



HAL
open science

Comment qualifier les défauts d'adhésion médicamenteuse : nouvelle taxonomie francophone et construction d'un outil de screening

Audrey Lehmann

► **To cite this version:**

Audrey Lehmann. Comment qualifier les défauts d'adhésion médicamenteuse : nouvelle taxonomie francophone et construction d'un outil de screening. Médecine humaine et pathologie. Université Grenoble Alpes [2020-..], 2020. Français. NNT : 2020GRALS032 . tel-03247340

HAL Id: tel-03247340

<https://theses.hal.science/tel-03247340v1>

Submitted on 3 Jun 2021

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.

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES

Spécialité : **Modèle, méthodes et algorithmes en biologie**

Arrêté ministériel : 25 mai 2016

Présentée par

Audrey LEHMANN

Thèse dirigée par **Pr Benoît ALLENET, PU-PH**, à l'Université
Grenoble Alpes, France,

Et codirigée par **Dr Aurélie GAUCHET, MCU**, à l'Université
Grenoble Alpes, France

Préparée au sein du **Laboratoire TIMC-IMAG**
Dans l'**École Doctorale Ingénierie pour la Santé, la**
Cognition et l'Environnement

Comment qualifier les défauts d'Adhésion Médicamenteuse : Nouvelle taxonomie francophone et construction d'un outil de screening

Thèse soutenue publiquement le **14 décembre 2020**

Devant le jury composé de :

Madame Catherine TOURETTE-TURGIS

Professeure à l'université Sorbonne Paris Nord, France (Rapporteur)

Monsieur Stéphane HONORE

Professeur à l'Université de Marseille, France (Rapporteur)

Monsieur Olivier DESRICHARD

Professeur à l'Université de Genève, Suisse (Président)

Madame Marie-Paule SCHNEIDER VOIROL

Professeure à l'Université de Genève, Suisse (Membre)

Monsieur Eric VAN GANSE

Maître de conférence à l'Université de Lyon, France (Membre)



« La persistance est la force la plus puissante sur terre, elle peut déplacer des montagnes ».

Albert Einstein.

« Peu importe la vitesse à laquelle vous avancez, tant que vous ne vous arrêtez pas ».

Confucius.

REMERCIEMENTS

Mme la Pr Catherine Tourette-Turgis et Mr le Pr Stéphane Honoré, je vous remercie de me faire l'honneur de rapporter ce travail de thèse.

Mr le Pr Olivier Richard et Mr Le Dr Eric Van Ganse, je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Merci Mr le Pr Olivier Richard d'avoir accepté de présider le jury.

Mme la Pr Marie-Paule Schneider. Merci pour les échanges que nous avons eu durant ces années qui sont une source d'inspiration au quotidien.

Mme le Dr Aurélie Gauchet, merci d'avoir co-dirigé ce travail avec Pr Benoît Allenet et de m'avoir permis d'ouvrir un peu plus encore mon esprit à la psychologie de la santé et notamment au CSBM.

Mr le Pr Benoît Allenet, Merci de ta confiance, de ton soutien et de ton encadrement. Merci de m'avoir permis de grandir professionnellement à tes côtés tout au long de ces années.

Mr le Pr Matthieu Roustit, Merci pour tes éclairages méthodologiques et pour les échanges précieux que nous avons eus dès la conception du projet et sans relâche tout au long de la thèse.

Merci aux chercheurs qui ont participé à la conception du projet QUILAM : Dr Magalie Baudrant, Pr Pierrick Bedouch, Pr Pascal Pansu, Pr Philippe Sarrazin, Dr Yoann Gaboreau, Dr Mélanie Sustersic, Pr Jean-Luc Bosson, Céline Gentil. Votre expertise a permis de monter ce beau projet avec un apport issu de vos disciplines respectives.

Merci à tous les coauteurs et aux différents chercheurs avec lesquels nous avons pu collaborer lors de cette thèse et des différentes publications. La diversité de nos échanges, des champs de compétence et des pratiques de chacun ont permis de m'ouvrir à de nouvelles perspectives.

Merci aux étudiants dont Florence Krecky, aux internes en pharmacie dont Anne-Cécile Maes, Gwendal Viard-Gaudin, Ariane Rouby, Arnaud Tanty, Elisa Vitale, aux pharmaciens d'officine du groupement hello pharma et aux étudiants en 6^{ème} année 2019-2020 pour le recrutement. Merci à Sophie Althuser et Jean-Didier Bardet pour leur aide lors de la saisie des données. Merci à ma co-thésarde Carine qui a partagé mes 3 premières années de thèse.

Mr le Pr Pierrick Bedouch, Merci de ton aide et de ta confiance qui m'ont permis d'avancer sur mon parcours professionnel et d'arriver là où je suis aujourd'hui.

Merci à mes collègues qui font de mon quotidien un plaisir de travailler.

Merci à ceux qui m'ont soutenu tout au long de mon parcours professionnel.

Merci à ceux qui, bien plus que des collègues, sont des amis privilégiés avec qui je partage non seulement la vie professionnelle mais aussi les grands événements de ma vie.

Merci aux membres de la Société Française de Pharmacie Clinique et plus particulièrement aux membres du groupe ETP : nos échanges et partages d'expérience ont également participé à nourrir ce travail de thèse.

Merci à tous les patients qui ont participé à ce travail et à tous les patients à venir qui font que ce métier est passionnant.

A mes amis proches, Bourbon's, Borot's, Schulz, Clemaron's, Rouveure's, Marti's, Fournier's, Pauchard's, Guillermin's, et ceux qui m'en voudront d'avoir omis de les citer...

A ma belle-famille, Merci de votre soutien au quotidien.

A ma famille et à mes parents, Merci d'être toujours là pour moi.

Merci de m'avoir donné le goût du travail bien fait et de m'avoir appris à aller toujours plus haut.

Aux 3 hommes de ma vie :

Mathieu et Benoît, mes loulous... Merci d'enseigner ma vie tous les jours.

Mon Z'am, Merci pour ton amour, ton soutien sans faille et ta folie.

Aujourd'hui plus qu'hier et bien moins que demain ...

Table des matières

LISTE DES SIGLES ET ABREVIATIONS UTILISES :	6
LISTE DES TABLEAUX :	7
LISTE DES FIGURES :	8
LISTE DES ANNEXES :	9
AVANT- PROPOS	10
PUBLICATIONS RÉALISÉES DANS LE CADRE DE LA THÈSE	14
INTRODUCTION	16
I. MALADIES CHRONIQUES	16
II. COMPORTEMENTS DE SANTÉ ET MODÈLES THÉORIQUES	20
III. ADHÉSION MÉDICAMENTEUSE	32
1) Définition de l'adhésion médicamenteuse	33
PUBLICATION : M HAAG*, A LEHMANN*, K E HERSBERGER, M-P SCHNEIDER, A GAUCHET, B VRIJENS, I ARNET, B ALLENET. THE ABC TAXONOMY FOR MEDICATION ADHERENCE TRANSLATED INTO FRENCH AND GERMAN BR J CLIN PHARMACOL 2020 ; 86 (4):734-744 *JOINT FIRST AUTHOR.....	36
2) Comment mesurer l'adhésion médicamenteuse	50
PUBLICATION: LEHMANN A., ASLANI P., AHMED R., CELIO J., GAUCHET A., BEDOUCH P., BUGNON O., ALLENET B., SCHNEIDER MP. ASSESSING MEDICATION ADHERENCE: OPTIONS TO CONSIDER INT J CLIN PHARM 2014 FEB;36(1):55-69	52
3) Facteurs influençants l'adhésion médicamenteuse	71
CONSTRUCTION ET VALIDATION D'UN OUTIL D'IDENTIFICATION DES FREINS ET LEVIERS DE L'ADHESION MEDICAMENTEUSE	78
PUBLICATION : LEHMANN A., MESLOT C., MATTHIEU ROUSTIT M., BARDET J-D., GAUCHET A, ALLENET B. DEVELOPMENT OF A SELF-ADMINISTERED QUESTIONNAIRE FOR THE CLINICAL ROUTINE TO IDENTIFY THE LEVERS OF ADHERENCE TO MEDICATION REGIMENS FOR CHRONIC DISEASE (<i>SOUMISSION EN COURS</i>)	81
DISCUSSION GENERALE	118
Synthèse des résultats principaux	118
Limites générales	120
Quelles interventions selon les dimensions du questionnaire QUILAM	123
Perspectives	129
CONCLUSION	1377
REFERENCES	1388
RESUME	15050

LISTE DES SIGLES ET ABREVIATIONS UTILISES :

BMQ : Belief on Medicine Questionnaire

COSMIN : Consensus based Standards for the selection of health status Measurement Instruments

EMERGE : ESPACOMP Medication Adherence Reporting Guidelines

ESPACOMP : European Society for Patient Adherence, Compliance, and Persistence : name changed to *International Society for medication adherence* in 2019.

ETP : Education Thérapeutique du Patient

ICC : intraclass correlation /coefficient de corrélation intraclasse

MEMS : Medication Event Monitoring System.

PrATIS : Prédiction de l'Adhésion Thérapeutique des patients greffés aux ImmunoSupresseurs

QUILAM : Questionnaire pour Identifier les Leviers de l'Adhésion Médicamenteuse

SIDA : Syndrome de l'ImmunoDéficence Acquise

LISTE DES TABLEAUX :

Tableau 1 : Différence entre modèle biomédical et psychologie de la santé

Tableau 2 : Différents déterminants de l'adhésion du patient au traitement médicamenteux

LISTE DES FIGURES :

Figure 1 : Phénomènes de pouvoir et de dynamique de la hiérarchie en équipe gagnante selon Y.Enrègle

Figure 2 : Résumé de la régression entre les dimensions de la théorie du comportement planifié et l'adhésion médicamenteuse des patients greffés retrouvés dans l'étude PRATIS

Figure 3 : Modèle de Prochaska et Di Clemente illustré à travers l'exemple du comportement d'adhésion médicamenteuse d'après Baudrant et al.

Figure 4 : Les 2 voies de traitement des informations sur les menaces pour la santé selon Leventhal

Figure 5 : Modèle de l'approche des processus de l'action en santé

Figure 6 : Modèle des phases de l'action

Figure 7 : Modèle information-motivation-comportement de Fisher

Figure 8 : Taxonomie de l'adhésion médicamenteuse traduite en français

Figure 9 : Taxonomie ABC selon Vrijens et al. complétée avec la traduction française

Figure 10 : Flow chart du projet QUILAM

Figure 11 : Flow chart des étapes restantes du projet QUILAM

LISTE DES ANNEXES :

ANNEXE 1 : Communication orales et affichées réalisées dans le cadre de la thèse

ANNEXE 2 : Questionnaire QUILAM

AVANT- PROPOS

Les travaux de cette thèse ont été réalisés au sein de l'équipe TIMC-IMAG UMR 5525 / ThEMAS, Grenoble, France

Si prendre soin de soi peut se révéler difficile au quotidien, cela peut devenir un défi pour les patients atteints de maladie chronique. Ils doivent non seulement suivre les règles de bonne hygiène de vie usuelles, mais aussi intégrer de nouvelles connaissances, de nouveaux comportements, apprendre à réagir face aux évènements de vie et de maladie et savoir devenir autrement le même avec la maladie. Les professionnels de santé qui gravitent autour doivent être en mesure de collaborer pour accompagner le patient dans sa globalité en interdisciplinarité. Un des enjeux pour le patient consiste notamment à prendre ses médicaments au quotidien. Le pharmacien a une place privilégiée au sein de l'équipe pluridisciplinaire pour promouvoir l'adhésion médicamenteuse de l'ensemble des patients. Le présent travail a été initié dans le but de construire et valider un outil de routine clinique facile à utiliser, visant à identifier les freins et leviers à l'adhésion médicamenteuse. Cette phase préparatoire à la réalisation d'un entretien approfondi est indispensable pour déterminer les patients les plus à risque de défaut d'adhésion médicamenteuse qui doivent prioritairement bénéficier d'un suivi. Les données autorapportées et consolidées par un entretien seront le socle pour construire avec le patient un suivi éducatif personnalisé et mettre en œuvre des interventions intégrées aux soins adaptées à ses besoins.

Au fil de ce travail initié il y a 7 ans, nous avons dû adapter cet objectif initial, qui a été complété par des travaux connexes issus de constats et questionnements successifs.

Chacune de ces étapes nous a permis de nous enrichir de collaborations avec d'autres équipes de recherche universitaires internationales.

Ainsi, lors de la revue de la littérature sur les outils de mesures autorapportées d'adhésion médicamenteuse, nous avons pu amorcer le dialogue avec les équipes du Pr Marie-Paule Schneider (*Chaire d'adhésion thérapeutique et interprofessionnalité*, université de Lausanne et de Genève) et du Pr Parisa Aslani (*Medicines Use Optimisation*, faculté de pharmacie, université de Sydney) (Publication # 1).

Devant le constat de l'absence d'homogénéité des différents termes et définitions utilisés pour l'adhésion médicamenteuse, un nouveau questionnement s'est imposé. Ainsi, nous avons initié la traduction de la taxonomie ABC de l'adhésion médicamenteuse en français avec le soutien de la société ESPACOMP, société internationale de l'adhésion médicamenteuse, et la collaboration du Pr Bernard Vrijens (Université Liège, AARDEX©) et du Pr Marie-Paule Schneider. Ce projet a été une opportunité d'ouvrir une quatrième collaboration avec le Dr Isabelle Arnet (groupe de recherche en soins pharmaceutique, université de Bâle) pour réaliser une publication commune sur les traductions en langue française puis allemande réalisées selon la même méthodologie, aujourd'hui proposée par ESPACOMP comme modèle pour étendre la taxonomie dans d'autres langues (Publication # 2).

