

OBSERVANCE D'UN TRAITEMENT DE LONGUE DURÉE : UN GRAND DÉFI POUR LE MÉDECIN ET LE PATIENT

Une étude des mutualités libres



Mutualités 
Libres

Cette brochure est une publication
des Mutualités Libres

Rédaction : H. CELIS, J. BENDA,
C. CZERWONOGORA
Mise en page : Marinella CECALONI
Photos : FOTOSEARCH

Toute reproduction, intégrale ou partielle, par
quelque procédé que ce soit et faite sans le con-
sentement de l'éditeur, est strictement interdite.

Pour des raisons pratiques, les textes ont été
rédigés au genre masculin. Evidemment, "il" peut
tout aussi bien être lu comme "elle".

Editeur responsable :
Pascal MERTENS
Union des Mutualités Libres,
Rue Saint-Hubert 19, 1150 Bruxelles.
Website : www.mloz.be

© Copyright MLOZ
Bruxelles, septembre 2008.

SOMMAIRE

- Introduction 7
- Résultats principaux de l'étude 10
- Recommandations pour la pratique clinique 21
- Annexe, méthodologie 23
- Annexe, références bibliographiques 31



Observance d'un traitement de longue durée Un grand défi pour le médecin et le patient

Le cancer du sein est la forme de cancer la plus fréquente chez les femmes, ainsi que la principale cause de décès. Le fait de suivre pendant plusieurs années un traitement adjuvant hormonal avec du tamoxifène ou un inhibiteur de l'aromatase peut, à long terme, prévenir une récurrence du cancer du sein. Toutefois, pour que ce traitement soit efficace, les patientes doivent observer leur traitement au maximum. Dans ce cadre, nous avons essayé de définir, sur un échantillon de femmes membres de MLOZ ayant subi une opération du cancer du sein, quels étaient les facteurs qui pouvaient influencer l'observance ou non du traitement au tamoxifène. Nous avons ensuite examiné –aussi sur la base des résultats obtenus– certaines pistes possibles afin d'optimiser l'observance du traitement au tamoxifène (et de manière plus générale, le traitement des maladies chroniques).

Nous avons pris 1.470 patientes pour notre étude. Au total, 1.062 patientes (soit 72 %) ont été observantes : 49 % ont subi une opération du cancer du sein entre le 1er janvier 2002 et le 30 juin 2004 et ont, depuis cette opération, pris du tamoxifène pendant 3 ans sans interruption ; 23 % ont subi une opération du cancer du sein après le 30 juin 2004 et ont pris du tamoxifène pendant au moins 3 mois sans interruption avant le 30 juin 2007. Ensuite, 408 patientes (28 %) ont été considérées comme non observantes : 6 % n'ont pas pris de tamoxifène de manière interrompue pendant 3 ans et sont décédées avant le 30 juin 2007, 2 % ont été perdues de vue (lost to follow-up) au 30 juin 2007 et 20 % ont arrêté prématurément la prise de tamoxifène avant le 30 juin 2007.

La régression logistique n'a retenu que 4 des déterminants potentiels de l'observance. Les patientes de plus de 75 ans ont montré un risque plus élevé d'arrêt prématuré du tamoxifène que les patientes âgées entre 45 et 54 ans (Rapport de cote ou Odds ratio (OR) 1.79, 95 % intervalle de confiance (IC) 1.18-2.73). Plus une patiente prenait de médicaments différents durant la première année du traitement au tamoxifène, moins elle avait de risque d'arrêter ce traitement prématurément (exemple : OR 0.5, 95 % IC 0.38-0.73 pour la prise de plus d'1 à 3 médicaments différents comparé à la prise de 1 médicament ou moins par mois). Les patientes qui ont consulté leur médecin généraliste au moins 6 à 11 fois (OR 1.46, 95 % IC 1.06-2.02) ou plus de 24 fois (OR 2.44, 95 % IC 1.28-4.65) durant la première année du traitement adjuvant, ont montré un plus grand risque d'arrêter ce traitement prématurément que les patientes qui n'ont eu que très rarement des contacts avec leur médecin généraliste (0 à 5 fois par an). Enfin, les patientes qui ont connu au moins 1 longue hospitalisation pendant l'année qui a suivi leur opération présentaient plus de risques d'arrêter prématurément la prise de tamoxifène, comparé aux patientes sans hospitalisation de longue durée (OR 1.53, 95 % IC 1.10-2.12).

L'analyse de survie a montré que seuls 6 % de la population de l'étude ont arrêté prématurément le traitement au tamoxifène au cours de la première année de ce traitement. Mais après 3 ans d'observation, ce pourcentage était remonté à près de 33 %. Cette analyse a aussi clairement montré que, pour les patientes très âgées, l'arrêt prématuré de la prise de tamoxifène était en fait fortement lié à la plus grande probabilité de décès chez ces patientes.

Le résultat de notre étude nous amène donc à la conclusion que, bien qu'une observance optimale du traitement au tamoxifène soit nécessaire pour éviter une récurrence du cancer du sein, une grande partie des patientes concernées ont néanmoins interrompu ce traitement prématurément. Ce ne sont pas tant les caractéristiques socio-démographiques des patientes ou l'apparition d'effets secondaires qui expliquent l'arrêt prématuré de la prise de tamoxifène, mais plutôt l'état de santé général de la patiente et/ou la gravité du cancer. L'âge n'a en définitive pas gardé d'influence sur l'observance du traitement : l'arrêt prématuré de la prise de tamoxifène est probablement plutôt lié au risque accru pour ces patientes de mourir prématurément qu'à leur âge proprement dit.

La littérature existante sur le traitement médicamenteux des maladies chroniques ainsi que les données en notre possession nous permettent de déduire certaines caractéristiques pouvant être liées à une mauvaise observance. Si le médecin traitant a conscience que les patientes avec une ou plusieurs de ces caractéristiques présentent un risque accru de mauvaise observance du traitement, il faudrait pouvoir suivre ces patientes de manière intensive et il faudrait éventuellement mener des actions ciblées pour encourager l'observance thérapeutique.

Plusieurs méthodes ont déjà été décrites en vue d'encourager l'observance thérapeutique et les résultats de certaines études sont très prometteurs. Il faut encore toutefois beaucoup d'études de qualité. En tout cas, il est clair qu'il faut prévoir des actions, efficaces et efficientes, qui puissent être rapidement intégrées à la pratique clinique afin d'encourager l'observance thérapeutique dans les maladies chroniques.

1 Le traitement hormonal, préventif qui a lieu après le traitement primaire, curatif composé de chirurgie et/ou radiothérapie et/ou chimiothérapie.

I. INTRODUCTION, HISTORIQUE ET CONTEXTE

1.1 INTRODUCTION

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez les femmes² ainsi que la principale cause de décès. Il est possible de prévenir une récurrence à plus long terme en suivant un traitement adjuvant hormonal de plusieurs années. Pour être au maximum de son efficacité, ce traitement doit être suivi de manière optimale, les patientes doivent faire preuve d'une très grande observance.

1.2 HISTORIQUE

CANCER DU SEIN CHEZ LES FEMMES³

Prévalence

Une femme sur 9 est touchée par la maladie. Le risque d'apparition du cancer du sein augmente avec l'âge, près de 75 % des cancers du sein se déclarent après 50 ans.

Importance des oestrogènes

Des études ont démontré que près de 75 % des cancers du sein étaient hormonosensibles (surtout aux oestrogènes). Ces cancers sont caractérisés par des récepteurs oestrogéniques au niveau cellulaire et la fixation des oestrogènes à ces récepteurs peut stimuler le développement du cancer. C'est la raison pour laquelle, depuis un siècle déjà, la suppression de cette stimulation oestrogénique (à l'origine ablation chirurgicale des ovaires, ensuite avec médication) constitue la base du traitement adjuvant hormonal des cancers du sein hormonosensibles.

Traitement adjuvant hormonal au tamoxifène

Jusqu'il y a quelques années, la prise de tamoxifène (Nolvadex®) pendant 5 ans était le traitement adjuvant hormonal de référence pour le cancer du sein hormonosensible diagnostiqué précocement. Ce traitement est maintenant complété par la prise d'un inhibiteur de l'aromatase.

Raisonnement : le tamoxifène bloque les oestrogènes au niveau du récepteur oestrogénique, ce qui les empêche de se fixer sur le récepteur et inhibe le développement du cancer du sein.

But : le traitement au tamoxifène a comme principaux objectifs de garder sous contrôle d'autres foyers de la maladie qui n'ont pas encore été détectés, de réduire le pourcentage de récurrence et d'améliorer les chances de survie à plus long terme.

Conséquences positives : chez les femmes souffrant d'un cancer du sein hormonosensible, un traitement au tamoxifène diminue le risque de récurrence de l'ordre de 39 à 46 % et le risque de décès dans des proportions comprises entre 26 et 31 %. On estime que l'utilisation de tamoxifène permet d'éviter chaque année, dans le monde, près de 40.000 décès liés au cancer du sein. Des études ont montré que l'effet bénéfique sur le risque de récurrence survient principalement au cours des 5 premières années qui suivent le diagnostic, alors que la plus forte diminution de mortalité du cancer du sein se présente par la suite. Il n'y a encore actuellement aucune étude disponible pour une comparaison entre le traitement au tamoxifène sur 5 ans et sur 10 ans et on peut donc provisoirement supposer qu'un traitement au tamoxifène de plus de 5 ans n'offre aucun avantage. Toutefois, si le tamoxifène est administré pendant moins de 5 ans (les études comparent souvent une durée de 1 ou 2 ans et une durée de 5 ans), le pourcentage de récurrences du cancer du sein et de décès des suites de la maladie augmente.

Conséquences négatives : la prise de tamoxifène n'a toutefois pas que des effets positifs car il augmente le risque de cancer de l'endomètre de 2.4 fois et le risque d'incident thrombo-embolique de 1.9 fois. De plus, on a également constaté qu'après un traitement de 5 ans au tamoxifène, une récurrence pouvait encore se manifester.

2 En comparaison : de toutes les tumeurs qui surviennent chez la femme, le cancer invasif du col de l'utérus arrive en Belgique en 7^e position (après les tumeurs du sein, côlon, ovaires, endomètre, estomac et poumons) et au niveau mondial, le cancer du col de l'utérus est la deuxième tumeur la plus fréquente chez la femme.

3 Voir références bibliographiques 1 à 6.

Traitement adjuvant hormonal alternatif : les inhibiteurs de l'aromatase

Les récurrences tardives et les effets secondaires sont les raisons pour lesquelles on a cherché un traitement adjuvant alternatif ou additionnel, qui était plus à même de faire baisser la mortalité du cancer du sein que le tamoxifène, et qui présentait moins d'effets secondaires (graves). On a ainsi trouvé les inhibiteurs de l'aromatase (anastrozole (Arimidex®), exémostane (Aromasin®), létrozole (Femara®)).

L'aromatase est l'enzyme responsable de la conversion des androgènes d'origine surrénalienne en oestrogènes dans les tissus périphériques. Les inhibiteurs de l'aromatase bloquent de manière sélective l'aromatase et donc la conversion des androgènes en oestrogènes.

