatives et complémentaires, des représentations négatives envers sa biothérapie, et un manque de soutien médical ou social sont autant de facteurs qui apparaissent comme prédisposant le patient à l'arrêt de sa biothérapie.

L'identification de ces facteurs pourrait permettre aux professionnels de santé de mieux cibler les patients à risque de défaut d'adhésion et de concevoir des interventions éducatives adaptées à leur besoin.

**Mots clés :** Adhésion, arrêt, rhumatisme inflammatoire chronique, biothérapie, représentations, éducation thérapeutique du patient

**Jury :**  
M le Docteur Benoit ALLENET (président du jury)  
Mme le Docteur Aurélie GAUCHET (directrice de thèse)  
Mme le Professeur Christine FERNANDEZ  
M le Professeur Philippe GAUDIN  
M le Docteur Laurent GRANGE  
M le Docteur Matthieu ROUSTIT

**Adresse mail :** [annelaure.betegnie@gmail.com](mailto:annelaure.betegnie@gmail.com)