De fait, partant d'un objectif circonscrit, nous avons opéré les étayages méthodologiques nécessaires non seulement pour avancer sur notre projet mais aussi indispensables aux champs académiques et professionnels de l'adhésion médicamenteuse. Le travail central de

validation de l'outil QUILAM a suivi son cours. Les différents apports et constats issus de ce travail de construction et de validation psychométrique (Publication #3) nous permettront d'ouvrir en discussion, de nouvelles perspectives de travail pour améliorer l'accompagnement des patients atteints de maladie chronique et les aider à mieux prendre soin d'eux au quotidien.

La diffusion des résultats issus de ce travail de thèse s'est faite, d'une part, à travers la participation à des séminaires et des congrès scientifiques nationaux et internationaux et, d'autre part, à travers des publications dans des revues scientifiques décrites ci-dessous. Nous avons fait le choix de présenter les principaux apports sans respecter l'ordre chronologique de réalisation, dans un souci d'amélioration de la lisibilité. Seuls les papiers les plus emblématiques de notre recherche seront présentés dans ce manuscrit.

De ce fait, nous aborderons dans un premier temps la maladie chronique.

Dans un deuxième temps, nous présenterons les différents modèles de psychologie de la santé qui nous aident à comprendre les éléments qui soutendent la modification de comportement.

Dans un troisième temps, nous nous intéresserons à l'adhésion médicamenteuse, un des comportements de santé que le patient atteint de maladie chronique doit appréhender.

Nous initierons ce chapitre par ses multiples définitions et la nouvelle taxonomie de l'adhésion médicamenteuse traduite en français dans le but d'harmoniser les termes et définitions utilisés par les cliniciens et chercheurs francophones. Ensuite, nous présenterons les différentes méthodes de mesure de l'adhésion médicamenteuse et la revue de la

littérature réalisée sur ce point. La description des différents déterminants de l'adhésion médicamenteuse conclura l'introduction de notre travail de recherche en présentant ce qui nous a incité à développer non pas une nouvelle méthode de mesure quantitative de l'adhésion médicamenteuse mais un outil d'identification des freins et leviers de ce comportement de santé.

Dans un quatrième temps, nous présenterons la recherche effectuée visant à outiller le screening des patients à risque de non adhésion médicamenteuse en vue de leur proposer un accompagnement personnalisé.

Enfin, nous discuterons de l'ensemble des résultats et limites de ce travail et proposerons des perspectives d'interventions pharmaceutiques pour accompagner le patient identifié à risque.

PUBLICATIONS REALISEES DANS LE CADRE DE LA THESE

Publications dans des revues internationales à comité de lecture :

- [Lehmann A.](#), Aslani P., Ahmed R., Celio J., Gauchet A., Bedouch P., Bugnon O., Allenet B., Schneider MP. Assessing Medication Adherence: Options to Consider Int J Clin Pharm 2014;36(1):55-69
- Hugon A, **Lehmann A***, Roustit M*, Saint-Raymond C, Borrel E, Hilleret MN, Malvezzi P, Bedouch P, Pansu P, Allenet B. Influence of intention to adhere, beliefs and satisfaction about medicines on adherence in solid organ transplant recipients. Transplantation 2014;98(2):222-8. **joint second author*
- Betegnie AL, Gauchet A, **Lehmann A**, Grange L, Roustit M, Baudrant M, Bedouch P, Allenet B. Why Do Patients with Chronic Inflammatory Rheumatic Diseases Discontinue Their Biologics? An Assessment of Patients' Adherence Using a Self-report Questionnaire. J Rheumatol. 2016;43(4):724-30
- Meslot C., Gauchet A., Hagger M., Chatzisarantis N., **Lehmann A.**, Allenet B. A Randomised Controlled Trial to Test the Effectiveness of Planning Strategies to Improve Medication Adherence in Patients with Cardiovascular Disease. Applied Psychology: Health and Well-Being 2016;9 (1):106-129
- M Haag*, **A Lehmann***, K E Hersberger, M-P Schneider, A Gauchet, B Vrijens, I Arnet, B Allenet. The ABC taxonomy for medication adherence translated into French and German. Br J Clin Pharmacol 2020;86(4):734- 44. **joint first author*

Publications dans des revues nationales périodiques avec comité de lecture nationales

- Allenet B, Baudrant M, **Lehmann A**, Gauchet A, Roustit M, Bedouch P, Golay A. How can we evaluate medication adherence? What are the methods? Ann Pharm Fr. 2013;71(2):135-41.
- AL Betegnie, **A Lehmann**, M Baudrant, M Roustit, P Bedouch, L Grange, A Gauchet, B Allenet. Adhésion aux biothérapies dans les rhumatismes inflammatoires : identifier les leviers pour mieux accompagner le patient Rev Rhum 2014;81(6):472–477
- **A Lehmann**, A Janoly-Dumenil, M Baudrant-Boga, B Allenet. Pharmacien et éducation thérapeutique du patient : état des lieux des pratiques en France. Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien. 2016 ;51:9-16
- Allenet B, **Lehmann A**, Baudrant M, Gauchet A. We have to stop talking about "non compliant" patients but rather about patients with difficulties of medication adherence. 2018;7(6):489-498

Ouvrages scientifiques ou chapitres d'ouvrages

- **A Lehmann**, M Baudrant-boga, A Janoly-Dumenil, N Calop, H Trout, B Allenet. L'éducation thérapeutique du patient : contexte, concepts et méthodes. in : Pharmacie clinique et thérapeutique. Paris : Masson, 5ème édition, 2018 : 41-54
- **A Lehmann**, A Janoly-Dumenil, B Allenet. Chapitre XIII – L'éducation thérapeutique In Brion F, Aulagner G. Pharmacie clinique à l'officine, maloine 2018 : 211-220.

Les communications orales et affichées sont présentées en annexe 1.

INTRODUCTION

I. Maladies Chroniques

L'Organisation mondiale de la santé (OMS), définit les maladies chroniques comme « *des affections de longue durée qui, en règle générale, évoluent lentement et qui nécessitent un traitement et des soins à long terme* ». Responsables de 63% des décès, les maladies chroniques (cardiopathies, accidents vasculaires cérébraux, cancer, affections respiratoires chroniques, diabète...) sont la toute première cause de mortalité dans le monde (1).

Pour le Haut conseil de la santé publique (HCSP), c'est « *la présence d'un état pathologique de nature physique, psychologique ou cognitive appelé à durer ; une ancienneté minimale de trois mois ou supposée telle et un retentissement sur la vie quotidienne comportant au moins l'un des trois éléments suivants : 1. Une limitation fonctionnelle des activités ou de la participation sociale ; 2. Une dépendance vis-à-vis d'un médicament, d'un régime, d'une technologie médicale, d'un appareillage ou d'une assistance personnelle ; 3. La nécessité de soins médicaux ou paramédicaux, d'une aide psychologique, d'une adaptation, d'une surveillance ou d'une prévention particulière pouvant s'inscrire dans un parcours de soins médico-social* »(2).

Selon la cartographie médicalisée des dépenses de santé pour 2017, 20 millions de Français ont eu recours à des soins liés à la prise en charge d'une pathologie chronique (3). Les maladies chroniques et/ou les déficiences chroniques sont sources d'incapacités, de

difficultés personnelles, familiales, socioprofessionnelles importantes et d'une altération de la qualité de la vie (4).

L'évolution des maladies chroniques ouvre l'ère de la médecine "*de la prévention individuelle et du traitement de maladies où, pour se soigner, le patient doit devenir actif et adopter de nouveaux comportements*", véritable médecine de la personne, aux côtés de la médecine des maladies aiguës bénignes et de la médecine des maladies graves (5). Cela implique pour le patient et le soignant un renoncement de l'idée de pouvoir guérir (6). D'un côté, à l'inverse du chirurgien « spécialiste du succès », le médecin en devient le « spécialiste de l'échec », qui prescrit, éduque et accompagne (5) et passe du verbe anglais « to cure » au verbe « to care » (6). De l'autre côté, le patient fait le deuil de soi pour un "nouveau moi" avec la maladie, après un cheminement tumultueux à travers les différentes étapes de l'acceptation de la maladie (6) qui le mène parfois à se rendre "malade d'être malade", avec la nécessité de surmonter cette 2ème maladie pour soigner la première (7). Ainsi, une patiente rapporte : « le plus difficile a été pour moi d'accepter qu'une parfaite observance, une bonne hygiène de vie, une activité physique soutenue et régulière n'amélioreront jamais mon état mais suffiront juste à éviter que cela empire : ne pas vivre le bénéfice, seulement l'imaginer » (8). Il est indispensable pour le patient de se mobiliser pour un résultat peu ou non visible alors que cela devient presque un travail à temps plein dans certaines pathologies pour se maintenir en vie (9).

Dans l'accompagnement des maladies chroniques, les membres de l'équipe de soin ont des rôles bien différents. Même si chacun de ses membres a une expertise spécifique, tous doivent l'adapter au malade et s'assurer de l'absence de dissonance (5). La prise en charge

des maladies chroniques nécessite donc une triple compétence biomédicale, pédagogique et psychologique à laquelle s'ajoute une aptitude au travail d'équipe. Reste à s'organiser en interprofessionalité autour du patient, avec les phénomènes de pouvoir et de dynamique de la hiérarchie décrit par Yves Enrègle. Il se détache selon son analyse dans chaque « équipe gagnante » les pouvoirs d'un réalisateur, d'un guide, d'un organisateur, et de mobilisateurs positif et négatif tel que décrit par l'exemple des aventures d'Astérix et Obélix dans la figure 1 (9).

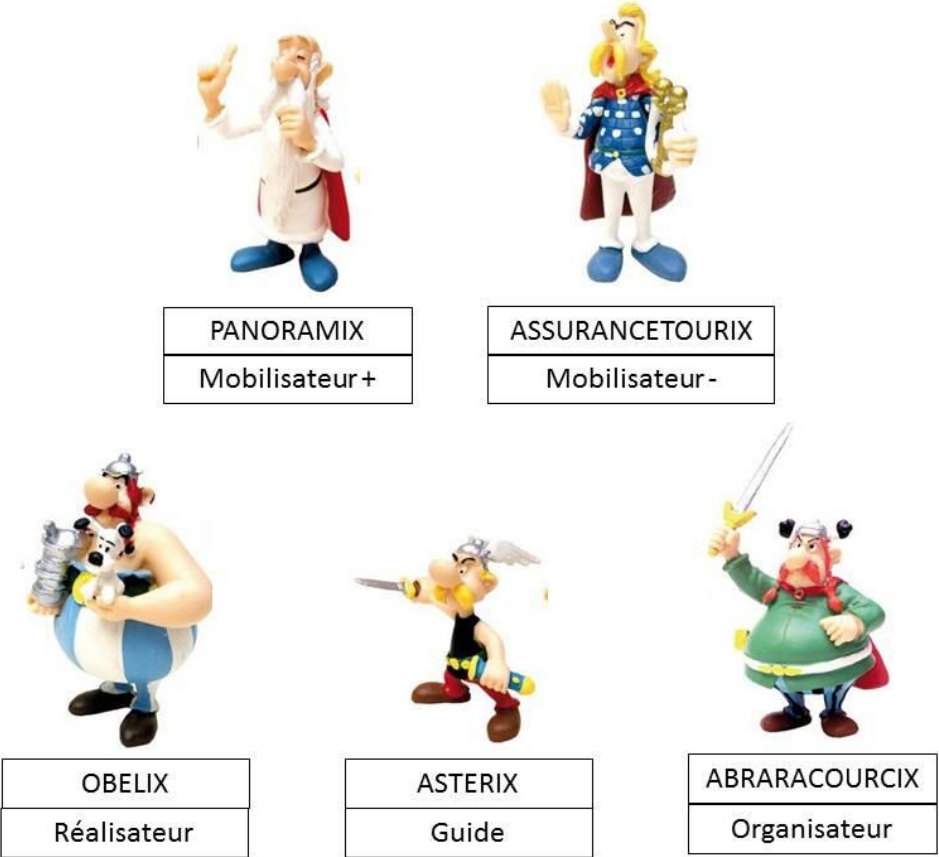


Figure 1 : Phénomènes de pouvoir de dynamique de la hiérarchie en équipe gagnante selon Y.Enrègle (9).

Cependant, le patient chronique se retrouve seul au quotidien face à lui-même pour gérer la maladie, initier et poursuivre la prise de ses médicaments : « *Qu'a-t-il compris ? Qu'a-t-il accepté de comprendre ? Quelles vont être ses habiletés à mettre en œuvre les actions adaptées ? Comment est-il préparé sur le plan organisationnel à cette nouvelle épreuve ? Que représente pour lui la maladie ? A-t-il la motivation à se soigner ? S'en sent-il capable, a-t-il confiance en lui et en ses actes ? A-t-il identifié ses ressources* » (10) ? Seul, sans soignant à domicile, il est parfois amené à faire des choix avec l'aide de son entourage sans consulter l'équipe de soins de santé (11). La facilité en tant que soignant pourrait être de penser par biais de jugement, que l'on pourrait presque comparer à l'effet Dunning-Kruger, que le patient ne prend pas son traitement parce qu'il n'a pas compris ou qu'il ne veut pas se soigner. Cependant, l'étude des comportements en santé nous montre, sous l'éclairage de la psychologie de la santé, que les modèles explicatifs sont bien plus complexes. De nombreux facteurs sont à prendre en compte pour adopter un nouveau comportement de santé tel que la prise quotidienne d'un médicament, par exemple, ou changer un comportement ancré dans la vie quotidienne comme l'alimentation ou la sédentarité.