L'actuelle génération (3^e) des inhibiteurs de l'aromatase peut inhiber la synthèse des oestrogènes dans les tissus périphériques de 97 à 99 %. Étant donné que les inhibiteurs de l'aromatase n'ont aucune influence sur la production d'oestrogènes au niveau de l'ovaire, ils ne peuvent être utilisés que chez des femmes postménopausées.

Les inhibiteurs de l'aromatase sont préférables au tamoxifène pour le traitement du cancer du sein précoce, avancé et métastasé chez les femmes postménopausées.

Standard actuel pour le traitement hormonal

À l'heure actuelle, la seule administration du tamoxifène en cas de diagnostic précoce de cancer du sein n'est plus considérée comme étant le traitement adjuvant standard. La nouvelle norme est la suivante : soit 5 ans d'anastrozole; soit 5 ans de tamoxifène suivi de 5 ans de létrozole; soit 2 à 3 ans de tamoxifène suivi de 3 à 2 ans d'exémostane ou anastrozole (donc au total 5 ans).

OBSERVANCE ⁴

Étant donné que "*drugs don't work in patients who don't take them*" (CE Koop, MD), il est très important qu'un traitement considéré comme le plus efficace sur la base de données scientifiques et aussi recommandé en tant que tel par le médecin traitant, soit aussi réellement observé par le patient.

C'est ce qu'on appelle, "fidélité", "compliance" ou "observance".

Définition

L'actuelle définition de l'OMS pour "fidélité au traitement" ou observance thérapeutique est "la mesure dans laquelle le comportement d'un patient (relatif à la prise de médicaments, au suivi d'un régime ou la modification du mode de vie) correspond aux recommandations d'un prestataire de soins de santé (médecin, infirmière, ...), à condition que tous deux aient conclu des accords au préalable." ⁵

Importance de l'observance

Si le médecin évalue mal le degré d'observance de son patient, il peut conclure à tort qu'un médicament n'est pas efficace. On estime que, aux États-Unis, près de 70 % de toutes les hospitalisations liées à une médication sont dues à une mauvaise observance. Le coût annuel est estimé à près de 1 billion de dollars !

Mesurer l'observance

L'évaluation subjective de l'observance thérapeutique n'est pas suffisamment fiable. Il n'est en effet pas si simple de mesurer l'observance. Un facteur qui peut s'avérer gênant est l'apparition de l'effet Hawthorne, c'est-à-dire le fait que la mesure elle-même ait un impact sur la chose mesurée.

Voici quelques-unes des méthodes les plus courantes pour mesurer l'observance :

- L'observation continue de la prise de la médication; le patient rapporte lui-même la prise de la médication.
- Le "pill count" (comptage des pilules restantes).
- Déterminer la teneur d'un médicament ou son métabolite dans un échantillon d'urine ou de sang.
- Mesurer les marqueurs succédanés ou effets biologiques.
- L'utilisation de système de monitoring micro-électronique ou de MEMS et une "filled prescriptions analysis" (analyse des prescriptions reçues).

⁴ Voir références bibliographiques 7 à 17 incluses.

⁵ Dans la suite de ce texte, on entend toujours par "observance", l'observance relative à la prise de médicaments.

Règle d'or

Il n'existe pas de règle d'or en ce qui concerne une bonne ou mauvaise observance, suffisante ou non. Dans la plupart des études, un patient est considéré comme observant s'il prend correctement au moins entre 80 et 95 % du traitement médicamenteux recommandé. L'observance (la bonne observance) doit être définie par situation. Les paramètres de ce qu'est ou non l'observance doivent toujours être explicitement délimités avant l'étude et doivent être adaptés au traitement médicamenteux étudié.

La non observance peut s'exprimer soit par le fait d'arrêter prématurément le traitement prescrit soit en ne prenant pas correctement la médication (par exemple prendre une dose trop faible ou trop élevée, prendre au mauvais moment, passer des prises, ...). Vu que l'utilisation d'une "prescription refill database" ne nous permet pas d'évaluer la prise correcte ou non du tamoxifène, **nous avons choisi dans cette analyse d'assimiler la non observance à l'arrêt prématuré de la prise du tamoxifène.**

Observance en cas de maladies chroniques

L'observance est généralement plus importante pour les maladies aiguës que pour les maladies chroniques, où elle peut être même étonnamment très faible, parce qu'on constate souvent une diminution dramatique après 6 mois. Bien que, parmi les maladies chroniques, on note, en général, une plus grande observance pour le cancer avec une moyenne de 80 %. Cependant l'observance peut fortement varier : on a rapporté des valeurs situées entre 20 et 100 %. Toutefois, une observance optimale est aussi importante pour les maladies chroniques car la non observance entraîne un plus mauvais résultat (clinique), un plus grand nombre d'hospitalisations et par conséquent, un coût financier plus élevé pour les soins de santé. Par exemple, on a noté une survie sans récurrence plus courte chez les patientes atteintes du cancer du sein ayant reçu moins de 85 % du traitement prescrit.

Facteurs qui influencent l'observance

- 1) **Facteurs sociodémographiques** comme l'âge, le sexe, la race, les revenus, la formation, ...
- 2) **Facteurs psychosociaux** comme certaines caractéristiques du réseau social (par exemple soutien social pratique et émotionnel), la situation familiale (appartenir à une famille très soudée ou à une famille en situation de conflit), être marié ou cohabitant par rapport à la vie de célibataire, capacité à communiquer ou non avec ses amis et/ou parents, ...
- 3) **Facteurs socio-émotionnels** comme les sentiments de honte ou d'angoisse ou de dépression, montrer ses émotions facilement ou non, ...
- 4) Certains **aspects spécifiques du traitement** comme la complexité du traitement, le nombre de pilules à prendre, les éventuels effets secondaires, la durée du traitement, le prix des médicaments, ...
- 5) **La maladie** pour laquelle on est traité et **les caractéristiques de cette maladie**, par exemple les symptômes, la durée, la gravité (tant la gravité réelle que celle ressentie par le patient), l'apparition ou non d'une invalidité, ...
- 6) Certaines **caractéristiques du prestataire de soins de santé** comme la relation et la communication entre médecin et patient, montrer ou non de la compassion, partager ou non la responsabilité en ce qui concerne le traitement, ...
- 7) Les **attentes, convictions, ... du patient** en ce qui le concerne ou sa maladie : quel effet secondaire du traitement le patient est-il prêt à accepter à court terme par rapport aux effets positifs escomptés à long terme ?

1.3 CONTEXTE

Notre choix d'analyser l'observance à la prise de tamoxifène comme traitement adjuvant chez les patientes atteintes du cancer du sein était motivé par plusieurs raisons, à savoir :

- 1) L'importance de l'affection étudiée : le cancer du sein est la forme de cancer la plus fréquente chez les femmes;
- 2) L'importance de l'observance du traitement étudié : arrêter prématurément la prise de tamoxifène peut augmenter le risque de récurrences ou de décès des suites du cancer du sein;
- 3) La quasi certitude que le médicament étudié a été acheté dans le circuit étudié, étant donné que le tamoxifène est obligatoirement délivré sur prescription médicale et n'est totalement remboursé qu'après un avis positif d'un médecin-conseil.

II. RÉSULTATS PRINCIPAUX DE L'ÉTUDE

2.1 STRUCTURE ET OBJECTIF

Dans cette partie, nous présentons les principaux résultats de notre étude exploratoire sur l'observance du tamoxifène.

L'objet central de l'étude est d'analyser les données sociodémographiques et de consommation d'une population ciblée pour comprendre et expliquer la non-observance du traitement prescrit, en l'occurrence, le tamoxifène.

Les résultats sont présentés en fonction des trois phases de l'étude :

- ✓ La définition de la population étudiée.
- ✓ L'analyse descriptive des patientes observantes et des patientes non observantes.
- ✓ Les facteurs explicatifs de la non-observance.

2.2 DÉFINITION DE LA POPULATION ET DE L'OBJET ÉTUDIÉS

La première phase de l'étude consiste à sélectionner la population étudiée et à définir l'objet de l'étude, à savoir l'observance du tamoxifène.

Sélection des patientes

La population étudiée comporte 1.470 patientes. Celles-ci ont été sélectionnées selon les critères suivants :

- 1) Le patient, affilié aux Mutualités Libres, a eu une opération chirurgicale liée au cancer du sein entre le 1/01/2002 et le 31/12/2005⁶.
- 2) Le patient a eu un premier accord médecin conseil pour le tamoxifène dont la période de validité commence entre la date de l'opération et 40 jours après (le patient n'avait jamais eu d'accord pour le tamoxifène avant).
- 3) Le patient a consommé du tamoxifène dans les 180 jours après l'accord.
- 4) Le patient est une femme. Afin de garder des résultats homogènes et généralisables, nous avons retiré la population masculine de l'échantillon.
- 5) La patiente bénéficie d'une intervention de l'assurance obligatoire pour les "petits risques". Nous pouvons ainsi suivre l'ensemble de sa consommation, en particulier les petits risques comme les visites chez le médecin et la consommation de médicaments.

Un schéma en annexe reprend l'ensemble du processus de sélection.

Définition de l'observance

Pour éviter les récurrences, il est conseillé à la patiente, qui se voit prescrire du tamoxifène, de suivre son traitement pendant 5 ans⁷. Afin d'obtenir un échantillon de patientes non censurées⁸ suffisamment grand, l'étude présente fixe la durée minimum d'observation à 3 ans.

L'observance est donc examinée sur une période continue :

- ✓ Nous observons si la patiente a acheté au minimum 1080 DDD⁹ sur une période de 3 ans.
- ✓ Si la durée d'observation est inférieure à 3 ans (la patiente est opérée après le 30/06/2004), nous vérifions si le nombre de DDD achetées couvre la période observée.

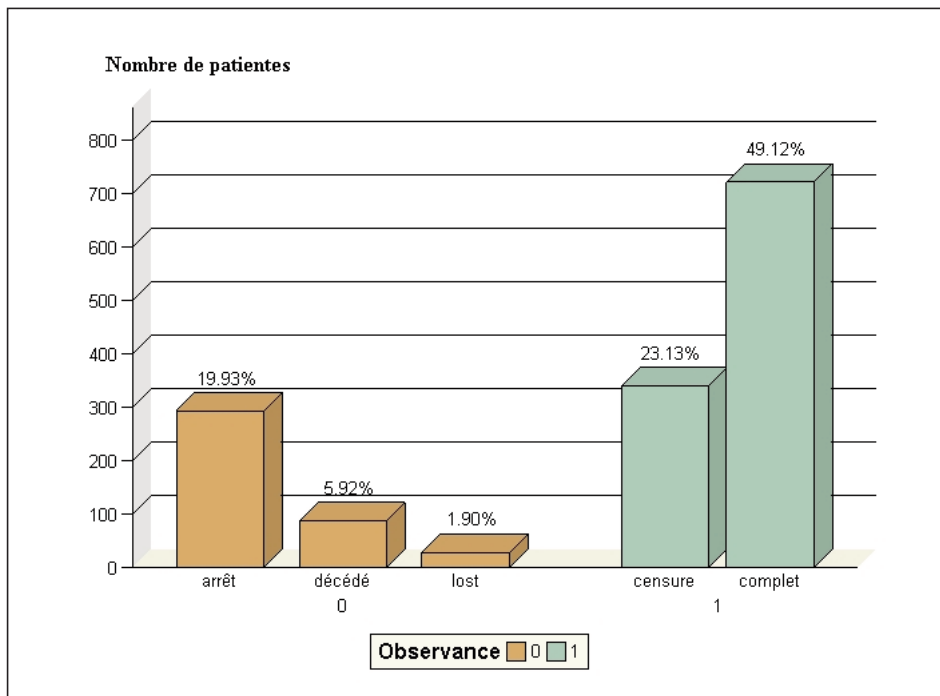
⁶ Cf. le détail des codes nomenclature est présenté en annexe.

⁷ Voir référence littérature 3.

⁸ La durée d'observation de la consommation de la patiente couvre au moins la période analysée.

⁹ A des fins d'études internationales sur les médicaments, l'Organisation Mondiale de la Santé a défini l'unité de mesure quantitative DDD (Defined Daily Dose) : une DDD équivaut à une dose journalière standard de traitement d'un médicament pour son indication principale pour un adulte.

Graphique 1 :
répartition des patientes observantes et non observantes



Le graphique ci-dessus décrit les deux grands groupes obtenus¹⁰ :

1) les observantes (1062 patientes, 72%)

- les complets : 722 patientes ont été opérées entre le 1/01/2002 et le 30/06/2004 et ont consommé du tamoxifène ou un inhibiteur de l'aromatase pendant 3 ans depuis leur opération (au moins 1080 DDD);
- les censurés : 340 patientes ont été opérées après le 30/06/2004 et ont consommé du tamoxifène ou un inhibiteur de l'aromatase moins de 3 ans mais sans interruption jusqu'au 30/06/2007.

2) les non-observantes (408 patientes, 28%)

- les décédés : 87 patientes ont consommé moins de 3 ans et sont décédées avant le 30/06/2007;
- les lost to follow-up : 28 personnes ne sont pas en ordre d'assurabilité jusqu'au 30/06/2007;
- les arrêts de traitement : 293 personnes ont arrêté le traitement avant le 30/06/2007 sans avoir consommé 3 années de suite.

¹⁰ Voir entre autres la référence bibliographique 3. Pour la répartition des patientes dans un groupe "observantes" et "non observantes", nous nous sommes en partie basés sur les références mentionnées ci-dessus. Bien que nous soyons conscients que cette méthode soit critiquable, nous avons toutefois choisi de répartir les patientes seulement en deux grands groupes pour les motifs suivants :

- 1) Une répartition en 3 ou 4 groupes au lieu de 2 groupes aurait rendu l'analyse statistique beaucoup plus compliquée et difficile à interpréter.
- 2) Nous ne voulions pas exclure des (groupes de) patientes de l'étude.
- 3) Le groupe de patientes observantes devait dans la mesure du possible (et de préférence uniquement) se composer des patientes qui étaient réellement observantes. C'est la raison pour laquelle le groupe des patientes non observantes ne contenait pas seulement celles qui n'étaient pas du tout observantes (celles qui ont arrêté leur traitement prématurément), mais aussi celles dont nous ne sommes pas certains qu'elles soient vraiment observantes (les patientes qui ont été perdues de vue ou qui sont décédées). Toutefois, cela aura certainement conduit à l'inclusion d'un certain nombre de patientes observantes "complètes" (du groupe des patientes perdues de vue) et observantes "censurées" (du groupe des patientes décédées) dans le groupe des patientes non observantes. Etant donné que nous ne disposions pas des informations nécessaires, cette erreur était inévitable.

Parmi les patientes de notre population d'étude, 19.9 % ont donc arrêté prématurément la prise de tamoxifène ou un inhibiteur de l'aromatase, dont 6.2 % durant la première année du traitement. La littérature mentionne des pourcentages d'observance en ce qui concerne les médicaments anticancéreux qui varient entre 20 et 100%¹¹. Mais ces résultats très divergeants s'expliquent sans nul doute, en grande partie, par le fait qu'il existe des définitions très différentes pour l'observance et que celle-ci peut être mesurée par des méthodes très différentes. L'influence de ce dernier facteur a d'ailleurs été démontrée de manière très convaincante par Waterhouse¹². Ce chercheur a démontré une observance presque parfaite au tamoxifène de 98 à 99 % avec rapport par la patiente elle-même, passant à 92 % avec comptage des pilules et même à 69 % lors de l'utilisation de MEMS (systèmes microélectromécaniques). En 2007, Magai et ses collègues¹³ ont réalisé une recherche documentaire et en ont tiré la conclusion que 23 à 50 % des patientes atteintes du cancer du sein ont interrompu leur traitement hormonal avant la fin de la période de traitement prescrite. Durant les 2 premières années, le pourcentage d'interruption se situait entre 17 et 23 % et pouvait aller jusqu'à 50 % après 5 ans.

De plus, jusqu'à 15 % des patientes atteintes du cancer du sein n'ont même pas entamé le traitement prescrit ! La plupart des mesures de l'état d'observance ont d'ailleurs également eu lieu dans le contexte d'une étude clinique, ce qui peut aussi donner une image tronquée. Le pourcentage de patientes non observantes est généralement inférieur dans les études cliniques où les participantes sont minutieusement sélectionnées, très motivées et où elles sont suivies de très près.

2.3 ANALYSE DESCRIPTIVE DES PATIENTES OBSERVANTES VERSUS NON OBSERVANTES

La deuxième phase de l'étude consiste à comparer deux groupes. Nous examinons les caractéristiques qui différencient le groupe des patientes observantes par rapport au groupe des patientes non observantes¹⁴. Cette analyse descriptive ne concerne que la population dont nous sommes sûrs de la situation, que la patiente ait arrêté le traitement avant 3 ans ou non.

Il s'agit de 1.102 patientes : 1.015 patientes dont nous avons au moins 3 ans d'observation et 87 patientes qui sont décédées avant 3 ans.

Trois types de variables sont utilisés pour comparer les deux groupes de patientes :

- 1) **des variables liées au profil de la population** : l'âge, la région, la province et le fait d'être bénéficiaire de l'intervention majorée.
- 2) **des variables liées à la consommation de médicaments**¹² : consommation d'antidépresseurs, consommation d'antidiabétiques, consommation de médicaments contre la démence ou la maladie de Parkinson, nombre moyen de principes actifs consommés par mois pendant la première année de traitement.
- 3) **des variables liées à la consommation de soins de santé pendant la première année de traitement** : nombre de visites/consultation chez le généraliste, avoir ou non consulté un cardiologue, un dermatologue, un gynécologue, un ophtalmologue ou un rhumatologue.

Avant de procéder aux comparaisons, le tableau suivant reprend l'ensemble des caractéristiques des 1.102 patientes de l'analyse descriptive : les patientes qui ont suivi un traitement au tamoxifène suite à une opération de chirurgie mammaire entre janvier 2002 et décembre 2005 et dont nous observons au moins 3 ans de consommation en soins de santé et médicaments.

11 Voir référence bibliographique 10.

12 Voir référence bibliographique 18.

13 Voir référence bibliographique 14.

14 Cf. méthodologie en annexe.

**Tableau 1 :
Caractéristiques de la population étudiée**

	Nombre de patients	% de la population
Age		
25-44	60	5.4%
45-54	176	16.0%
55-64	303	27.5%
65-74	288	26.1%
+ 75	275	25.0%
Bénéficiaire de l'Intervention Majorée	166	15.1%
Région		
Bruxelles	273	24.8%
Région flamande	414	37.6%
Région wallonne	413	37.5%
Etranger	2	0.2%
Province		
Anvers	117	10.6%
Brabant flamand	109	9.9%
Brabant wallon	84	7.6%
Bruxelles	273	24.8%
Etranger	2	0.2%
Hainaut	128	11.6%
Liège	157	14.2%
Limbourg	22	2.0%
Luxembourg	11	1.0%
Namur	33	3.0%
Flandre Orientale	94	8.5%
Flandre Occidentale	72	6.5%
Consommation de médicaments*		
Antidépresseur	464	42.1%
Antidiabétique	113	10.3%
Médicament contre la maladie de Parkinson ou la démence	46	4.2%
Nombre moyen de principes actifs par mois		
Moins de 1	316	28.7%
De 1 à 3	601	54.5%
De 3 à 5	156	14.2%
Plus de 5	29	2.6%
Patient ayant eu au moins une visite*		
un spécialiste	1022	92.7%
un cardiologue	140	12.7%
un dermatologue	181	16.4%
un gynécologue	873	79.2%
un spécialiste en médecine interne	477	43.3%
un ophtalmologue	366	33.2%
un rhumatologue	62	5.6%
Nombre de contacts avec un généraliste*		
0-5	436	39.6%
6-11	361	32.8%
12-23	250	22.7%
Plus de 24	54	4.9%
Patient ayant eu au moins une longue hospitalisation*	208	18.9%

* au cours de la première année de traitement

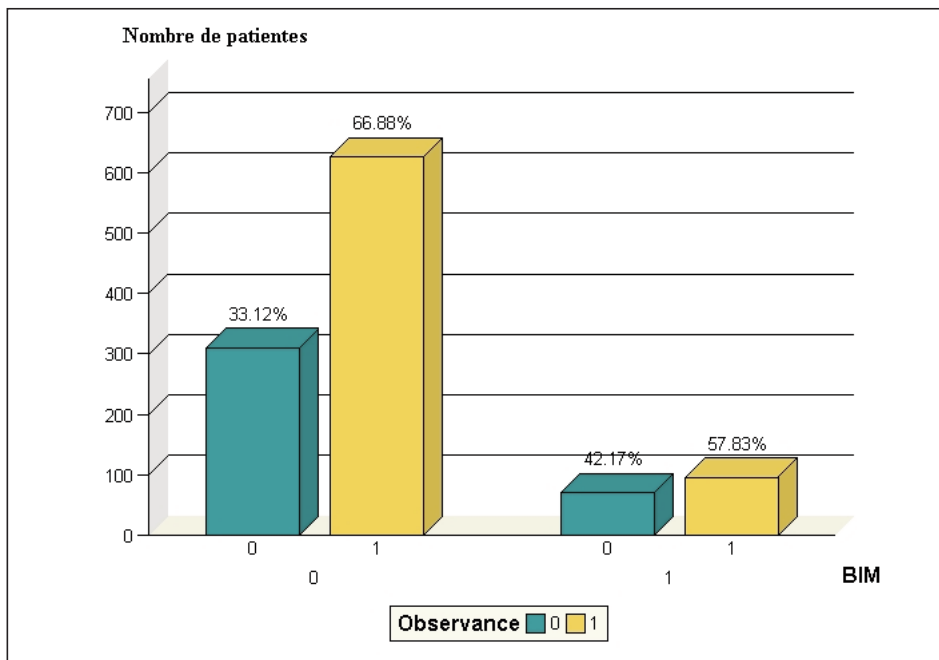
Profil de la population

Il ressort de l'analyse que c'est l'âge qui est la variable qui influe le plus sur la non observance¹⁵. La moyenne d'âge ainsi que l'âge médian des patientes non observantes (respectivement 64,2 et 65 ans) sont supérieurs à ceux des patientes observantes (respectivement 63,6 et 64 ans).