II. Comportements de santé et Modèles théoriques

Différents modèles explicatifs de la psychologie de la santé peuvent nous aider à comprendre ce qui influence les comportements des patients face à la maladie.

La psychologie de la santé vise à comprendre, expliquer et tester les théories en évaluant le rôle des comportements dans l'étiologie des maladies, en prédisant les comportements délétères pour la santé, en évaluant les interactions entre la psychologie et la physiologie, en étudiant le rôle de la psychologie dans la maladie et dans le traitement des maladies. Elle a l'ambition de mettre les théories en pratique, en promouvant les comportements bons pour la santé et en prévenant les maladies (12).

	Modèle Biomédical	Psychologie de la santé
Par quoi sont causées les maladies ?	Origine externe, envahissant l'organisme et y provoquant des changements ou Origine interne due à des changements physiologiques involontaires De telles maladies peuvent être déclenchées par des déséquilibres chimiques, des bactéries, des virus ou des prédispositions génétiques	La maladie est déterminée par une combinaison de facteurs biologiques (virus), psychologiques (comportements, croyances) et sociaux (précarité). Les facteurs biologiques incluent la génétique, les virus, les bactéries et les lésions structurelles, les aspects psychologiques de la santé et de la maladie sont décrits en terme de cognition (attentes relatives à la santé), d'émotions (peur du traitement), et de comportements (fumer, boire, faire de l'exercice). Les aspects sociaux de la santé sont décrits en norme sociale, de pression à modifier le comportement, la classe sociale et l'ethnie.
Qui est responsable des maladies ?	Patient = victime de forces externes provoquant des changements internes	Le patient n'est plus une victime et le rôle des comportements dans l'apparition des maladies est pris en compte ; incluant donc la responsabilité de l'individu.
Comment la maladie devrait être traitée ?	Vaccination, chirurgie, chimiothérapie et radiothérapie	La personne dans son ensemble doit être prise en charge et pas seulement les changements qui sont apparus dans son organisme. Cela peut prendre la forme de modification de comportements, des croyances, des stratégies de coping, ainsi que de l'adhésion des recommandations médicales.
Qui est responsable du traitement ?	En premier lieu les professionnels de santé	Le patient est responsable en partie : responsabilisation pour la prise du médicament, pour son changement de croyance ou son comportement.
Quel est le rapport entre santé et maladie ?	On est soit en bonne santé, soit malade, sans continuité entre les 2 états	La santé et la maladie sont placées le long du même continuum de la bonne santé vers la maladie et inversement.
Quel est la relation entre le corps et l'esprit ?	Le corps et l'esprit fonctionnent indépendamment l'un de l'autre : l'esprit ne peut influencer la matière physique et le corps et l'esprit sont définis comme des entités séparées.	L'esprit et le corps ne font qu'interagir.
Quel est le rôle de la psychologie dans la santé et la maladie ?	La maladie peut engendrer des conséquences psychologiques mais n'a pas de cause psychologique	Les facteurs psychologiques sont à la fois des conséquences possibles de la maladie et des facteurs contribuant à son étiologie.

Tableau 1 : Différence entre modèle biomédical et psychologie de la santé. D'après (12)

On retrouve deux grands axes pour les modèles théoriques, d'un côté les modèles socio-cognitifs qui sont prédictifs de comportements en santé et de l'autre, des modèles centrés sur les stratégies de résolutions de problèmes en santé tels que le coping.

En 1957, Carl Rogers donne les conditions nécessaires et suffisantes d'un changement thérapeutique : Une relation psychologique entre deux personnes, dont le patient en état d'incongruité, vulnérable ou anxieux et le thérapeute, en congruence, c'est à dire authentique, conscient de l'expérience vécue, de ses défauts et limites. Le thérapeute a une considération positive inconditionnelle du patient, considéré avec bienveillance tel qu'il est, sans jugement. Il ressent de l'empathie, sait écouter et entendre les sentiments, l'expérience et les émotions et peut les refléter au patient. Le patient perçoit l'empathie et la considération positive inconditionnelle (13). Ce texte fonde l'importance de la relation plutôt que les techniques et place le patient comme acteur dans une relation égalitaire, libre (14).

Le modèle des croyances en santé est un modèle cognitif qui précise les conditions nécessaires au patient pour adopter un comportement de santé : il faut que ce dernier perçoive la maladie comme sévère, qu'il se sente susceptible d'être atteint, qu'il perçoive les bénéfices comme importants et les inconvénients minimes. Deux méta-analyse successives (1995, 2010) mettent en évidence l'insuffisance de l'utilisation de ce modèle pour prédire le comportement d'adhésion médicamenteuse à long terme (15). Parmi les critiques émises, on retrouve notamment l'absence de prise en compte de facteurs émotionnels (peur, déni) qui ont ensuite été ajoutés par Rogers dans la théorie de la motivation à la protection (16) et

l'absence de prise en compte de l'auto-efficacité qui est un fort prédicteur de comportement.

En 1977, Bandura décrit la théorie sociale cognitive et la notion du Sentiment d'efficacité personnelle. Le comportement est adopté, s'il est considéré comme permettant d'accéder au résultat escompté, mais surtout si l'individu croit en sa capacité d'organiser et d'exécuter ce comportement. Plus le sentiment d'efficacité personnelle est grand, plus la probabilité est forte pour que le changement intervienne. Dans ce système conceptuel, les attentes en matière de maîtrise personnelle affectent à la fois l'initiation et la persistance du comportement d'adaptation. La force des convictions des personnes dans leur propre efficacité est ainsi susceptible d'affecter leur capacité à faire face à des situations données (17).

Selon la théorie de la dissonance cognitive de Festinger, lorsqu'un individu est en inconfort émotionnel du fait d'une relation d'inconsistance entre ses actes et ses cognitions, il sera amené à réduire la dissonance, notamment par le biais de changement d'attitude pour retrouver son propre bien être (18). Appliqué aux comportements de santé, un fumeur convaincu du caractère nocif de la cigarette pourrait diminuer sa consommation ou nier la véracité des études sur les risques de cancer lié au tabac pour réduire cette dissonance.

Selon la théorie du comportement planifié, les comportements sont déterminés par les intentions, elles-mêmes dirigées par les attitudes, la norme subjective et le contrôle comportemental perçu, qui pourra avoir un effet positif ou négatif sur le comportement. L'ensemble des attitudes, des normes subjectives et du contrôle comportemental perçu

mènent, en se combinant, aux intentions comportementales, qui pourront aller jusqu'au comportement si les intentions sont assez fortes (19). L'étude PrATIS, à laquelle nous avons collaboré, a été réalisée pour tester cette théorie comportementale sur la **Prédiction de l'Adhésion Thérapeutique des patients greffés aux ImmunoSupresseurs**. Des corrélations significatives ont été trouvées entre les attitudes, les normes subjectives, le contrôle comportemental perçu et les intentions, et entre les attitudes, les normes subjectives, le contrôle comportemental perçu et l'adhésion médicamenteuse (cf figure 2). Les attitudes négatives, une faible importance accordée à l'opinion d'autrui, le sentiment de ne pas contrôler la prise du traitement immunosuppresseur et les comportements passés de non-adhésion, déterminants de la non- adhésion, prédisent de manière indépendante l'intention d'adhésion ; l'ensemble du modèle développé a permis d'expliquer 45% de la variance de l'intention d'adhérer au traitement (20).

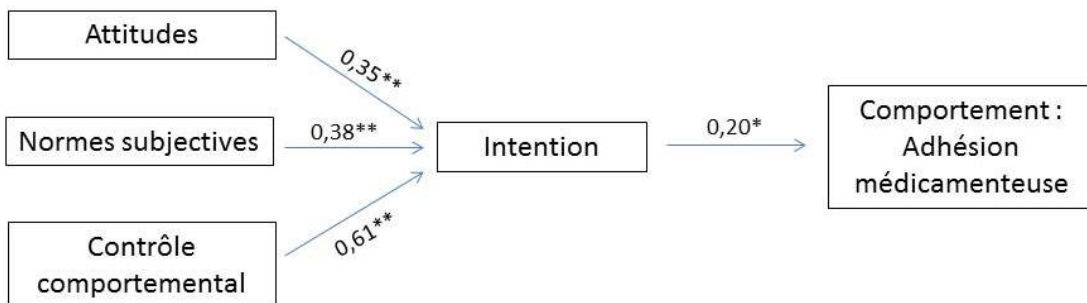


Figure 2 : Résumé de la régression entre les dimensions de la théorie du comportement planifié et l'adhésion médicamenteuse des patients greffés retrouvés dans l'étude PRATIS. Les résultats sont des coefficients de régression standardisés pour toutes les variables, résidus de leur régression sur l'âge du patient. *P<.05, **P<.01

Dans le modèle transthéorique de Prochaska et Di Clemente, les auteurs décrivent 5 étapes par lesquelles le patient chemine lors d'un changement de comportement : 1. La précontemplation ; 2. La contemplation ; 3. La préparation ; 4. L'action ; 5. Le maintien du comportement (21). Une revue cochrane sur l'utilisation du modèle transthéorique dans les interventions de perte de poids sont limitées par le risque de biais et d'imprécision, ne permettant pas de conclure, notamment du fait d'une utilisation importante de mesures autodéclarées et évaluation insuffisante du maintien à long terme (22).

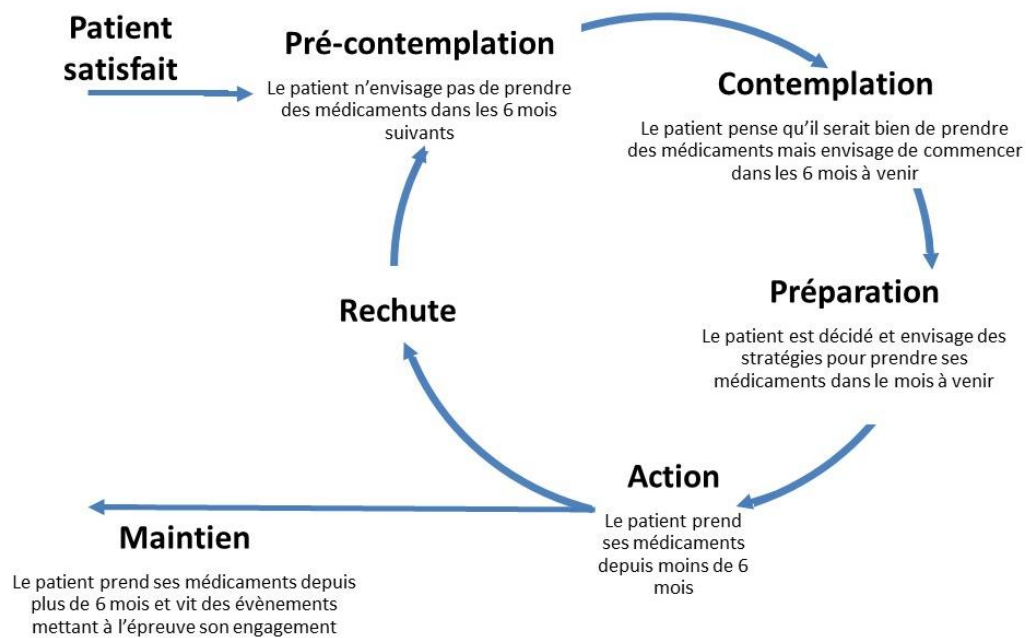


Figure 3 : Modèle de Prochaska et Di Clemente illustré à travers l'exemple du comportement d'adhésion médicamenteuse d'après Baudrant et al. (23).

Dans sa théorie de l'engagement, Kiesler décrit trois paramètres à l'origine d'un engagement intense vers une action : le fait de faire quelque chose en public, le fait de renforcer l'engagement en répétant des attitudes dans le sens de l'acte et l'importance du sentiment

de liberté lors de la réalisation de l'acte pour s'engager personnellement (24). Cela justifie notamment l'utilisation du « *discours changement* », initialement nommé « déclaration d'auto-motivation », basé sur les désirs, des capacités, raisons, besoins des patients, dans le cadre de l'entretien motivationnel (25–27).

Dans la théorie de l'auto-régulation du comportement de maladie, Leventhal suggère que le comportement est régi par les représentations cognitives du patient sur la maladie, la menace qu'elle représente pour sa santé. La gestion de la maladie et les problèmes rencontrés au quotidien par le patient sont ensuite résolus selon 3 phases : l'interprétation de la menace, le coping ou l'action pour faire face et l'évaluation de cette dernière. L'action d'auto-régulation est influencée par la représentation de la maladie et de sa menace pour la santé ainsi que par la réponse émotionnelle qui s'y réfère.

Ce modèle postule que les menaces pour la santé génèrent à la fois des états émotionnels et un besoin correspondant de procédures d'autorégulation, visant à gérer ces émotions, ainsi qu'une représentation cognitive de la menace et un besoin correspondant de procédures d'autorégulation pour gérer ces menaces. Des procédures d'adaptation sont mises en place en parallèle et l'évaluation des retours d'information sur leur efficacité à réduire les menaces objectives pour la santé et leur représentation émotionnelles permettent de les adapter (28).