Les tests non paramétriques montrent qu'en fait, les patientes non observantes ont tendance à être plus âgées que les patientes observantes.

Par ailleurs, nous voyons clairement sur le graphique ci-dessous que la proportion des non observants chez les Bénéficiaires de l'Intervention Majorée (42,2 %) est plus importante que celle chez les non Bénéficiaires de l'Intervention Majorée (33,1 %).

Graphique 2 :
Répartition de l'échantillon en fonction du statut BIM.
Groupe de droite (BIM=1) : bénéficiaires de l'intervention majorée :



En revanche, le lieu d'habitation, que ce soit la région ou la province, n'a pas d'influence sur la non-observance : il n'y a pas de différence significative entre les patientes observantes et les patientes non observantes.

Consommation de médicaments

Seul le nombre moyen de médicaments différents consommés par mois, au cours de la première année, a une influence sur la non observance. C'est la quantité de médicaments différents et non le type de médicament (à savoir les antidépresseurs, les antidiabétiques ou les médicaments contre la démence ou la maladie de Parkinson) qui différencie les patientes observantes, des patientes non observantes.

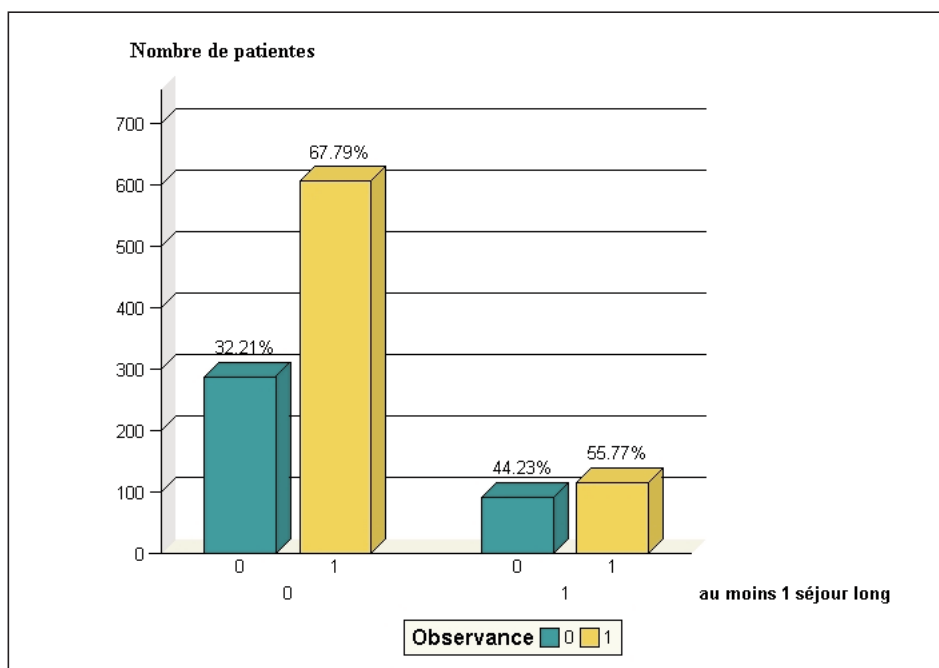
Consommation de soins de santé

Trois variables de consommation de soins de santé au cours de la première année de traitement différencient les deux groupes de patientes :

- ✓ Le nombre de contacts avec un généraliste. Les nombres moyen et médian de contacts pour les patientes non observantes (respectivement 9,58 et 8 contacts) sont supérieurs à ceux des patientes observantes (respectivement 8,97 et 7 contacts). Les tests non paramétriques montrent que plus la patiente voit son généraliste la première année, plus elle risque d'arrêter le traitement.
- ✓ Le fait d'avoir été hospitalisé plus de 7 jours dans l'année qui suit l'opération : si la patiente a eu ce type de séjour, alors elle risque plus d'arrêter le traitement. Le graphique suivant montre les différences de proportions.

15 Les résultats statistiques des analyses comparatives sont présentés en annexe.

Figure 3 :
Répartition de l'échantillon en fonction des séjours hospitaliers longs.
Groupe de droite : la patiente a eu au moins 1 séjour de plus de 7 jours après l'opération



- ✓ Le fait d'avoir été chez le dermatologue la première année a une influence sur la non-observance. En revanche, le fait d'avoir eu au moins un contact avec les autres spécialisations ne différencie pas les deux groupes de patientes.

Conclusion de cette analyse comparative :

L'âge est la variable qui explique le plus la non-observance.

Quatre autres variables ont aussi une influence :

le fait d'être bénéficiaire de l'intervention majorée et, pendant la première année de traitement, le nombre moyen de médicaments différents consommés par mois, le nombre de visites chez le généraliste et le fait d'avoir eu au moins un contact avec un dermatologue.

Pour comprendre et expliquer ce premier résultat exploratoire, il est nécessaire de poursuivre les analyses en cherchant à mesurer l'influence de chacune de ces variables. C'est l'objet de la troisième phase de l'étude qui repose sur des analyses explicatives

2.3 LES FACTEURS EXPLICATIFS DE LA NON-OBSERVANCE

La troisième phase de l'étude consiste à déterminer les facteurs explicatifs de la non observance grâce à deux méthodes statistiques explicatives¹⁶:

- ✓ Une régression logistique qui permet de mesurer l'influence de diverses variables explicatives sur la probabilité d'arrêter le traitement : quelle tranche d'âge a le plus d'influence ? le fait d'avoir eu un séjour hospitalier long a-t-il un peu ou fortement de l'influence sur la non-observance ? etc.
- ✓ Une analyse de survie qui permet de déterminer la vitesse d'arrêt du traitement et d'en repérer les facteurs explicatifs.

Afin de comprendre toute la portée des résultats obtenus, nous les comparons avec les résultats de la littérature décrits dans la première partie du présent document.

¹⁶ Cf. Méthodologie en annexe.

Modélisation du fait d'arrêter le traitement

Afin de déterminer quels sont les déterminants potentiels de la non-observance et de caractériser leur influence, nous avons modélisé le fait d'arrêter le traitement avant 3 ans, à l'aide d'une régression logistique¹⁷.

Nous présentons ici les principaux résultats de la modélisation : les 4 déterminants potentiels sont :

- ✓ l'âge;
- ✓ lors de la première année de traitement :
 - le nombre moyen de principes actifs différents consommés par mois;
 - le nombre de contacts avec un généraliste;
 - le fait d'avoir eu au moins un séjour hospitalier long (plus de 7 jours).

Ces 4 déterminants et leur influence sont présentés dans le tableau suivant.

Tableau 2 : Odds ratio ajusté des déterminants potentiels de la non-observance

	Odds ratio ajusté	Intervalle de Confiance 95%
Age		
25-44	1.1	0.58-2.05
45-54	Référence	
55-64	0.75	0.5-1.13
65-74	1.00	0.66-1.51
75 +	1.79	1.18-2.73
Nombre moyen de principes actifs par mois*		
moins de 1	Référence	
de 1 à 2	0.53	0.38-0.73
de 3 à 5	0.47	0.29-0.75
5 et plus	0.43	0.17-1.00
Nombre de contacts avec un généraliste*		
0-5	Référence	
6-11	1.46	1.06-2.02
12-23	1.27	0.87-1.86
24 +	2.44	1.28-4.65
Avoir eu au moins une longue hospitalisation*		
non	Référence	
oui	1.53	1.10-2.12

* au cours de la première année de traitement

¹⁷ Cf. méthodologie en annexe.

Influence de l'âge

Seules les patientes de plus de 75 ans présentent un risque accru d'arrêter leur traitement au tamoxifène en comparaison avec le groupe de référence de patientes âgées entre 45 et 54 ans (OR 1.79, 95 % IC 1.18-2.73).

C'est précisément cette tranche d'âge plus élevée qui fait que les patientes non observantes sont plus âgées que celles qui sont observantes.

Ce constat suscite des interrogations sur le réel impact que pourrait avoir l'âge sur l'observance du traitement. La littérature mentionne souvent que l'observance de la thérapie est plus mauvaise chez les personnes âgées et on pourrait supposer que ces personnes vivent plus souvent isolées ou ont des limitations fonctionnelles, des facteurs dont on sait qu'ils peuvent conduire à arrêter le traitement ou à ne pas le suivre correctement. Il existe toutefois aussi des études qui montrent une meilleure observance chez les personnes âgées et l'expliquent par le 'survivor bias': les patientes qui sont plus observantes, ont de plus grandes chances de vivre plus longtemps, ainsi que des études où l'âge n'a aucune influence sur l'observance. Nous n'avons pas pu confirmer, dans notre étude, un autre fait souvent rapporté, à savoir une plus mauvaise observance chez les plus jeunes (< 35 ou < 45 ans). Cela pourrait toutefois en partie être dû au fait que ce groupe ne contenait que 60 personnes.

En fait, nous pourrions même encore remettre en question l'influence de l'âge. Les patientes plus âgées présentent un risque accru de décès prématuré et donc de facto de stopper leur traitement avant la fin des 3 ans qui suivent l'opération du sein. Est-ce alors vraiment l'âge (plus élevé) qui influence l'observance ? Ou le risque (accru) de décès avant la fin de la période d'observation ?

Influence du nombre moyen de principes actifs consommés par mois

A l'instar d'autres études similaires¹⁸, nous avons démontré que le risque d'arrêter le traitement au tamoxifène, diminue fortement selon que le nombre d'autres médicaments à prendre est plus élevé : **plus la patiente prend d'autres médicaments sur ordonnance, moins elle a de risques de stopper prématurément le traitement.**

On a déjà avancé plusieurs hypothèses pour expliquer ce phénomène : on a ainsi suggéré que les patientes qui prenaient beaucoup de médicaments différents développeraient une certaine routine qui favoriserait l'observance thérapeutique. Toutefois, il est possible que le "healthy drug user effect" joue aussi un rôle. On part ici du principe que les patientes qui présentent un comportement de promotion de la santé et qui cherchent/reçoivent plus souvent un traitement médical pour certaines affections, sont également celles qui présentent un bon comportement en ce qui concerne la prise de médication; en d'autres termes, celles qui sont observantes.

Selon certaines études, le fait que la prise de plusieurs médicaments favorise l'observance thérapeutique ne s'appliquerait qu'aux médicaments déjà pris par la patiente au début du traitement au tamoxifène; si la patiente se voit prescrire des médicaments supplémentaires pendant le traitement au tamoxifène, l'observance aurait de nouveau tendance à diminuer.

Influence du nombre de contacts avec un généraliste

Les patientes qui ont un contact avec leur généraliste 6 à 11 fois par an (OR 1.46, 95 % IC 1.06-2.02) ou plus de 24 fois par an (OR 2.44, 95% IC 1.28-4.65) pendant la première année du traitement au tamoxifène, présentent plus de risques de stopper leur traitement au tamoxifène que celles qui ne voient leur médecin que très rarement (= le groupe de référence, 0 à 5 contacts par an).

Le nombre de contacts avec le généraliste est donc un indicateur d'observance thérapeutique. Si nous faisons abstraction du groupe hétérogène de patientes qui consultent de 12 à 23 contacts par an¹⁹ leur médecin généraliste, **nous pouvons dire que plus une patiente a de contacts avec son généraliste, plus elle présente de risques d'interrompre son traitement au cours de la première année du traitement au tamoxifène.**

¹⁸ Barron et al. (2007) font le même constat et citent d'autres études : Lash et al. (2006), Fink et al. (2004), Maurice et al. (2006).

¹⁹ On ne peut pas dire que le risque augmente pour le groupe des patientes qui voient régulièrement leur généraliste (12 à 23 contacts OR 1.27) à cause de la variabilité trop forte entre les résultats : l'intervalle de confiance à 95% est de 0.87-1.86

Nous voyons deux hypothèses qui pourraient expliquer ce phénomène, et qui peuvent éventuellement coexister :

- 1) La patiente consulte souvent son médecin généraliste parce qu'elle souffre d'effets secondaires et c'est aussi pour cela qu'elle arrête son traitement au tamoxifène;
- 2) La patiente a souvent des contacts avec son généraliste parce qu'elle est en mauvaise santé. Elle arrête le traitement au tamoxifène parce qu'elle est très malade et/ou parce que son cancer du sein a trop évolué.

Nous tenons toutefois à souligner que selon la littérature, l'apparition d'effets secondaires n'est pas nécessairement liée à l'arrêt (plus fréquent ou plus rapide) du traitement au tamoxifène. Par exemple, on peut éviter que l'apparition d'effets secondaires ne réduise l'observance du traitement, en donnant au préalable à la patiente suffisamment d'informations sur les éventuels effets secondaires ou en dispensant des soins plus personnalisés²⁰.

Avoir eu au moins une longue hospitalisation

Très clairement, les patientes qui ont eu au moins un séjour hospitalier de plus de 7 jours dans l'année qui suit leur opération risquent plus d'arrêter leur traitement que les patientes qui n'ont pas eu de long séjour.

Ce résultat nous pousse à supposer que la non observance est liée à la mauvaise santé générale de la patiente et/ou au degré de sévérité du cancer.

Les facteurs qui n'expliquent pas l'arrêt de traitement

Les variables 'bénéficiaire de l'intervention majorée' et 'avoir consulté un dermatologue' qui ont été retenus dans l'analyse descriptive disparaissent de l'analyse explicative car leur impact n'est pas suffisamment grand. Les facteurs sociodémographiques examinés montrent que seul l'âge a un impact sur l'observance; ni le statut social ni la situation géographique ne peut expliquer l'observance ou non du traitement. Lors de certaines affections chroniques, on a trouvé une relation entre un statut social inférieur et une mauvaise observance²¹, mais en ce qui concerne le tamoxifène, nous n'avons rien pu mettre en évidence.

Par ailleurs, les variables relatives à l'utilisation de soins de santé ou qui indiquent la présence d'un certain type de pathologie (comme par exemple l'utilisation de médicaments contre la démence, la dépression, le diabète, la maladie de Parkinson, ... ou encore la visite chez un rhumatologue, un ophtalmologue, ...) ne sont pas des déterminants potentiels de l'observance.

Néanmoins, d'autres chercheurs ont généralement trouvé un rapport entre l'apparition de certaines maladies comme la démence, la dépression, ... et une plus mauvaise observance²².

Le manque de relation entre l'observance et une visite chez certains spécialistes comme le rhumatologue, l'ophtalmologue, le gynécologue, ... pourrait indiquer que ce n'est pas l'apparition d'effets secondaires (par exemple douleurs musculaires ou articulaires, troubles de la vue, bouffées de chaleur, ...; tous d'éventuels effets secondaires du tamoxifène ou d'un inhibiteur de l'aromatase) qui pourrait expliquer l'arrêt du traitement au tamoxifène.

Impact éventuel de facteurs que nous n'avons pas examinés ?

Notre étude, reposant sur une "prescription refill database", le nombre de variables disponibles pour l'évaluation était limité. Il existe beaucoup de facteurs avec un impact sur l'observance que nous n'avons pas pu examiner. Une étude plus récente a montré que des variables psychosociales et psycho-émotionnelles relatives, par exemple, à la relation et la communication entre le prestataire de soins et la patiente avaient probablement une plus grande influence sur l'observance que les facteurs sociodémographiques "traditionnels". C'est un facteur dont nous devons évidemment aussi tenir compte lors de l'application pratique de nos résultats.

20 Voir référence bibliographique 19.

21 Voir référence bibliographique 15.

22 Voir références bibliographiques 3, 10, 14 et 15.

En conclusion de la modélisation logistique, nous faisons trois constats :

- ✓ il ressort clairement de l'analyse qu'il existe un facteur qui influe positivement sur l'observance : le nombre de médicaments différents pris par mois;
- ✓ les résultats présents suggèrent que ce ne sont pas tant des caractéristiques sociodémographiques ou l'impact d'effets secondaires ciblés qui expliqueraient le mieux le fait d'arrêter le traitement mais plutôt l'état de santé général et/ou le degré de sévérité du cancer;
- ✓ l'âge n'a peut-être pas autant d'influence qu'il y paraît : l'arrêt du traitement n'est peut-être pas lié à l'âge mais à un facteur sous-jacent : la patiente plus âgée a un plus grand risque de décéder rapidement.

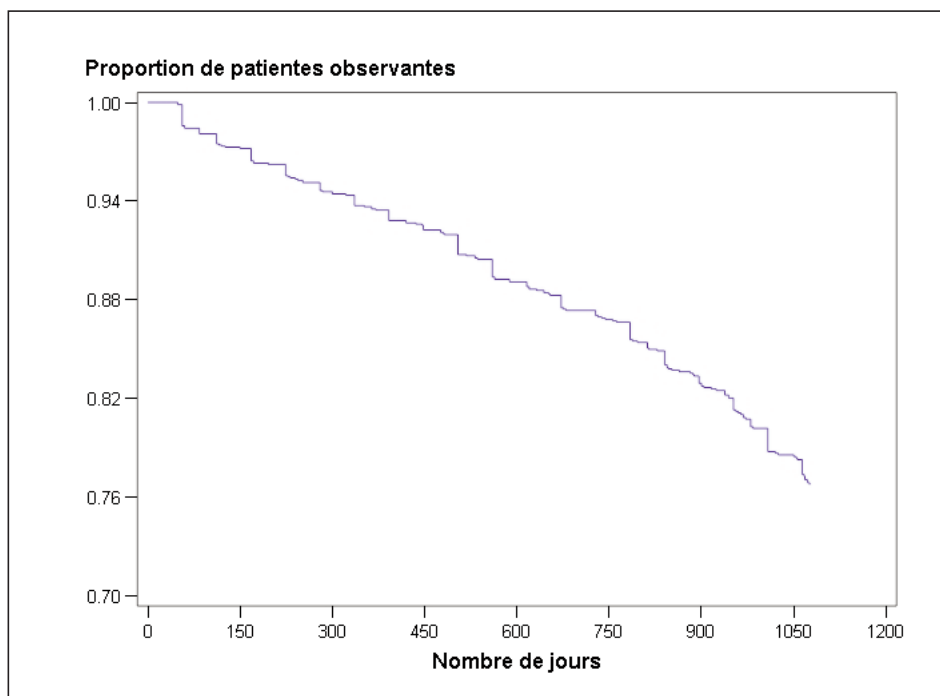
C'est ce troisième constat qui nous pousse à réaliser un autre type d'analyse : l'analyse de survie, présentée ci-dessous, cherche à déterminer la vitesse d'arrêt du traitement et à en repérer les facteurs explicatifs.

2.4 VITESSE D'ARRÊT DU TRAITEMENT

Taux d'observance

La courbe de survie de Kaplan-Meier²³ présentée dans le graphique suivant donne une estimation de la proportion de patientes qui, à chaque moment, n'ont pas encore arrêté le traitement.

Figure 4 :
Courbe de survie de Kaplan-Meier pour les patientes qui ont commencé un traitement au tamoxifène entre janvier 2002 et décembre 2005



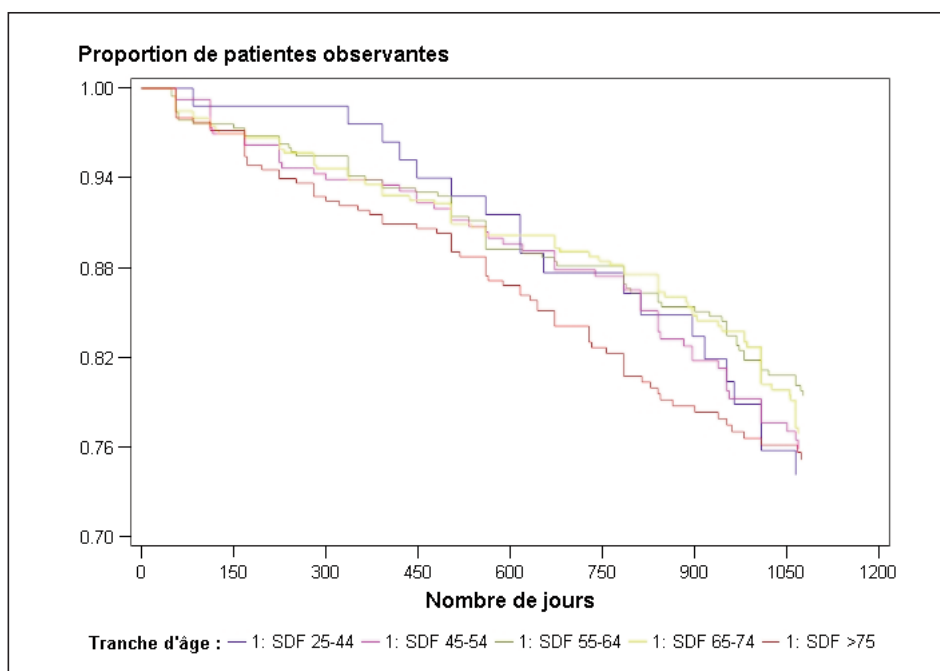
Ainsi, selon les résultats de l'étude, le plus grand nombre de patientes n'arrêtent pas au début du traitement mais beaucoup plus tard.

Au bout d'un an (360 jours), seulement 6,5 % des patientes avaient arrêté le traitement. Il faut attendre 814 jours (plus de 2 ans) pour que 15% des patientes aient arrêté. Enfin, le taux de non-observance de 32,8 % est atteint au bout de 3 ans.