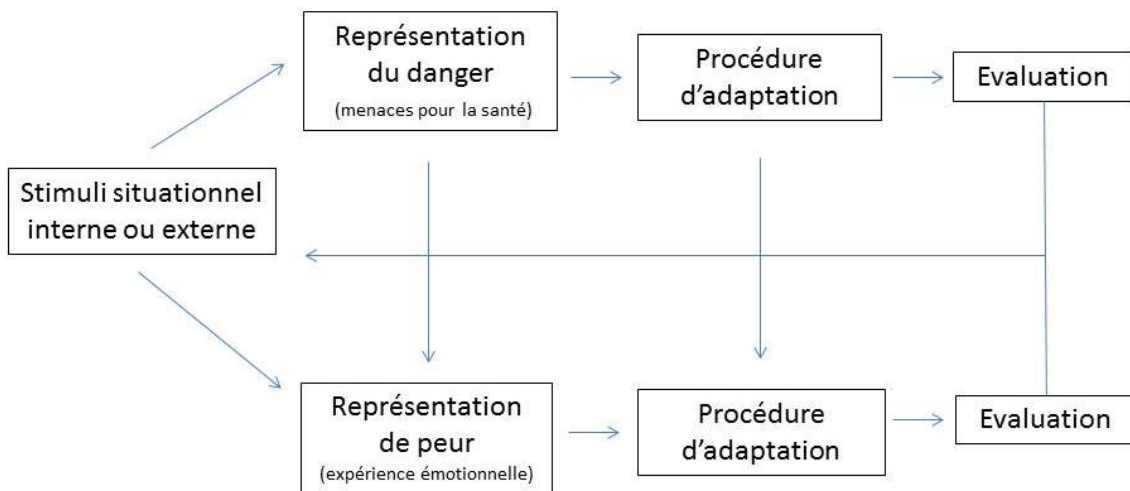


Figure 4 : Les 2 voies de traitement des informations sur les menaces pour la santé selon Leventhal (28).

L'approche des processus de l'action en santé est décrite dans la figure 5. Elle suggère que l'adoption, l'initiation et le maintien de comportements en santé correspondent à un processus qui contient une phase motivationnelle aboutissant à l'intention, puis une phase volitionnelle, où se passent la planification, l'action et le maintien du comportement. L'auto-efficacité et les attentes sur les résultats positifs sont les facteurs prédictifs majoritaires de l'intention pendant la phase motivationnelle alors que la perception du risque seule est nécessaire à la contemplation sans être suffisante pour forger l'intention. L'intention formulée permet d'entrer en phase volitionnelle où elle doit être transformée en un ensemble d'instructions détaillées avec un plan d'exécution permettant de lancer l'action ou le comportement, puis de la maintenir, grâce à la volonté, aux compétences mobilisées et aux stratégies d'auto-régulation. On retrouve un facteur positif de l'auto-efficacité, des compétences et des expériences perçues. Le soutien social est retrouvé en facteur post-

intentionnel dans la phase volitionnelle. Ce dernier peut être positif ou négatif à l'adoption et au maintien des comportements favorables à la santé (29).

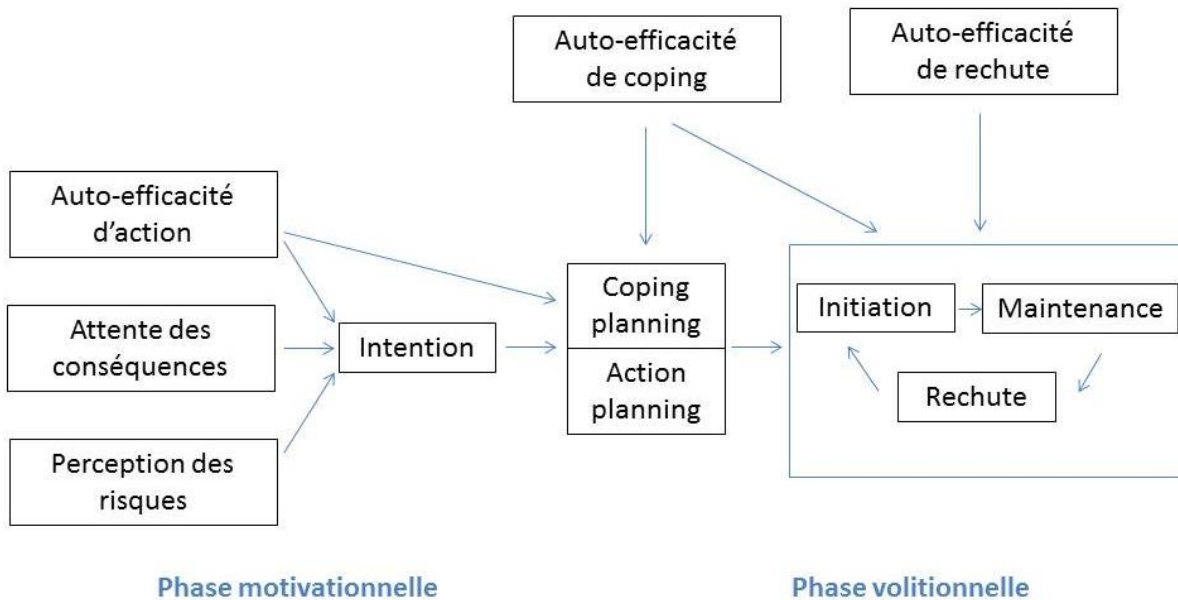


Figure 5 : modèle de l'approche des processus de l'action en santé d'après (29).

Le modèle des phases de l'action complète le précédent. Ce modèle a été conçu pour aider à répondre aux questions suivantes : Comment les gens choisissent-ils leurs objectifs ? Comment planifient-ils l'exécution de la recherche d'objectifs ? Comment mettent-ils en œuvre ces plans ? De plus, comment évaluent-ils leurs réalisations (30) ?

Selon ce modèle, on retrouve 4 phases au changement de comportement : la phase motivationnelle se compose d'une phase pré-décisionnelle qui permet le choix de l'objectif que l'on veut poursuivre et d'une phase pré-actionnelle qui consiste à la planification de stratégies concrètes pour atteindre cet objectif. La phase volitionnelle comprend la phase d'action avec la mise en œuvre du plan d'action et une phase post-actionnelle d'évaluation

des résultats obtenus (31). C'est dans ce cadre que se placent les stratégies d'intervention telles que l'implémentation d'intention, l'action planning et le coping planning.

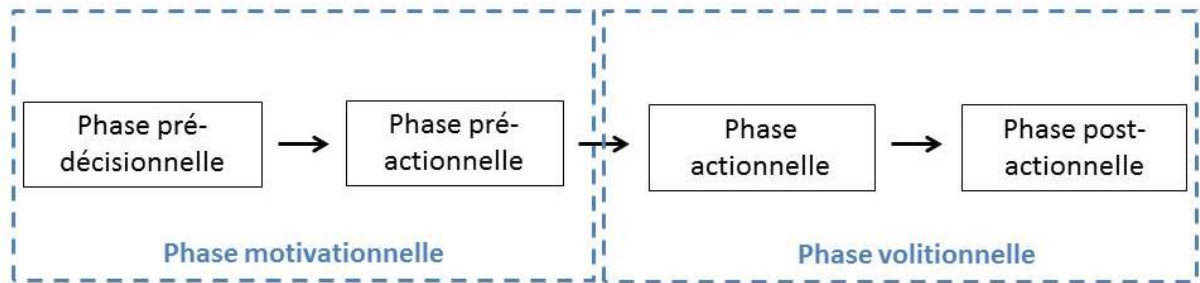


Figure 6 : modèle des phases de l'action d'après (30)

Le modèle information-motivation-comportement a été développé par Fisher et al. pour expliquer les comportements à risque des patients séropositifs. Le modèle soutient que la réduction du risque de SIDA (Syndrome de l'ImmunoDéficience Acquisée) est fonction de l'information des personnes sur la transmission et la prévention du SIDA, de leur motivation à réduire le risque et de leurs compétences comportementales pour accomplir les actes spécifiques impliqués dans la réduction des risques (32). Le modèle a également été extrapolé à un autre comportement de santé pour comprendre, prévoir et promouvoir l'adhésion médicamenteuse des patients aux trithérapies : plus les personnes séropositives sont informées, motivées pour agir et possèdent les compétences comportementales requises pour agir efficacement, plus elles seront à même d'adhérer aux schémas de prise d'antirétroviraux au fil du temps et de récolter les bénéfices de ce traitement (33). Ce modèle a été largement adopté pour le développement d'interventions pour identifier les barrières et améliorer l'adhésion médicamenteuse (34–36) car il fournit non seulement une explication relativement simple de comportements complexes en matière de santé, mais

identifie également les éléments (notamment les informations, la motivation et les compétences comportementales) nécessaires à une autogestion ou une adhésion réussie chez les patients atteints de maladies chroniques (37).

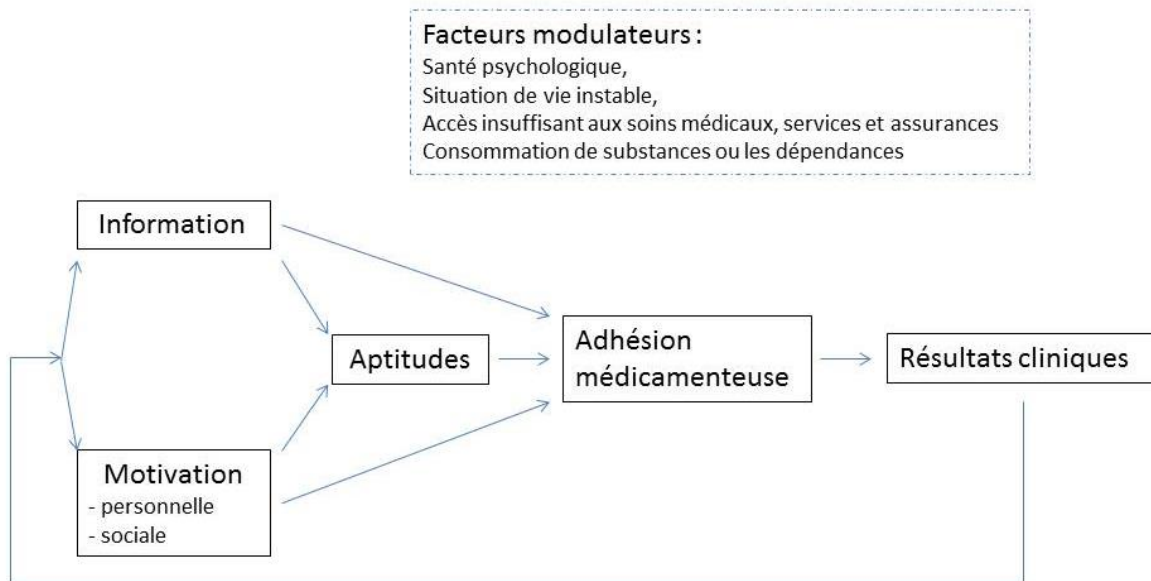


Figure 7 : modèle information-motivation-comportement de Fisher d’après (33).

L’ensemble de ces théories est un aperçu des constructions et cadres dans lesquels les comportements de santé se construisent et s’autorégulent. Ils sont une base indispensable à prendre en compte pour la construction et le développement d’interventions d’accompagnement du patient à prendre soin de lui au quotidien(15,22,37–40).

Ces différents modèles rappellent aux béotiens – dont bon nombre de professionnels de santé - la complexité de la question de l’accompagnement des comportements de patients chroniques. Ils mettent en évidence la multitude des interactions en jeu pour mener un patient à changer ses comportements et acutisent le challenge à relever pour les soignants engagés dans l’accompagnement des patients au quotidien.

Les comportements de santé à suivre sont déjà nombreux pour prendre soin de soi ainsi que de rester en « bonne santé » avec le défi quotidien de manger équilibré et faire de l'exercice physique régulièrement. Pour les patients atteints de maladie chronique s'ajoute à cela la réalisation de suivi, des consultations, des soins, des bilans biologiques, radiologiques, cliniques et la prise de médicaments tous les jours. Certainement influencés par notre casquette de pharmacien, nous nous intéressons ici plus particulièrement à la prise du médicament comme prescrit ou « adhésion médicamenteuse ».

III. Adhésion médicamenteuse

Le défaut d'adhésion médicamenteuse est considéré comme une épidémie silencieuse mondiale depuis plusieurs décennies (41). Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), environ 50% des patients atteints de maladies chroniques ont une adhésion médicamenteuse non adéquate (42). Dans leur revue, DiMatteo et coll. estiment la non-adhésion à 25% (43). On estime que 16% des patients ne commencent jamais le traitement qui leur a été prescrit (44) et l'arrêt se produit pendant la première année du traitement pour un patient sur deux (45). Les patients qui continuent à prendre leur traitement, ne le prennent pas systématiquement comme prescrit (36) et la moitié des médicaments délivrés sur ordonnance chaque année ne sont pas pris comme prescrits (46). Avec diverses conséquences telles que l'altération de la qualité de vie, la perte d'efficacité du traitement, l'aggravation de la maladie, l'apparition de complications ou la mortalité (46–49). Le défaut d'adhésion thérapeutique constitue un problème économique et de santé publique majeur, pour les systèmes de santé (50,51).