Impact de l'espérance de vie sur l'observance

Le graphique suivant reprend la proportion de patientes observantes en tenant compte des tranches d'âge. Nous voyons clairement que la courbe des personnes les plus âgées (plus de 75 ans) en rouge se situe systématiquement en dessous des courbes des autres tranches d'âge.

Figure 5 :
Courbes de survie de Kaplan-Meier pour les patientes qui ont commencé un traitement au tamoxifène entre janvier 2002 et décembre 2005, par tranche d'âge



Pour analyser l'impact de l'âge et celui du fait de décéder sur l'observance, nous avons réalisé plusieurs tests de survie. Le détail des résultats est présenté en annexe.

Nous présentons ici les trois principaux constats :

- 1) Le test d'homogénéité des strates montrent que les courbes de survie ont la même allure quel que soit l'âge.
- 2) En revanche, les tests de tendance montrent que la probabilité d'observance (ici probabilité de survie) est d'autant plus élevée (en tous point du temps) que les patientes sont plus jeunes.
- 3) Par contre, les tests de tendance montrent clairement que le décès influence l'arrêt de traitement précoce. De fait, la probabilité d'observance (de ne pas arrêter le traitement) est systématiquement inférieure pour les plus de 75 ans que pour les autres tranches d'âge parce que ces patientes ont tendance à décéder plus rapidement après l'initiation du traitement.

En conclusion de l'analyse de survie, nous faisons deux constats :

- ✓ Au bout d'un an, seulement 6,5 % des patientes avaient arrêté le traitement. Le taux de non observance est de 32,8 % au bout de 3 ans;
- ✓ Dans l'étude présente, l'âge influence la non-observance. Mais, en particulier pour les personnes les plus âgées, le risque d'arrêter le traitement est fortement lié à un décès précoce après l'initiation du traitement.

III. RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE

3.1 IDENTIFICATION DE PATIENTS AVEC UN RISQUE ACCRU DE MAUVAISE OBSERVANCE

*Facteurs de risque d'une mauvaise observance lors d'affections chroniques*²⁴

La littérature existante relative au traitement médicamenteux de maladies chroniques nous permet de retenir certaines variables qui peuvent être liées à une mauvaise observance :

- 1) **Variables liées au patient** : sexe masculin, pas de race blanche, âge avancé (il existe toutefois aussi des études qui démontrent une meilleure observance chez les personnes âgées !), vivre seul, faibles revenus, peu cultivé, difficulté à montrer ses émotions, peu de soutien social, ...
- 2) **Variables liées au traitement** : schéma de traitement complexe, prix plus élevé du traitement, prendre moins de médicaments, effets secondaires (lourds) du traitement (on ne trouve toutefois pas toujours de relation entre les effets secondaires et l'observance !), ...
- 3) **Variables liées à la maladie** : maladie mentale (par exemple dépression), régression cognitive (par exemple en cas de démence), pas d'autres affections (chroniques), pas de vision de la maladie, aucune confiance dans le traitement de la maladie, maladie asymptomatique, ...
- 4) **Variables liées à la relation patient-prestataire de soins** : mauvaise communication, aucune confiance dans le prestataire de soins, ...

*Facteurs de risque pour une mauvaise observance lors d'une affection chronique spécifique*²⁵

Si nous examinons plus spécifiquement le sujet de notre étude –à savoir l'observance d'un traitement hormonal adjuvant au tamoxifène lors du cancer du sein– et que nous ajoutons nos données à ce qui était déjà connu, nous pouvons encore identifier quelques facteurs de risque supplémentaires de mauvaise observance :

- 1) **Variables liées au patient** : âge extrême (<35 ans et âge plus avancé (>65, 75, 85 ans)), sentiments d'angoisse et de honte, ...
- 2) **Variables liées au traitement** : démarrer un nouveau médicament pendant le traitement au tamoxifène, ne pas consulter d'oncologue avant le traitement hormonal, consulter à plusieurs reprises le généraliste ou une hospitalisation qui dure plus de 7 jours durant la première année de traitement adjuvant, conceptions négatives ou neutres quant à l'utilité du traitement, graves effets secondaires (dès le début du traitement adjuvant), ...
- 3) **Variables liées à la maladie** : antécédents de mastectomie, antécédents de nombreux ganglions lymphatiques positifs, antécédents de chimiothérapie, ...

Conclusion :

1. Si le médecin traitant est convaincu que les patientes avec une ou plusieurs des caractéristiques ci-dessus présentent un risque accru de mauvaise observance de la médication administrée, il faudrait pouvoir suivre ces patientes de manière intensive et éventuellement mener des actions ciblées pour encourager l'observance thérapeutique.
2. Il est important de se rendre compte qu'il est impossible de définir une population à risque de mauvaise observance en se basant uniquement sur les données de notre étude. De toute façon, il existe encore d'autres facteurs influençant l'observance thérapeutique, qui n'ont pas été mesurés ici et qui sont probablement beaucoup plus importants. Pensons aux facteurs psychosociaux comme la relation entre le prestataire de soins et le patient ou les facteurs socio-émotionnels. Par conséquent, il est recommandé d'appliquer les interventions favorisant l'observance thérapeutique à la population totale des patients traités.

²⁴ Voir références bibliographiques 2, 3, 7, 14, 15, 17, 20-23

²⁵ Voir références bibliographiques 3, 14, 19-21, 24.

3.2 FAVORISER L'OBSERVANCE

Existe-t-il des méthodes pour favoriser l'observance ? ²⁶

Il y a déjà eu de nombreuses études sur les éventuelles interventions visant à améliorer l'observance. On peut répartir ces interventions en plusieurs catégories, à savoir :

- 1) Les **interventions techniques** sont principalement axées sur la simplification de la médication. Exemples : diminuer le nombre de prises par jour, diminuer le nombre de médicaments différents (par exemple en travaillant avec des combinaisons à dosage fixe), l'utilisation de "pill-organizers" ou de conditionnements avec calendrier, ...
- 2) Des exemples d'**interventions comportementales** sont des "penses-bêtes" pour les patients par la poste, le téléphone, l'ordinateur ou la visite à domicile, la surveillance de la prise des médicaments par des calendriers ou des carnets de notes, donner du feedback, soutien ou récompenses (éventuellement financières) au patient, ...
- 3) Les **interventions éducatives** consistent essentiellement à enseigner et faire acquérir des connaissances, tant au patient lui-même (patient empowerment) qu'aux membres de sa famille par exemple. Cela peut se faire de manière individuelle ou en groupe, audiovisuelle ou avec des textes écrits, par téléphone, par e-mail ou via des visites à domicile.
- 4) Les **interventions complexes ou multifactorielles** consistent généralement en des composantes comportementales et affectives.

Les interventions visant à favoriser l'observance thérapeutique sont-elles efficaces ? ²⁷

- 1) Les interventions visant à favoriser l'observance en cas d'affections chroniques sont généralement beaucoup moins efficaces que les (simples) interventions en cas de traitements de courte durée.
- 2) Même les interventions les plus efficaces n'entraînent pas de grandes améliorations de l'observance.
- 3) L'effet d'une intervention semble diminuer voire même disparaître après que celle-ci a été arrêtée. On n'a pas encore suffisamment examiné l'efficacité de la prolongation de la durée de l'intervention ou l'organisation de séances "booster".
- 4) Les interventions visant à favoriser l'observance de traitements chroniques sont souvent très complexes, demandent beaucoup de travail, sont très compliquées et ne sont, par conséquent, que peu utilisables dans la routine de la pratique clinique.
- 5) Les études relatives aux interventions visant à favoriser l'observance sont souvent de mauvaise qualité.
- 6) L'objectif final d'une amélioration de l'observance est d'obtenir de meilleurs résultats cliniques (dans notre étude, cela impliquerait qu'une meilleure observance de la prise de tamoxifène à plus long terme entraînerait une diminution du pourcentage de récurrences et du nombre de décès liés au cancer du sein). Pour de nombreuses interventions qui ont démontré une amélioration de l'observance, on n'a toutefois constaté aucune amélioration du résultat "clinique" final. Seules les interventions multifactorielles affichent un meilleur résultat –surtout si elles se composent d'une combinaison d'interventions éducatives et comportementales- mais on ne peut pas en déduire quelle est la composante la plus efficace.

Conclusion²⁸ : Les résultats de certaines études sur les méthodes visant à favoriser l'observance thérapeutique sont très prometteurs. Il faut encore toutefois beaucoup d'études de qualité : avec un suivi plus étendu et plus long, en utilisant un groupe de contrôle et d'intervention, en utilisant des méthodes valables et fiables pour mesurer l'observance... En tout cas, il est clair qu'il faut prévoir des actions pour encourager l'observance thérapeutique pour les maladies chroniques, qui soient efficaces et efficientes et qui puissent rapidement être intégrées dans la pratique clinique.

²⁶ Voir références bibliographiques 7, 11, 13, 25-27

²⁷ Voir références bibliographiques 7, 11, 13, 16.

²⁸ Voir référence bibliographique 27.

IV. ANNEXE : METHODOLOGIE

4.1 SELECTION DE LA POPULATION

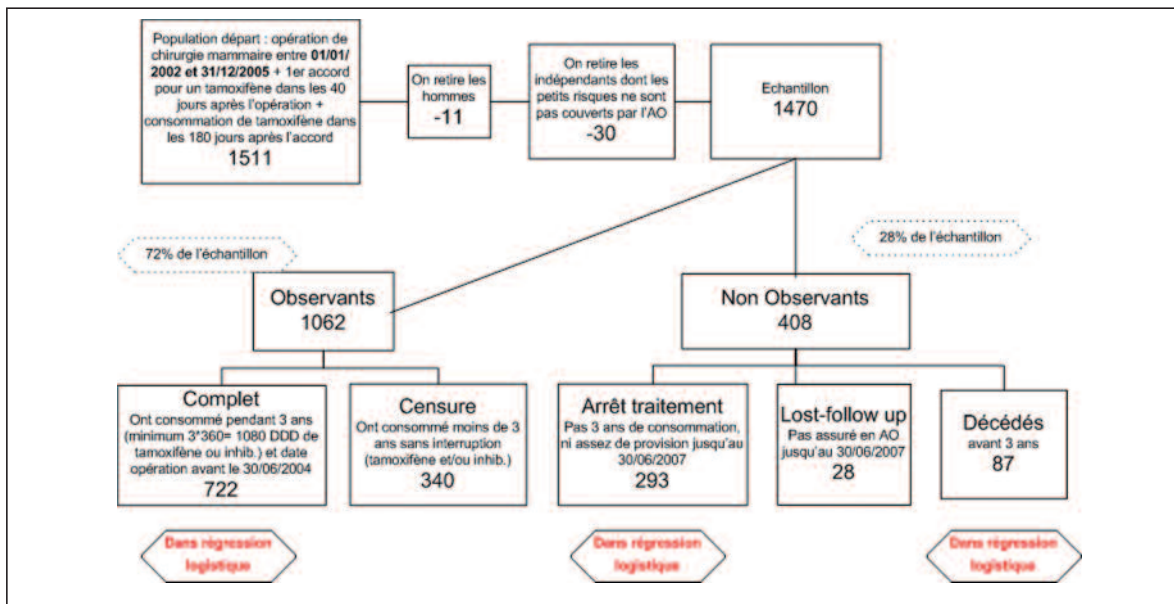
Le tableau ci-dessous reprend les codes nomenclature des opérations de chirurgie mammaire qui ont été utilisés pour sélectionner la population.

Tableau 3 :
Liste des codes nomenclature des opérations de chirurgie mammaire

Code nomenclature	Libellé	
226936	226940	Evidement ganglionnaire de l'aisselle
226951	226962	Intervention selon Urban
226973	226984	Intervention selon Halsted ou Pattey avec examen anatomopathologique extemporané
226995	227006	Intervention selon Halsted ou Pattey
227032	227043	Exérèse d'une tumeur ou d'un kyste de la glande mammaire
227054	227065	Mammectomie partielle ou tumorectomie associée à un curage ganglionnaire axillaire

Le schéma suivant reprend l'ensemble du processus de sélection et le résultat de cette sélection.

Figure 6 :
Processus de sélection de la population



Pour les patientes dont nous n'avons pas 3 ans d'observation (opération chirurgicale après le 30/06/2004), nous calculons la provision au 30/06/2007 afin de définir si la patiente avait assez de médicaments pour continuer son traitement. La provision se calcule ainsi : le nombre de DDD achetées est supérieur au nombre de jours entre le 30/06/2007 et la date du premier achat plus 1 jour. Si le nombre de DDD achetées est inférieur, alors la patiente est considérée comme non observante.

4.2 ANALYSE DESCRIPTIVE : COMPARAISON DE DEUX ÉCHANTILLONS INDÉPENDANTS

Choix des variables étudiées

Les variables étudiées ont été sélectionnées en fonction de plusieurs critères :

- leur disponibilité dans les bases de données des Mutualités Libres : données sociodémographiques des assurés et données de consommation de soins et de médicaments qui ont été facturés et remboursés par l'assurance obligatoire;
- leur pertinence par rapport à la littérature : une partie de ces variables ont déjà été testées dans la littérature, comme, par exemple, les antidépresseurs ou les médicaments contre la démence ou la maladie de Parkinson;
- leur pertinence par rapport aux effets secondaires mentionnés dans la littérature, comme, par exemple, les effets dermatologiques, gynécologiques, etc.

Construction des variables de consommation de médicaments

Nous examinons si la patiente a consommé au moins une boîte d'un type de médicaments. Les médicaments étudiés sont classés en trois catégories : les antidépresseurs, les antidiabétiques et les médicaments pour lutter contre la démence ou Parkinson.

Pour le nombre moyen de principes actifs par mois au cours de la première année, nous utilisons la classification ATC (Anatomical Therapeutic Chemical) qui est le système de classification des médicaments par principe actif défini par l'Organisation Mondiale de la Santé à des fins d'études internationales sur les médicaments. Nous comptons le nombre d'ATC (niveau 5, 7^e position) différents par mois pendant les 12 premiers mois qui ont suivi l'opération et nous faisons une moyenne sur 12.

Outils statistiques

L'analyse porte sur les caractéristiques qui différencient le groupe des patientes observantes (722) par rapport au groupe des patientes non observantes (283 arrêts de traitement et 87 décédés)²⁹.

Plusieurs tests statistiques sont utilisés pour comparer les deux échantillons indépendants :

- pour les variables continues que sont l'âge et le nombre de contacts avec un généraliste : les tests non paramétriques de la médiane et de la somme des rangs de Wilcoxon;
- pour les variables discrètes : le test d'indépendance en calculant la p-valeur à l'aide du Chi² de Pearson.

Tous les tests ont été réalisés à partir de SAS Enterprise Guide. Le seuil de significativité utilisé est celui de 0,05.

29 Cf. le graphique de la page précédente.

Résultats

Le tableau suivant reprend les résultats statistiques des tests non paramétriques pour les variables continues.

Tableau 4 :
Résultats des tests non paramétriques sur les variables continues

	Statistic	Z	One-Sided P-value > Z	Two-Sided P-value > Z
Test de la médiane				
Age	217.74	3.5627	0.0002	0.0004
Nombre de contacts avec un généraliste	206.82	2.22	0.0134	0.0268
Test de Wilcoxon				
Age	230844	4.2375	< 0,0001	< 0,0001
Nombre de contacts avec un généraliste	218800.5	1.8409	0.0328	0.0656
Somme des rangs de Wilcoxon		Rang moyen		
Non observance	N	Age	Nombre de contacts avec un généraliste	
0	722	522.034626	538.715374	
1	380	607.484211	575.790789	

Les P-valeurs du Chi² de Pearson des tests d'indépendance pour les variables discrètes sont données par le tableau ci-dessous.

Tableau 5 :
Résultats des tests d'indépendance

	Influence significative	DF	Chi² Pearson	P-value
Tranche d'âge	oui	4	29.7066	< 0,0001
Tranche de nombre de contacts avec un généraliste*	oui	3	12.5885	0.0056
Bénéficiaire de l'Intervention Majorée	oui	1	5.1103	0.0238
Région	non	2	0.1610	0.9227
Province	non	11	4.4091	0.9564
Consommation de médicaments*				
Antidépresseur	non	1	0.4119	0.5210
Antidiabétique	non	1	0.6864	0.4074
Médicament contre la maladie de Parkinson ou la démence	non	1	0.4590	0.4981
Nombre moyen de principes actifs par mois	oui	3	8.1706	0.0426
Patient ayant eu au moins une visite chez*				
un spécialiste	non	1	3.2792	0.0702
un cardiologue	non	1	0.5023	0.4785
un dermatologue	oui	1	5.2649	0.0218
un gynécologue	non	1	2.9708	0.0848
un médecin interne	non	1	0.9246	0.3363
un ophtalmologue	non	1	0.8356	0.3607
un rhumatologue	non	1	0.0109	0.9169
Patient ayant eu au moins une longue hospitalisation*	oui	1	10.7840	0.0010

* au cours de la première année de traitement

4.3 MODÉLISATION DE LA NON OBSERVANCE : RÉGRESSION LOGISTIQUE

Rappel théorique

En régression logistique, l'objet est de déterminer, si la ou les variables indépendantes X_i peuvent prédire l'appartenance à l'une ou l'autre des catégories de la variable Y . En fait, on calcule la contribution des variables indépendantes à la probabilité de survenue de l'une des catégories de la variable Y . Quand la variable dépendante Y est binaire, on parle de régression logistique binomiale.

Cette technique n'exige ni une distribution normale des prédicteurs, ni l'homogénéité des variances contrairement à la régression multiple et l'analyse discriminante. En revanche, elle suppose que le temps d'observation soit le même pour tous les individus. C'est pourquoi, elle ne s'applique que sur des données non censurées (c'est-à-dire pour lesquelles le recul est suffisant, sans perte d'informations).

Les paramètres estimés mesurent l'effet de chaque variable. Le rapport de cote (Odds ratio) est l'exponentiel de cet estimateur. Il mesure la différence d'effet entre chaque catégorie. Dans le cas d'une régression logistique binomiale, pour une catégorie donnée, si le rapport de cote est supérieur à 1, alors le risque que l'évènement se produise est supérieur pour cette catégorie par rapport à la catégorie de référence.

Objectif du modèle

La modélisation porte sur la probabilité d'arrêter le traitement de tamoxifène avant 3 ans. En fait, ce sont les raisons de ne pas consommer du tamoxifène ou un inhibiteur de l'aromatase pendant une durée de 3 ans de façon continue qui font l'objet du modèle.

Base de données

Le modèle utilise 75 % des observations de notre population sélectionnée, soit 1.102 patientes. Ce sont les patientes qui ont suivi un traitement au tamoxifène suite à une opération de chirurgie mammaire entre janvier 2002 et décembre 2005 et pour lesquelles nous avons un recul suffisant, au moins 3 ans de consommation en soins de santé et médicaments.

Lorsque nous ne connaissons pas l'information à propos de l'observance de la patiente c'est-à-dire que la donnée est censurée, nous excluons celle-ci de la population :

Les patientes perdues de vue, les lost to follow-up : nous ne savons pas si ces 28 patientes ont arrêté le traitement. Elles ne sont pas en ordre d'assurabilité jusqu'au 30/06/2007 et, partant, nous ne connaissons pas toute leur consommation en médicaments.

Les patientes opérées après le 30/06/2004 (340 patientes) ont consommé du tamoxifène ou un inhibiteur de l'aromatase moins de 3 ans sans interruption jusqu'au 30/06/2007. Nous ne savons pas si elles arrêteront leur traitement avant 3 ans puisque l'observation s'arrête au 30/06/2007.

Validation des paramètres estimés

Le tableau ci-dessous résume la validité statistique des variables retenues dans le modèle (avec une probabilité d'erreur de type I ($\alpha < 0,05$)).

Tableau 6 :
Analyse des effets des variables

Effect	DF	Wald Chi ²	P-value
Tranche d'âge	4	22.795	0.0001
Tranche de nombre de contacts avec un généraliste*	3	9.9256	0.0192
Nombre moyen de principes actifs par mois*	3	17.4220	0.0006
Patient ayant eu au moins une longue hospitalisation*	1	6.3627	0.0117

* au cours de la première année de traitement

Les tests d'hypothèses, présentés dans le tableau suivant, permettent de conclure que les paramètres estimés sont différents de 0 (avec une probabilité d'erreur de type I ($\alpha < 0,05$). Il faut toutefois remarquer que certains effets ne sont pas significatifs. C'est notamment le cas pour :

- ✓ la tranche de "nombre de contacts avec un généraliste; entre 12 et 23 contacts" qui est très hétérogène;
- ✓ toutes les tranches d'âge sauf la tranche d'âge > 75 ans, résultat qui soulève bien la question de l'effet réel de l'âge sur la non observance.

Tableau 7 :
Analyse des effets des paramètres

Parameters	DF	Estimate	Standard Error	Wald Chi ²	P-value
Intercept	1	-0.5685	0.1843	9.5154	0.002
Age					
25-44 versus 45-54	1	0.0924	0.3231	0.0818	0.7749
55-64 versus 45-54	1	-0.2922	0.2097	1.9421	0.1634
65-74 versus 45-54	1	-0.00162	0.2099	0.0001	0.9939
> 75 versus 45-54	1	0.5819	0.2132	7.4471	0.0064
Nombre moyen de principes actifs par mois*					
]1;3] versus [0;1]	1	-0.6392	0.1623	15.5073	< 0001
]3;5] versus [0;1]	1	-0.7537	0.2381	10.0209	0.0015
]5;30] versus [0;1]	1	-0.8465	0.4437	3.6395	0.0564
Patient ayant eu au moins une longue hospitalisation*	1	0.4236	0.1679	6.3627	0.0117

* au cours de la première année de traitement

Pouvoir explicatif et prédictif du modèle

La force d'association du modèle est donnée par le R^2 de Nagelkerke qui représente la variance de la variable dépendante expliquée par le modèle. Il vaut ici 0,0709. Ce qui est extrêmement faible, comme c'est souvent le cas pour les modèles en soins de santé, notamment à cause de la non capture d'un grand nombre de variables comme la pathologie ou le degré de sévérité de cette pathologie.