1) Définition de l'adhésion médicamenteuse

La sémantique a nettement évolué ces dernières décennies, de la notion de compliance définie comme le comportement adopté par le patient vis-à-vis de son traitement médicamenteux, effectué en accord avec les recommandations du médecin (52). Elle provient du verbe « to comply » en anglais, sous-tendant d'observance thérapeutique, synthétisée sous la forme d'un rapport entre « ce que le patient fait » et « ce que le médecin dit » (53), jusqu'à l'adhésion ou le rapport entre « ce que le patient fait de manière acceptée » et « ce que le médecin dit en essayant de convaincre » (23). Ethymologiquement, la compliance entraîne une idée de soumission à la demande du médecin (54) tandis que l'observance se rapporte à l'exécution d'une règle religieuse avec, dans les deux cas, un sous-entendu d'inégalité voire d'infériorité du patient face au médecin. L'adhésion correspond à l'acte d'adhérer c'est-à-dire de partager une idée, une opinion, pour les faire siennes.

On distingue différents types de définitions selon l'objectif ciblé qui peut être un résultat ou un moyen d'y arriver. Ainsi, la définition opérationnelle de l'observance thérapeutique précise qu'elle « désigne les capacités d'une personne à prendre un traitement selon une prescription donnée. Ces capacités sont influencés positivement ou négativement par des cofacteurs cognitifs, émotionnels, comportementaux et sociaux qui interagissent entre eux. »(55).

L'adhésion médicamenteuse est définie 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 persister, dans la mise en pratique d'un comportement prescrit ». L'adhésion thérapeutique

ne se limite pas aux comportements d'adhésion aux médicaments, mais intègre également les comportements liés à l'hygiène de vie, comme l'alimentation ou l'activité physique. Cette définition fait référence au « degré d'acceptation du patient vis-à-vis de sa thérapeutique » (23). A la différence de l'observance et de la compliance, l'adhésion médicamenteuse implique une idée de motivation, d'implication personnelle dans sa prise en charge « pour assumer et vivre avec les traitements dans le milieu affectif, amical et professionnel » (54).

Enfin, la concordance ou alliance thérapeutique se définit par l'établissement d'un accord entre le patient et le professionnel de santé, sur des décisions thérapeutiques qui concernent le patient. Les deux partenaires construisent donc progressivement une relation thérapeutique, une alliance sur la ou les façon(s) d'intégrer la maladie et les traitements à la vie du patient, de s'adapter pour « vivre avec » (56,57).

L'adhésion thérapeutique envisagée sous l'angle d'une alliance thérapeutique peut se synthétiser sous la forme d'un rapport entre « *ce que le patient fait* » et « *ce que le patient et le médecin ont décidé après négociation sans imposition* » (23).

Le patient est responsabilisé, au fil de l'évolution des définitions, pour prendre une place plus importante dans sa prise en charge en parallèle de son autonomisation. Il devient actif voire proactif face à son traitement et on lui concède son expertise non pas de la maladie mais de « sa maladie », qu'il vit au quotidien.

On note cependant que l'ensemble de ces réflexions sémantiques mélange la définition du comportement et la gestion de ce dernier, intégrant ce que les professionnels de santé doivent faire pour accompagner le patient à prendre ses traitements au quotidien. Cette absence d'utilisation d'une définition opérationnelle et normalisée est responsable d'une

littérature volumineuse, renvoyant à des concepts différents, avec des descriptions incomplètes, des mesures peu précises et peu détaillées, rendant au final l'analyse des données relatives difficile voire impossible (58,59).

Devant l'absence d'uniformité de la terminologie dans la littérature des 40 dernières années, Vrijens et al. ont proposé en 2012 une nouvelle taxonomie - en langue anglaise - pour permettre une harmonisation des termes et définitions (60).

L'adhésion médicamenteuse, qui décrit le comportement de prise de médicaments, est définie selon trois paramètres opérationnels et quantifiables : A. l'initiation, B. l'implémentation et C. La persistance (60). Alors que l'initiation et l'arrêt sont considérés comme des actions discontinues ou binaires, la persistance et l'implémentation sont deux comportements continus. La persistance de la médication est définie comme "le temps qui s'écoule entre le début et l'arrêt d'un traitement, mesuré en unités de temps" (61). L'implémentation compare chez les patients persistants l'historique des doses prises entre 2 points pré-définis.

L'adhésion médicamenteuse, qui couvre à la fois la régularité et la continuité de la prise de médicaments, ne peut être décrite de manière exhaustive qu'en saisissant simultanément, dans la chronologie de la prise en charge, l'implémentation et la persistance (58).

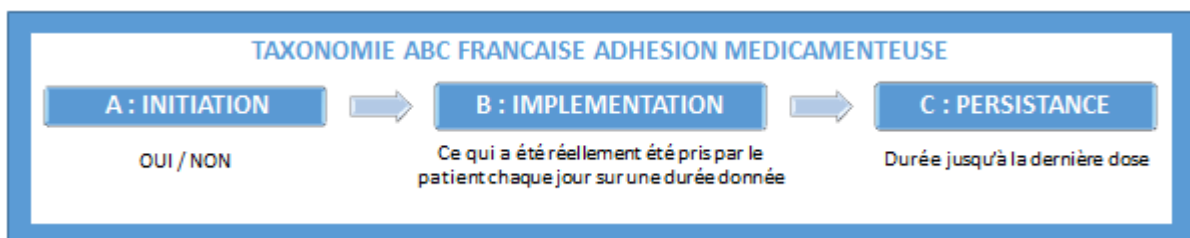


Figure 8 : Taxonomie de l'adhésion médicamenteuse traduite en français d'après (60,62,63)

Nous présentons un premier travail de traduction de ce modèle en langue Française.

PUBLICATION : M Haag*, [A Lehmann*](#), K E Hersberger, M-P Schneider, A Gauchet, B Vrijens, I Arnet, B Allenet. The ABC taxonomy for medication adherence translated into French and German Br J Clin Pharmacol 2020 ; 86 (4):734-744 *joint first author

En 2012, une nouvelle taxonomie de l'adhésion médicamenteuse a été décrite en anglais selon trois paramètres opérationnels et quantifiables : (A) l'initiation, (B) la mise en œuvre et (C) la persistance.

Quelques années après la publication et la diffusion massive de ce modèle ABC, force est de constater, dans la littérature, que les propositions ont peu diffusé, a fortiori dans d'autres langues, faisant perdurer confusion et imprécisions dans la littérature.

Objectif : Réaliser la traduction de la taxonomie ABC de l'adhésion médicamenteuse (7 termes et leurs définitions), sans remettre en question les définitions, en utilisant la méthode Delphi, dans le but de promouvoir une taxonomie standardisée de l'adhésion médicamenteuse auprès des chercheurs et cliniciens francophones et germanophones

Méthode : Une enquête Delphi a été réalisée. Pour générer le premier tour, nous avons identifié des synonymes français et allemands pour les 7 termes fondant la taxonomie ABC, grâce à une recherche documentaire préalable dans PubMed. Puis des experts ont été sollicités : les membres francophones et germanophones de l'ESPACOMP, la Société internationale de l'adhésion médicamenteuse ; par procédé « boule de neige », des experts suggérés par les membres d'ESPACOMP, enfin, les premiers auteurs de publications de langue française ou allemande concernant l'adhésion médicamenteuse. Les formulaires Google ont été utilisés pour créer des questionnaires en ligne. Plusieurs tours Delphi ont été effectués jusqu'à ce qu'un consensus soit atteint. Le consensus a été défini en fonction du

taux d'acceptation comme suit : consensus modéré (50-75%), consensus (>75-95%), et consensus fort (>95%).

Résultats : La revue de la littérature a permis de trouver 4-6 termes français et 4-7 termes allemand articles par terme anglais. Les cycles Delphi ont été lancés entre novembre 2016 et avril 2018. Trois cycles ont suffi pour parvenir à un consensus sur tous les termes et définitions proposés aux 26 intervenants francophones et aux 25 intervenants germanophones. Les termes retenus pour la traduction de « medication adherence » sont l'adhésion médicamenteuse (82%) en français et Medikamentenadhärenz (88%) en allemand.

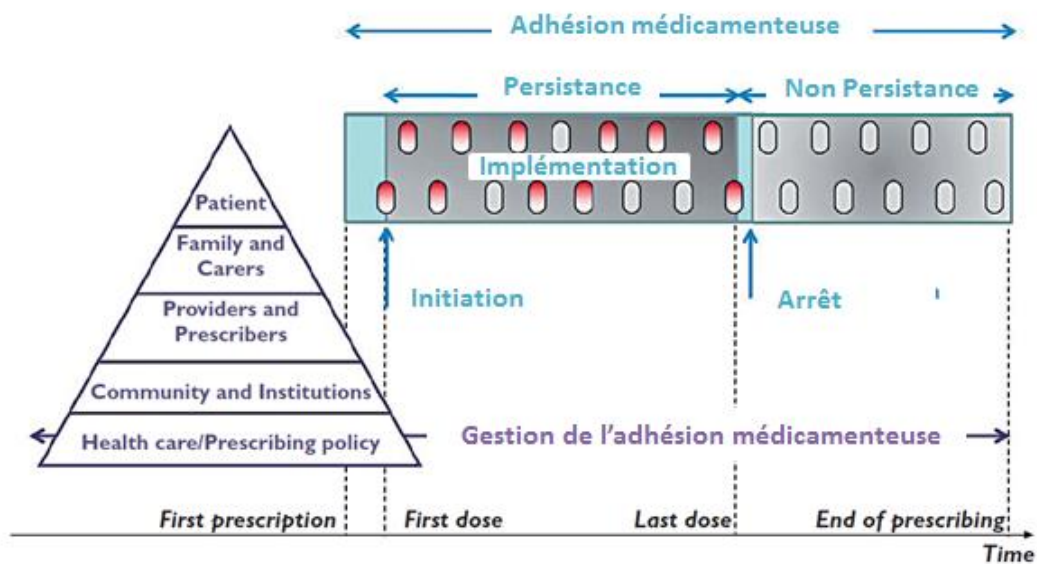


Figure 9 : Taxonomie ABC selon Vrijens et al. (60) complétée avec la traduction française

The ABC taxonomy for medication adherence translated into French and German

Melanie Haag¹  | Audrey Lehmann^{2,3}  | Kurt E. Hersberger¹  |
Marie-Paule Schneider⁴  | Aurélie Gauchet^{2,5}  | Bernard Vrijens⁶  |
Isabelle Arnet¹  | Benoît Allenet^{2,3} 

¹Pharmaceutical Care Research Group, University of Basel, Basel, Switzerland

²TIMC-IMAG UMR 5525/ThEMAS, University of Grenoble Alpes, France

³Pharmacy Department, Grenoble Teaching Hospital, Grenoble, France

⁴Chair of Medication Adherence and Interprofessionality, School of Pharmaceutical Sciences, University of Geneva, University of Lausanne, Geneva, Switzerland

⁵Interuniversity Laboratory of Psychology (LIP/PC2S) /Clinical Team, University of Grenoble Alpes, Grenoble, France

⁶AARDEX Group, Liège, Belgium

Correspondence

Melanie Haag, Pharmaceutical Care Research Group, University of Basel, Klingelbergstrasse 50, 4056. Basel, Switzerland.
Email: melanie.haag@unibas.ch

Funding information

the University of Grenoble Alpes; the University of Basel

Aims: We translated the ABC adherence taxonomy (i.e. 7 terms and their corresponding definitions) published by Vrijens *et al.* (2012) into French and German without changing the original meaning with the aim to promote a standardised taxonomy for medication adherence to French- and German-speaking researchers and clinicians.

Methods: A Delphi survey was performed. To generate round 1, we identified French and German synonyms for the 7 adherence terms through a literature search in PubMed. Investigators translated the original English definitions into French and German. Panellists were members of ESPACOMP—the International Society for Patient Medication Adherence; experts suggested by ESPACOMP members and first authors of medication adherence publications in French and German. Google forms were used to create online questionnaires. Delphi rounds were performed until consensus was reached. The consensus was defined according to the acceptance rate as moderate consensus (50–75%), consensus (>75–95%), and strong consensus (>95%).

Results: The literature search resulted in 4–6 (French) and 4–7 (German) items per English term. Delphi rounds were launched between November 2016 and April 2018. Three rounds sufficed to reach consensus on all terms and definitions from 26 French-speaking and 25 German-speaking panellists. Preferred terms for medication adherence are *adhésion médicamenteuse* (82%) in French and *Medikamentenadhärenz* (88%) in German.

Conclusion: The use of a common terminology for medication adherence with translations in French and German will contribute to standardise the vocabulary, to harmonise research projects and ultimately ease comparison of study results among researchers and clinicians.

KEYWORDS

ABC taxonomy, Delphi method, French translation, German translation, medication adherence

M. Haag and A. Lehmann should be considered joint first author

PI statement: The authors confirm that the Principal Investigator for this paper is B. Allenet.

1 | INTRODUCTION

Since the introduction of the term *compliance* in the field of medicines in 1976¹ to describe the patient's behaviour of following a medical recommendation, its definition was subject to interpretations several times during the subsequent years. In the 1990s, the term was replaced by *adherence*, which emphasises patients playing a more active role and the need for agreement between patients and healthcare providers.² With growing research, different terms and definitions emerged in the literature such as adherence,³ concordance² and treatment fidelity⁴ leading to confusion and misunderstandings, and impeding the comparison between study results. In 2012, a European initiative (ABC, Ascertaining Barriers for Compliance) proposed a new taxonomy to provide a common language for researchers and clinicians in the field of medication adherence.⁵ With a harmonised English terminology, the authors promoted a consistent use of terminology and operationalised definitions in order to increase the quality of research in medication adherence. The ABC taxonomy proposes 7 terms and their definitions: (i) medication adherence, (ii) initiation, (iii) implementation, (iv) persistence, (v) discontinuation, (vi) management of adherence and (vii) adherence-related sciences. However, in languages other than English, different medication adherence terms and definitions are still commonly used in local medical literature as well as among clinicians and researchers, such as *observance*,⁶ *compliance*⁷ and *adhésion*⁸ in French (F) and *Einnahmetreue*,⁹ *Medikamentenadhärenz*¹⁰ and *Patientencompliance*¹¹ in German (G).

We selected French and German languages because they belong to the 10 most commonly spoken languages, with world-wide 270 million French speakers (in France [80 million], and in 29 nations with official French language such as Canada [7 million], Belgium [4 million], Switzerland [2 million], Luxemburg, Monaco and several African nations [115 million]), and 105 million German speakers [in Germany [80 million], Austria [8 million], Switzerland [4.6 million], Belgium [75 000], Luxemburg and Liechtenstein]. Consensus methods exist to gather opinions of experts and obtain their formal agreement. Several techniques have been developed.¹²⁻¹⁴ We adopted the Delphi method because it is a systematic procedure, which gathers the opinion of a group of experts in the most reliable manner.¹⁵ It is characterised by iterating rounds (i.e. to allow participants to change their opinion) and by presenting results of previous rounds to panellists.¹⁶ In addition, this method provides anonymity and confidentiality and allows independent thinking without the dominance of influential participants. Further, it can be performed remotely with online questionnaires and thus, incorporates participants who are geographically dispersed in a cost- and time-effective manner.¹⁷ Furthermore, it has been applied widely within the healthcare field^{18,19} as well as for the translation of instruments.²⁰ In this survey, we aimed to translate the ABC taxonomy into French and German without questioning the meaning of the original terms and definitions.

What is already known about this subject

- In 2012, a new taxonomy (ABC) described medication adherence as a process consisting of (A) initiation, (B) implementation and (C) persistence.
- The ABC taxonomy has yet not been translated into other languages than English.
- In other languages, different terms and definitions exist leading to confusion and misunderstanding.

What this study adds

- This study offers a standardised medication adherence terminology to French- and German-speaking researchers and clinicians.
- The use of a unique terminology in medication adherence research will facilitate harmonisation in research and practice.
- This harmonised terminology across 3 languages will contribute to increase the comparability of future research in medication

2 | METHODS

A Delphi survey was performed with the 7 adherence terms and their definitions according to Vrijens *et al.*⁵ Consensus on the translated items was defined according to the acceptance rate as moderate consensus (50–75%), consensus (>75–95%), and strong consensus (>95%). An acceptance rate of <50% indicates disagreement.²¹ We used Google forms to create online questionnaires, which were tested for clarification and comprehensibility with 6–9 researchers before sending to the panellists. Dissemination was performed through emails containing the active link to the survey. One or 2 reminders were sent after 2 weeks at the earliest.

The panellists were recruited from ESPACOMP, the International Society for Patient Medication Adherence (www.ESPACOMP.eu; approximately 3000 members)—an international society dedicated to research and education in adherence. All members were invited by email to participate if they were French or German speaking. Snowball sampling was used whereby experts were asked to send the survey to other experts in medication adherence or to mention further experts to the investigators (A.L., M.H.). In addition, first authors of publications on medication adherence were identified through a nonsystematic literature search conducted in PubMed with the MeSH term *medication adherence*, restricted to French or German languages, and published within the last 5 years.

The same search without year restriction served to identify French and German medication adherence terms. All

synonyms for the 7 English terms were retrieved in order to create a first item list. No translations of the 7 definitions were found. Therefore, 2 German-speaking (Swiss) and 6 French-speaking (4 French, 1 Belgian and 1 Swiss) investigators performed a forward translation of definitions according to best practice from English into French and German, respectively, to generate round 1.²⁰

In round 1, panellists were asked to select 1 favourite item (single choice) or to propose new terms and definitions in a free text field. After round 1, the investigators (A.L., M.H.) ranked the selected and newly proposed terms by descending order of acceptance rate. Definitions were collated and similar wordings were reduced to a single encompassing statement, with the original words enclosed as variants. In the subsequent rounds, panellists were asked to select 1 preferred item (single choice). Acceptance rates of the previous round were indicated after each item and visible for panellists. Items with <10% acceptance rate were discarded from the next round. Terms with >95% acceptance rate were not integrated into the next round. Definitions highest rated out of 2 items, where 1 item reaches <10% acceptance rate, were not integrated into the next round. Subsequent rounds were sent to those panellists who completed the prior 1. We aimed at reaching at least moderate consensus among panellists on each item (i.e. term and corresponding definition). Because nuances in written languages exist in French between France, Canada, Switzerland and Belgium, and in German between Switzerland, Germany and Austria, we asked linguists to comment on the final French and German terms and definitions.

This study was exempt from the review of the ethics committee.

3 | RESULTS

Two literature searches were performed in August 2016 (F) and February 2017 (G) and resulted in 4–6 French and 4–7 German synonyms per English term.

Three consecutive Delphi rounds sufficed to achieve at least moderate consensus on all terms and definitions from 26 French-speaking and 25 German-speaking panellists (Figure 1). The French and German versions of round 1 were disseminated on 18 November 2016 and 14 April 2017 to 3059 and 3084 ESPACOMP members, respectively (i.e. to all ESPACOMP members as their native language was unknown) and 17 French-speaking and 19 German-speaking first authors. Round 2 was initiated on 31 October 2017 (F) and 26 July 2017 (G) and sent to 62 (F) and 40 (G) panellists. Round 3 was launched on 17 April 2018 (F) and 26 October 2017 (G) to 26 (F) and 31 (G) panellists. Response rates of 42% (F) and 78% (G) in round 2, and 100% (F) and 81% (G) in round 3 were reached.

In round 1, 6 (F) and 7 (G) different nationalities were represented among the panellists, with a majority of French (55%) and German (58%) panellists. In the last round, the number of participating nationalities decreased to 4 (F) and 3 (G) (Figures 2 and 3). All respondents were involved in medication adherence research and covered the professions of pharmacists (F: 42%, G: 45%), economists/health

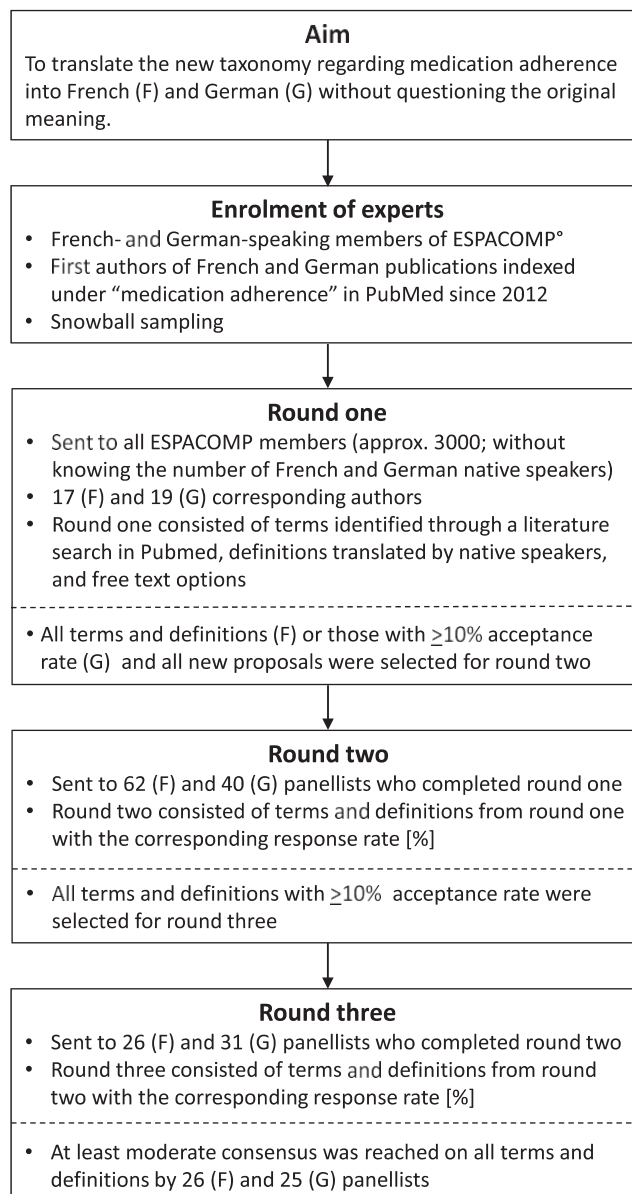


FIGURE 1 The Delphi process; [®]International Society for Patient Medication Adherence

management (F: 24%, G: 8%), physicians (F: 16%, G: 20%), psychologists (F: 15%, G: 5%), nurses (F: 3%, G: 18%) and biologists (F: 0%, G: 5%) in round 1.

3.1 | French and German adherence terms

The French-speaking panellists reached a strong consensus on the terms: *initiation* (100%) and *persistance* (100%) after round 2 and on *disciplines liées à l'adhésion médicamenteuse* (96%) after round 3. The German-speaking panellists reached a strong consensus on the terms *Persistenz* (96%) and *Management der Adhärenz* (96%) after round 3. Consensus was reached on 3 French terms: *adhésion*

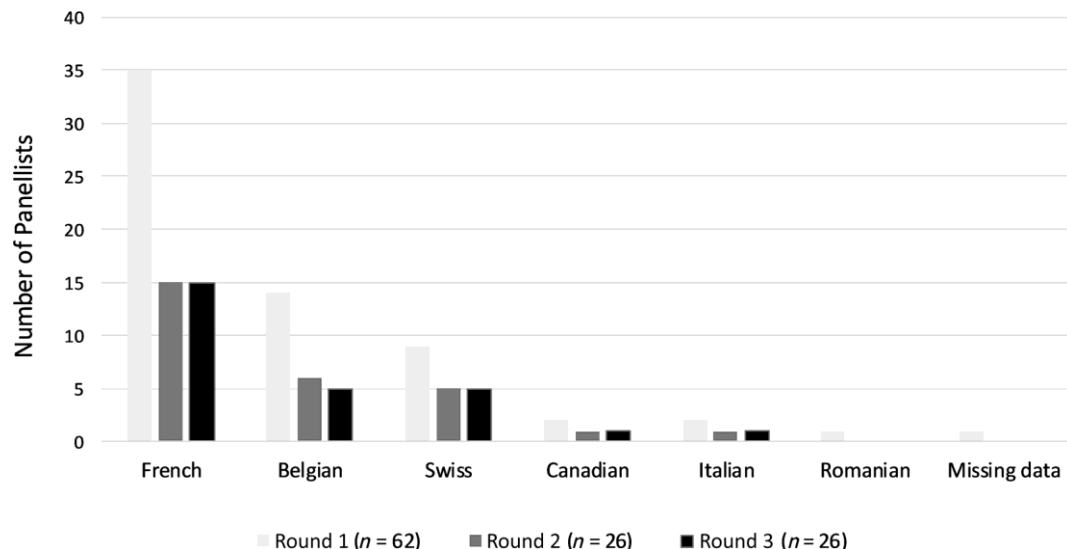


FIGURE 2 Nationalities of the French-speaking panellists in rounds 1, 2 and 3 including double citizens

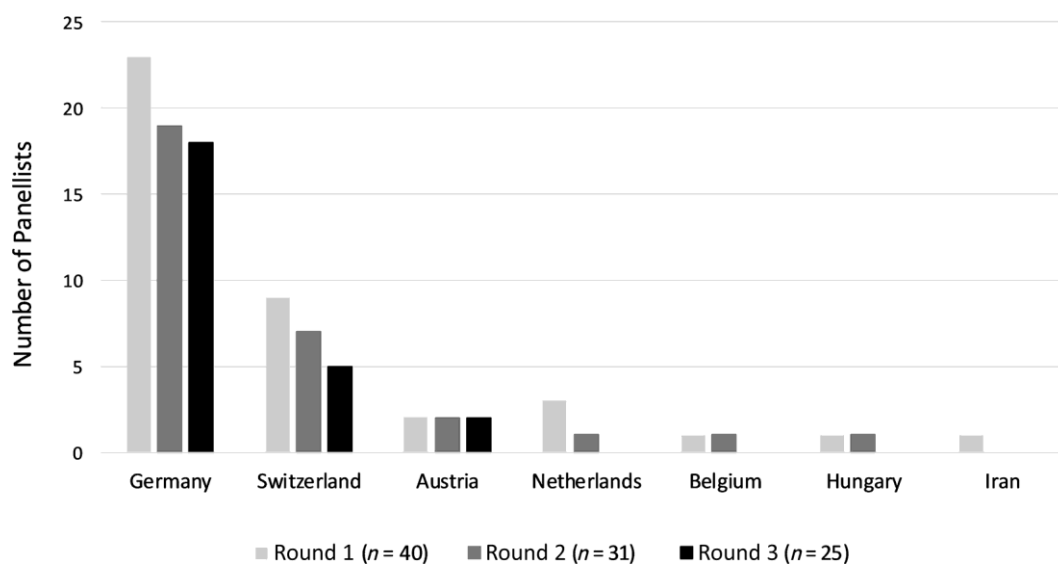


FIGURE 3 Nationalities of the German-speaking panellists in rounds 1, 2 and 3. No double citizens included

médicamenteuse (82%), *arrêt* (89%) and *implementation* (77%). Consensus was also reached on 3 German terms: *Medikamentenadhärenz* (88%), *Therapiebeginn* (92%), and *Umsetzung* (84%). Panellists achieved a moderate consensus on 1 French term *gestion de l'adhésion médicamenteuse* (58%) and 2 German terms *Therapieabbruch* (56%) and *Adhärenzbezogene Wissenschaften* (64%; Figure 4 and 5). All preferred French and German terms remained favourites from round 1-3, except 1 French term for which 2 terms got equivalent rating after round 1 (*arrêt* and *interruption*). The German term *Therapieabbruch* was bypassed by the term *Abbruch* in round 3 (56 vs 44%; Figure 5).