Par ailleurs, l'intérêt de cette modélisation était aussi de savoir si la ou les variables indépendantes peuvent prédire l'appartenance d'une patiente au groupe des patientes observantes ou à celui des patientes non observantes. Malheureusement, comme pour son pouvoir explicatif, le pouvoir prédictif du modèle est très moyen : 66,1% des patientes sont classées correctement. Ce modèle ne fait guère mieux qu'un choix au hasard (50 % de chances que la prédiction soit correcte). La spécificité du modèle est élevée (92,1 %). En revanche, la sensibilité est très faible (16,6 %). Aussi, le modèle permet-il de bien détecter les patientes qui seront réellement observantes mais il a peu de chances de détecter les patientes réellement non observantes. De plus, l'erreur de type I (faux négatif) et celle de type II (faux positif) sont fortes : 32,3 % et 47,5 %.

Conclusion de la modélisation

Ces faibles résultats en matière de pouvoir explicatif et prédictif confirment un des principaux constats de l'étude : parmi tous les déterminants potentiels de la non observance analysés dans l'étude présente, très peu sont effectivement significatifs. Ce ne sont pas tant des caractéristiques sociodémographiques ou l'impact d'effets secondaires ciblés qui expliqueraient le mieux le fait d'arrêter le traitement mais plutôt l'état de santé général et/ou le degré de sévérité du cancer ou d'autres caractéristiques non mesurées dans l'étude présente. Or, cet état de santé est difficilement captable de façon quantitative. Comme nous nous basons sur des données de facturation de la consommation, nous n'avons ni la pathologie ni le degré de sévérité de la pathologie centrale de l'étude qu'est le cancer.

Aussi cette modélisation souligne-t-elle le rôle essentiel de l'état de santé du patient en matière de non observance.

4.4 MODÉLISATION DE LA NON OBSERVANCE : ANALYSE DE SURVIE

Rappel théorique

En analyse de survie, ce qui intéresse, c'est de mesurer la vitesse de survenue d'un événement. Ce lien est représenté par une courbe de survie qui donne une estimation de la proportion d'individus qui ne présente pas le phénomène étudié à chaque moment (après un certain délai depuis le début de l'observation de l'individu). Cette proportion est appelée taux de survie.

Pour construire une courbe de survie, on compte le nombre de survivantes au numérateur au temps t . Au dénominateur figure le nombre de survivantes au temps $t-1$.

Pour affiner l'analyse, on peut construire plusieurs courbes de survie en fonction d'une ou de plusieurs variables. C'est le cas dans l'étude présente, où nous construisons une courbe de survie par tranche d'âge. L'objectif est de comparer ces courbes de survie pour détecter l'influence de la ou des variable(s) sur le taux de survie. Les tests d'homogénéité (Logrank et Wilcoxon rank) et les tests de tendance utilisés dans l'étude présente ont l'avantage d'être indépendants de toute modélisation. Le principe des premiers est le suivant : on vérifie si les strates ont une allure différente dans l'ensemble. Si une différence existe, cela veut dire que la variable a une influence sur la survenue du phénomène. Les tests de Wilcoxon donne un peu plus de poids aux premiers échecs (arrêts du traitement plus récents) et donc moins de poids aux cas extrêmes que les tests du Logrank.

Analyses de survie sur l'observance du tamoxifène

Les courbes de survie représentent le taux d'observance, c'est-à-dire la proportion de patientes qui n'ont pas encore arrêté le traitement à chaque moment. Afin d'observer l'influence de l'âge sur le fait d'arrêter le traitement, les courbes sont calculées pour chaque tranche d'âge.

Trois tests sont réalisés : un test d'homogénéité entre les strates, un test de tendance sur les tranches d'âge et un test de tendance sur les tranches d'âge en contrôlant la variable décédé/non décédé.

Le test d'homogénéité entre les tranches d'âges, "test of equality over strata" du tableau suivant, montre que les courbes de survie ont la même allure quelque soit la tranche d'âge : les taux d'observance de chaque tranche d'âge évoluent de la même façon dans le temps.

Tableau 8 :
Test d'homogénéité entre les tranches d'âges

Test of Equality over Strata			
Test	DF	Chi²	P-value
Log-Rank	4	1.2330	0.8726
Wilcoxon	4	2.4497	0.6537

Graphiquement, nous pouvons observer que la courbe de survie des patientes les plus âgées étaient systématiquement au dessous des autres courbes³⁰. Le test de tendance sur les tranches d'âge confirme qu'il y a bien une gradation entre celles-ci (au seuil de 0,05.) Le tableau suivant donne les valeurs pour le Chi² de Wilcoxon et de Log-Rank.

Tableau 9 :
Test de tendance pour les tranches d'âge

Trend Tests				
Test	TestStatistic	Standard Error	z-Score	Pr > z
Log-Rank	59.9565	43.2022	1.3878	0.1652
Wilcoxon	113382.000	38191.4897	2.9688	0.0030

Il faut souligner que la différence est significative entre les tranches d'âge lorsqu'on se base sur le test de Wilcoxon (seuil de 0,05), c'est-à-dire quand on met plus de poids sur les premiers évènements. Cela veut donc dire que l'âge a surtout de l'influence principalement au début de l'observation mais pas nécessairement pour les cas extrêmes.

Le troisième test permet de vérifier la différence entre les tranches d'âges en contrôlant l'influence du décès : on isole la variable décès pour voir si l'ordre est maintenu. On observe, selon les résultats du tableau suivant, qu'il n'y a plus de différence significative entre les strates. Ainsi, c'est bien le décès qui influe sur les différences entre les tranches d'âge. Nous en concluons que c'est essentiellement l'espérance de vie qui a de l'influence sur le fait d'arrêter le traitement et bien moins l'âge proprement dit.

Tableau 10 :
Test de tendance pour les tranches d'âge en isolant le facteur décès

Trend Tests pour les non décédés (décédé = 0)				
Test	TestStatistic	Ecart-Type	z-Score	Pr > z
Log-Rank	-17.1134	40.9634	-0.4178	0.6761
Wilcoxon	22017.0000	33167.1675	0.6638	0.5068
Trend Tests pour les décédés (décédé = 1)				
Test	TestStatistic	Ecart-Type	z-Score	Pr > z
Log-Rank	8.8572	10.0094	0.8849	0.3762
Wilcoxon	690.0000	707.0230	0.9759	0.3291

ANNEXE : RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Altundag K et al. Aromatase inhibitors in breast cancer : an overview. *The Oncologist* 2006 ; 11 : 553-562.
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of randomized trials. *Lancet* 2005; 365: 1687-1717.
3. Barron TI et al. Early discontinuation of tamoxifen. A lesson for oncologists. *Cancer* 2007 ; 109 : 832-839.
4. Wheler J et al. Adjuvant therapy with aromatase inhibitors for postmenopausal women with early breast cancer : evidence and ongoing controversy. *Semin Oncol* 2006; 33: 662-680.
5. Ulcickas et al. Mortality impact of less-than-standard therapy in older breast cancer patients. *J Am Coll Surg* 2008; 206: 66-75.
6. Forbes JF et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2008; 9(1): 8-10.
7. Kelly et al. Improving adherence to endocrine therapies : the role of advanced practice nurses. *Oncology* 2006; 20 (10 suppl Nurs Ed): 50-55.
8. Osterberg et al ; Adherence to medication. *N Eng J Med* 2005 ; 353 : 487-497.
9. Vitolins MZ et al. Measuring adherence to behavioural and medical interventions. *Controlled Clinical Trials* 2000; 21: 188S-194S.
10. Partridge AH et al. Adherence to therapy with oral antineoplastic agents. *J Nat Cancer Inst* 2002; 94: 652-661.
11. Van Dulmen S et al. Patient adherence to medical treatment : a review of reviews. *BMC Health Services Research* 2007; 7: 55-
12. Partridge AH. Non-adherence to endocrine therapy for breast cancer. *Annals of Oncol* 2006; 17: 183-184.
13. Kripalani S et al. Interventions to enhance medication adherence in chronic medical conditions. *Arch Intern Med* 2007; 167: 540-550.
14. Magai et al. Common psychosocial factors underlying breast cancer treatment adherence : a conceptual review and synthesis. *Journal of Women's Health* 2007; 16 (1): 11-23.
15. Alliotta SL et al. Enhancing adherence to long-term medical therapy, a new approach to assessing and treating patients. *Advances in Therapy* 2004; 21 (4) : 214-231.
16. Simpson RJ. Challenges for improving medication adherence. *JAMA* 2006; 296 (1) : 2614-2616.
17. Chia LR et al. Effect of personal and cultural beliefs on medication adherence in the elderly. *Drugs Aging* 2006; 23 (3) : 191-202
18. Chlebowski RT et al. Adherence to endocrine therapy for breast cancer. *Oncology* 2006; 71: 1-9.
19. Kahn et al. Patient-centred experiences in breast cancer. Predicting long-term adherence to tamoxifen use. *Med Care* 2007; 45: 431-439.
20. Partridge AH et al. Nonadherence to adjuvant tamoxifen therapy in women with primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 602-606.
21. Lash et al. Adherence to tamoxifen over the five-year course. *Breast Cancer Research and Treatment* 2006; 99: 215-220.
22. Kennedy J et al. Prescription noncompliance due to cost among adults with disabilities in the United States. *Am J Public Health* 2002; 92 (7): 1120-1124.
23. Lopez-Sanroman A et al. Review article : how to control and improve adherence to therapy in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24 (suppl 3): 45-49.
24. Fink A et al. Patient beliefs and tamoxifen discontinuance in older women with estrogen-receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3309-3315.
25. Russell CL et al. Older adult medication compliance : integrated review of randomized controlled trials. *Am J Health Behav* 2006; 30 (6): 636-650.
26. Lindenmeyer A et al. Interventions to improve adherence to medication in people with type 2 diabetes mellitus: a review of the literature on the role of pharmacists. *J Clin Pharmacol Ther* 2006; 31: 409-419.
27. Krousel-Wood M et al. Methods to improve medication adherence in patients with hypertension: current status and future directions. *Cur Opin Cardiol* 2005; 20: 296-300.



Editeur Responsable : P. Mertens, Union Nationale des Mutualités Libres,
rue St-Hubert, 19 - 1150 Bruxelles - 2008/09

Mutualités Libres

l'union nationale des mutualités libres regroupe



Union Nationale des Mutualités Libres • Rue Saint- Hubert,19 • 1150 Bruxelles
Tél +32 (0)2 778 92 11 • Fax +32 (0)2 778 94 00
www.mloz.be • info@mloz.be