3.2 | French and German adherence definitions

Proposed definitions reached acceptance rates of 65–89% (F) and 59–85% (G) in round 1 and continued to be favourites in subsequent rounds despite new proposals. After round 2, the French-speaking panellists reached consensus on the definition of *initiation* (89%), *persistence* (81%) and *management of adherence* (77%). After round 3, consensus was obtained on 1 F and 4 G definitions and a moderate consensus was reached on 3 F and G definitions. (Figure 6, Figure 7).

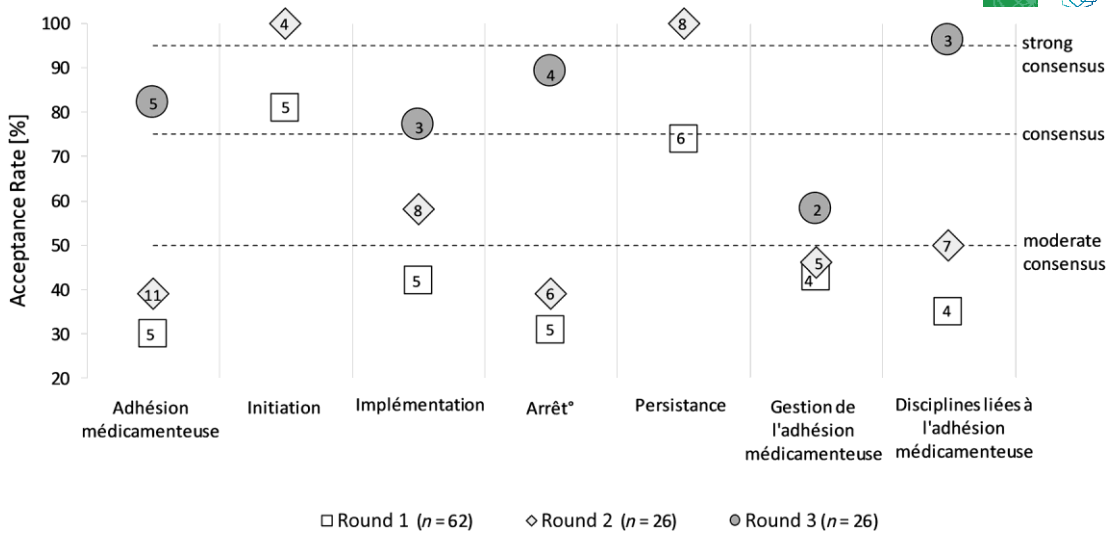


FIGURE 4 Preferred French terms per Delphi round with the number of proposed items in the icon. ° The terms *arrêt* and *interruption* were equally represented after round 1. Terms with 95% or more acceptance rate were not integrated into the subsequent round

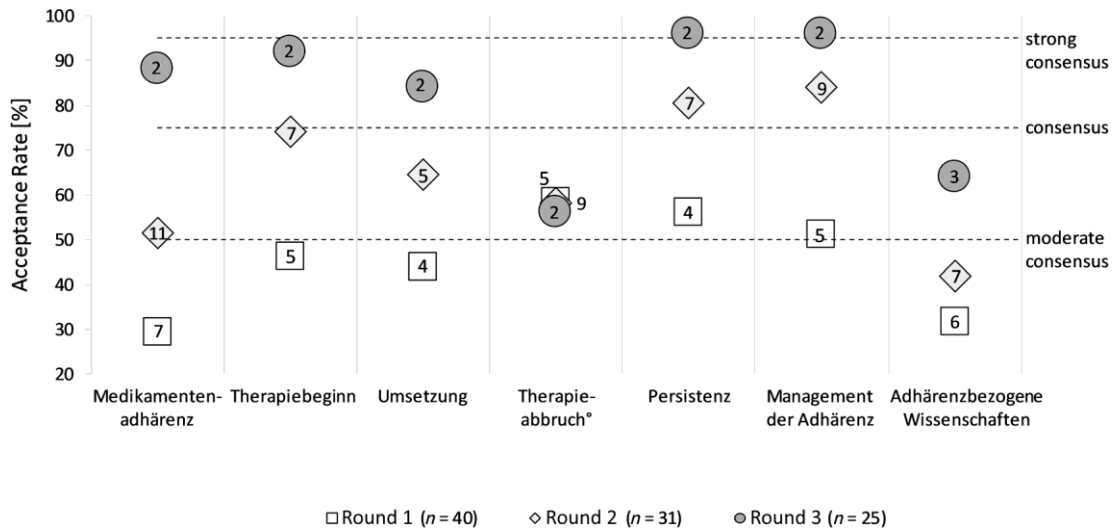


FIGURE 5 Preferred German terms per Delphi round with the number of proposed items in the icon. ° The term *Abbruch* was the preferred term after round 1 and 2. Terms with 95% or more acceptance rate were not integrated into the subsequent round

3.3 | Linguistic adaptation

The Laboratory of Linguistics and Didactics of Foreign and native Languages (LIDILEM) from the University Grenoble Alpes commented on the French terms and definitions and identified *implémentation* as Anglicism. Moreover, in French, the word is specific for computer sciences and seemed not suitable for adherence to medication. No other linguistic adaptation was suggested regarding the French taxonomy (Table 1).

German (S.B.) and Austrian (E.F.W.) linguists suggested changes in the German writing style for 1 word in a definition due to the use of *beta* 5 (ß) in Germany and Austria, and the *double ss* in Switzerland. Besides, the term *Gesundheitsfachperson* occurring in 1 definition is unknown in Germany and Austria and therefore replaced by the term

Heilberufler (Table 2). Thus, we obtained variations in the writing of 2 German terms and ended up with an Austrian/German and Swiss version for 2 definitions.

4 | DISCUSSION

With the performed online Delphi survey, a French and German version of the ABC taxonomy of medication adherence is available for the first time. Researchers communicate not only to other scientists in the field, but also to researchers from other fields, and to the public and policy makers. When communicating with nonexperts, a general recommendation is to avoid professional jargon. However, in the field of medication adherence, every person taking medication and every

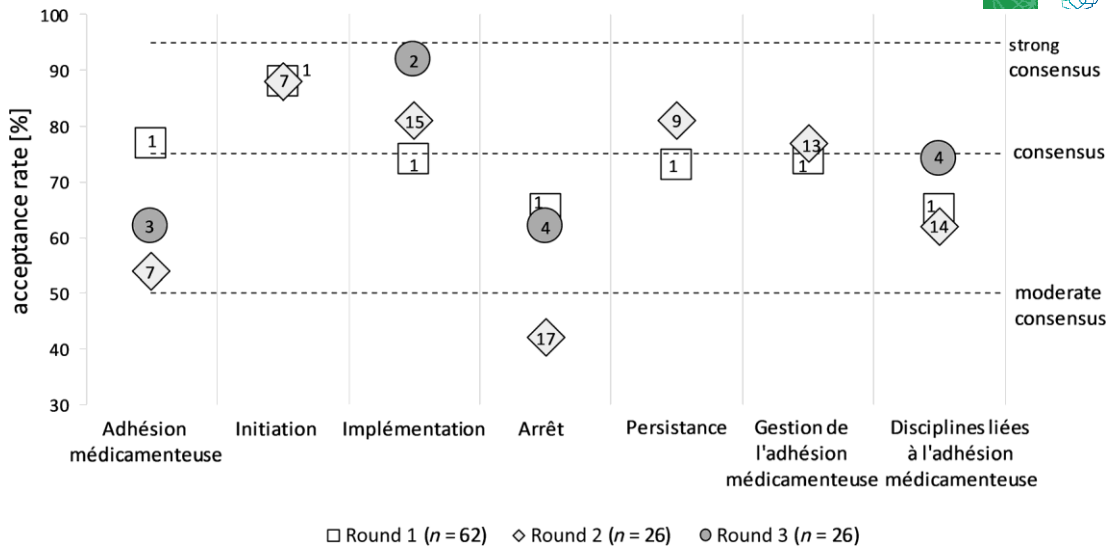


FIGURE 6 Preferred French definitions per Delphi round with the number of proposed items in the icon. Definitions were translated by native speakers and are listed in Table 1. Definitions with 95% or more acceptance rate were not integrated into the subsequent round

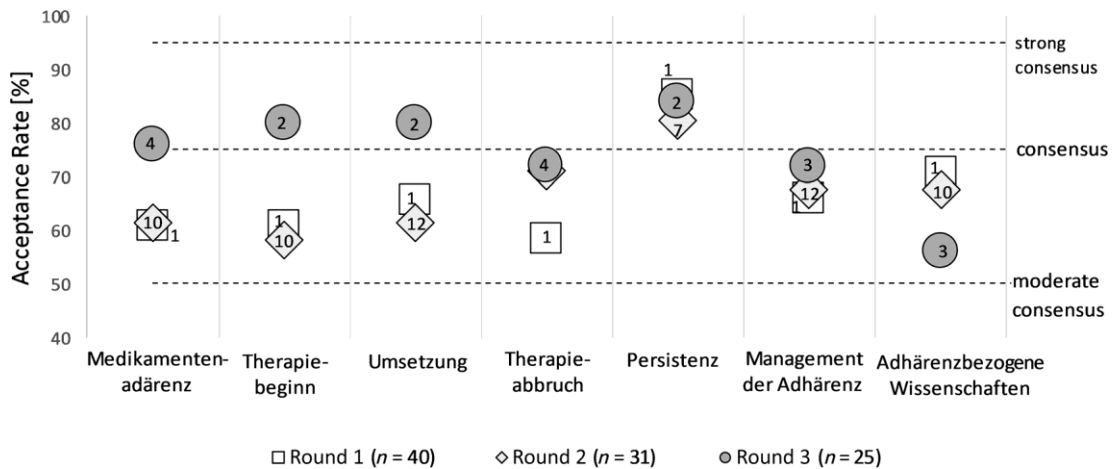


FIGURE 7 Preferred German definitions per Delphi round with the number of proposed items in the icon. Definitions of round 1 were translated by native speakers and are listed in Table 2. Definitions with 95% or more acceptance rate were not integrated into the subsequent round

professional working around patients is a lay expert and uses personal wording to describe their personal history and practice. Most researchers and practitioners outside English-speaking countries adopted the term *compliance* and they keep using it in French and German. However, using the term *compliance* in French is doomed to confusion as specialists in pharmacology and medicine employ the word in the context of the lung's ability to stretch and expand (*compliance thoraco-pulmonaire*). Consequently, after 40 years of adherence research, the need for a clear terminology for clinical research and medical practice arose, comprising a new taxonomy with a set of terms and definitions.²² Thus, the translation of the 2012 ABC taxonomy in several languages, without questioning the meaning of the initial terms and definitions, is of major importance to create a common path for clinical research and medical practice, and to harmonise future publications.

We sought our expert panel predominantly among ESPACOMP members. Since 1996, this society has evolved to the international reference for researchers and healthcare providers in the science of medication adherence²³ and counts over 3000 members from 38 nations since 2006.²⁴ Thus, our panellists had substantial knowledge of the topic investigated, which is the most critical factor in the Delphi process. Furthermore, 9-tenths of the experts answering the Delphi round 1 were from French-speaking countries (90%; France, Belgium, Switzerland, Canada) and German-speaking countries (89%; Germany, Switzerland, Austria, Belgium) and covered several healthcare professions. Thus, our purposive sample of panellists was appropriate, ensured interdisciplinary, and our results represent scientific expertise in French and German native languages. Although no clear guidelines exist concerning the panel size and the number of iterative rounds in a Delphi process,²⁵ an optimal

TABLE 1 French translation of the ABC taxonomy and corresponding definitions including the acceptance rate (%) at the corresponding Delphi-round (2nd, 3rd) including linguistic validation

English taxonomy	English definition	French taxonomy	French definition
Adherence to medication	The process by which patients take their medications as prescribed.	Adhésion médicamenteuse (82%, 3 rd)	Le processus selon lequel les patients prennent les traitements comme prescrits. (62%, 3 rd)
Initiation	The process starts with initiation of the treatment, when the patient takes the first dose of a prescribed medication.	Initiation (100%, 2 nd)	Le processus commence avec l'initiation qui correspond au moment où le patient prend la 1 ^{ère} dose du médicament prescrit. (89%, 2 nd)
Implementation	The process continues with the implementation of the dosing regimen, defined as the extent to which a patient's actual dosing corresponds to the prescribed dosing regimen, from initiation until the last dose is taken.	Implémentation (77%, 3 rd)	Le processus continue avec l'implémentation qui correspond à la mesure dans laquelle le traitement réellement pris par le patient correspond à la posologie prescrite de l'initiation jusqu'à ce que la dernière dose soit prise par le patient. (92%, 3 rd)
Discontinuation	Discontinuation marks the end of therapy, when the next dose to be taken is omitted and no more doses are taken thereafter.	Arrêt (89%, 3 rd)	L'arrêt marque la fin du traitement, quand la dose à prendre n'est pas prise et qu'aucune autre dose du médicament n'est prise après. (62%, 3 rd)
Persistence	Persistence is the length of time between initiation and the last dose, which immediately precedes discontinuation.	Persistance (100%, 2 nd)	La persistance est la durée entre l'initiation et la dernière dose qui précède immédiatement l'arrêt du médicament. (81%, 2 nd)
Management of adherence	It is the process of monitoring and supporting patients' adherence to medications by health care systems, providers, patient, and their social networks. The objective of management of adherence is to achieve the best use by patients, of appropriately prescribed medicines, in order to maximize the potential for benefit and minimize the risk of harm.	Gestion de l'adhésion médicamenteuse (58%, 3 rd)	C'est le processus de suivi et de soutien de l'adhésion du patient aux médicaments par les soignants, le système de soin, les patients et les aidants. L'objectif est d'obtenir un meilleur usage des médicaments comme prescrits afin d'augmenter leurs bénéfices et de minimiser les risques liés à leur prise. (77%, 2 nd)
Adherence-related sciences	This element includes the disciplines that seek understanding of the causes or consequences of differences between the prescribed (i.e. intended) and actual exposures to medicines. The complexity of this field, as well as its richness, results from the fact that it operates across the boundaries between many disciplines, including but not limited to medicine, pharmacy, nursing, behavioural science, sociology, pharmacometrics, biostatistics and health economics.	Disciplines liées à l'adhésion médicamenteuse (96%, 3 rd)	Ce terme comprend les disciplines qui cherchent à comprendre les causes ou les conséquences des différences entre les doses prescrites (comme prévues) et doses réelles des médicaments. La complexité et la richesse de ce domaine résulte du fait qu'il est à l'interface de nombreuses disciplines que sont notamment mais pas seulement la médecine, la pharmacie, les soins infirmiers, la science du comportement, la sociologie, la pharmacométrie, la biostatistique et l'économie de la santé. (74%, 3 rd)

number of 6–11 experts and of at least 2 rounds (and reasons for conducting more rounds) seem adequate to generate enough answers and reach consensus.²⁶ Thus, although we observed remarkable dropouts between round 1 and 2 (from 62 to 26 French experts [–52%]; from 40 to 31 German experts [–23%]), the sizes of the panels

remained adequate for all rounds (round 3: 26 French and 25 German experts). A reason for dropouts is that a Delphi survey may be time consuming due to its iterative nature, and the panellists may lose interest in the research study over time.¹⁷ Whatever is the case, we presume much more that the language was a determinant factor.

TABLE 2 German translation of the ABC taxonomy and corresponding definitions including the acceptance rate (%) after the corresponding Delphi round (2nd, 3rd) including linguistic validation in German (G), Austrian (A) and Swiss (CH)

English taxonomy	English definition	German taxonomy	German definition
Adherence to medication	The process by which patients take their medications as prescribed.	Medikamentenadhärenz (88%, 3 rd)	Der Prozess, bei dem Patienten ihre Medikamente wie verordnet anwenden. (76%, 3 rd)
Initiation	The process starts with initiation of the treatment, when the patient takes the first dose of a prescribed medication.	Therapiebeginn (92%, 3 rd)	Der Prozess beginnt mit dem Therapiebeginn, wenn der Patient die erste Dosis seiner verordneten Medikation anwendet. (80%, 3 rd)
Implementation	The process continues with the implementation of the dosing regimen, defined as the extent to which a patient's actual dosing corresponds to the prescribed dosing regimen, from initiation until the last dose is taken.	Umsetzung (84%, 3 rd)	Der Prozess geht weiter mit der Umsetzung des Therapieschemas, definiert als das Ausmaß ^a , in dem die tatsächliche Medikamentenanwendung durch den Patienten dem verordneten Therapieschema entspricht, von der ersten bis zur letzten Anwendung. (80%, 3 rd)
Discontinuation	Discontinuation marks the end of therapy, when the next dose to be taken is omitted and no more doses are taken thereafter.	Therapieabbruch (56%, 3 rd)	Bezeichnet das Ende der Therapie, bei dem die nächste anzuwendende Dosis ausgelassen wird und keine weiteren Dosen mehr angewendet werden. (72%, 3 rd)
Persistence	Persistence is the length of time between initiation and the last dose, which immediately precedes discontinuation.	Persistenz (96%, 3 rd)	Ist die Zeitspanne zwischen dem Therapiebeginn und der letzten angewendeten Dosis, welche dem Therapieabbruch unmittelbar vorangeht. (84%, 3 rd)
Management of adherence	It is the process of monitoring and supporting patients' adherence to medications by health care systems, providers, patient, and their social networks. The objective of management of adherence is to achieve the best use by patients, of appropriately prescribed medicines, in order to maximize the potential for benefit and minimize the risk of harm.	Management der Adhärenz (96%, 3 rd)	Der Prozess, bei dem die Medikamentenadhärenz des Patienten durch das Gesundheitssystem, die Heilberufler ^b , den Patienten und sein soziales Netzwerk überwacht und unterstützt wird. Ziel ist es, die bestmögliche Anwendung der angemessen verordneten Medikamente zu erhalten, damit der Nutzen maximiert und die Risiken minimiert werden. (72%, 3 rd)
Adherence-related sciences	This element includes the disciplines that seek understanding of the causes or consequences of differences between the prescribed (i.e. intended) and actual exposures to medicines. The complexity of this field, as well as its richness, results from the fact that it operates across the boundaries between many disciplines, including but not limited to medicine, pharmacy, nursing, behavioural science, sociology, pharmacometrics, biostatistics and health economics.	Adhärenzbezogene Wissenschaften (64%, 3 rd)	Der Oberbegriff verschiedener Fachrichtungen, welche die Gründe oder Konsequenzen der Unterschiede zwischen verordneter (d. h. vorgesehener) und tatsächlicher Medikamentenanwendung verstehen wollen. Sowohl die Komplexität als auch die Vielfalt dieses Fachgebiets ergibt sich aus seinem grenz- und fachübergreifenden Charakter; inklusive, aber nicht limitiert auf die Medizin, Pharmazie, Pflegewissenschaften, Verhaltenswissenschaften, Soziologie, Pharmakometrie, Biostatistik und Gesundheitsökonomie. (56%, 3 rd)

^aAusmaß (G, A) /Ausmass (CH);

^bHeilberufler (G, A) /Gesundheitsfachpersonen (CH).

Experts who gave up after rounds 1 and 2 might well have spoken fluently French or German. However, they lacked some subtleties of the French and German languages, which were mandatory for re-evaluating previous answers, given that semantic variations in the proposed terms increased from round to round. The fact that the panellists' nationalities of the last round were mainly from nations with French and German as official languages corroborates our assumption.

Perfect agreement among experts is not required for consensus. However, no firm rules exist concerning the cut-off, except that it must be defined in advance²⁷ and set according to the needs of the performed task.²⁸ We defined consensus as a predefined percentage of agreement among panellists, which represents a common method to identify a central tendency.²⁷ Typically, a cut-off value is set between 51 and 100% agreement, with 70% being considered the standard.²⁹ We adopted a multistage cut-off with 3 levels of consensus from >50 to >95% agreement according to a recent evidence-based guideline.²¹

We performed 3 rounds, which corresponds to the maximal number of rounds beyond which the performance of the panel usually stagnates.¹⁶ Three rounds were considered necessary because round 1 was open-ended that is, new terms and definitions were generated by the panellists.¹⁶ Thus, panellists made a proper choice in round 2 and had the opportunity to reconsider and modify a response—a core element of the Delphi method—only in round 3. Simultaneously, we used an unconventional method to narrow the number of items after round 1 and 2 by excluding items with an acceptance rate of <10%. This allowed eliminating obvious typos (such as *Adhrärenz*) and obtaining a manageable size of items to choose from in the next round. Thus, our number of rounds is coherent and in accordance with other studies that conducted up to 3 Delphi rounds to obtain consensus on translated terms.^{30,31}

A significant challenge for panellists was to accept the predefined frame of translation. Some feedbacks mentioned that a translation was correct but did not fit the panellist's understanding of medication adherence or their personal convictions. Thus, a difficulty for panellists might have been not to question the meaning of the initial English terms and definitions. In the introductory text of every round, researchers reminded panellists of this scope. However, personal convictions might explain why 1 French and 2 German terms obtained only moderate consensus after round 3.

We did not ask panellists to make allowances for linguistic precision because we assumed that the translations would occur without using English words in the target language. Thus, we did not control for the potential influence of Anglicism in the panellists' choices. During the Delphi rounds, some panellists noticed Anglicism linked to the French term *implémentation* and the German term *Management der Adhärenz*. In addition, French and Canadian linguists criticised the Anglicism *implémentation*, as its use is restricted to the field of computer science in the French language. Because both terms obtained consensus and withstood the 3 Delphi rounds, we maintained them despite Anglicism. One reason for this decision is that the second-best French term *mise en œuvre* obtained disagreement (an acceptance rate

of 33%) in round 3. The fact that 77% of panellists agreed on the term *implémentation* may be due to its wide use in daily practice. A further reason is that resistance may occur when researchers and clinicians should use a term that has been theoretically determined and does not correspond to current habits. This would impede our primary goal to harmonise the adherence taxonomy. Finally, the German term *Management der Adhärenz* is broadly used in the German language (i.e. in Germany, Austria and Switzerland), and mentioned in the referenced German dictionary.³² Beyond political issues, our proposed terms and definitions are likely to serve as references for the entire Francophonie and the DACH-countries.

Our study has several strengths. First, we selected international French- and German-speaking experts in the topic. Second, we developed an online survey that permitted fast answering and opinion gathering without bringing people physically together. Thus, we eliminated any leader influences that are inherent to face-to-face meetings. Third, we required not to question the original meaning of the published terms and definitions. We urged panellists to translate the terms and definitions within the given frame in order to eliminate national and cultural differences in the concept of medication adherence and obtained conceptually identical terms and definitions in the target languages. Fourth, abstention was not possible and there were no missing data. Thus, the conclusions stem from the entire response group and therefore gain reliability. Fifth, we performed a final testing of the translations with monolingual adherence researchers and linguists from different language regions to take cultural differences of the French and German languages into account. Local versions should strengthen the acceptance of the translated adherence terminology in different countries.

We acknowledge some limitations. First, we performed a non-systematic literature search in only 1 database to retrieve synonyms of the 7 terms. Perhaps more synonyms would have been found if the literature search was conducted in a systematic way in >1 database. However, panellists were invited to add personal terms in Delphi round 1. Thus, we claim that round 2 contained all terms needed for the study and that a systematic search method would not have changed the final results. Second, contrary to the 7 terms, we were unable to find their corresponding definitions in French or German literature. Thus, a preliminary translation of the 7 initial definitions was necessary.³¹ By this approach, round 1 contained 4–7 different items per term, but only 1 item per definition. This might explain why an overall higher acceptance rate was obtained for the definitions compared to the terms after round 1. Nevertheless, experts also proposed own definitions in round 1 so that a true choice was possible in round 2 and 3. Third, we performed a forward translation for the 7 definitions without backward translation followed by a synthesis and adaptation, which should guarantee cross-cultural equivalence.³³ However, forward and backward translation is recognised when only 2 researchers perform a translation. In our case, much more panellists had the opportunity to adapt the definitions. Thus we claim that cross-cultural equivalence was obtained by heterogeneity of participants in Delphi round 1. Fourth, the original meaning of the taxonomy was not questioned. Consequently, we could have lost panellists eager

to integrate their personal understanding of medication adherence. Fifth, we excluded rated terms and definitions with <10% acceptance before round 2 and 3. Although this voices the choice of very few panellists, we theoretically cannot exclude that these discarded items would have won the consensus process in a subsequent round. In conclusion, we used a consensus method to translate the ABC taxonomy of medication adherence from English into French and German. The 3 most critical factors for a successful Delphi survey, which are the composition of the expert panel, the number of iterative rounds, and the cut-off set for consensus, were met in an optimal way and guaranteed justifiable, credible and valid results. The translated taxonomy is thought to be used in research, teaching and professional publications and communications. The positive output and impact of having unique medication adherence terms and definitions in French and German languages will be highly determinant for researchers and healthcare professionals. They will be able to standardise their terminology and harmonise their research projects. In the future, we strongly encourage professionals to use the French and German adherence taxonomy in research and academia.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors wish to thank sincerely Jenny Demonceau (ESPACOMP secretary office) for disseminating the first survey link to all members; Carine Meslot for translation, LIDILEM's Team (Laboratory of Linguistics and Didactics of Foreign and native Languages), University Grenoble Alpes; Sabine Breiholz (ABDA—Federal Union of German Associations of Pharmacists e. V., Berlin) and Elisabeth Förster-Waldl (Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Wien) for their language expertise for High German and Austrian. Special thanks go to all French- and German-speaking panellists for their constructive comments. This study was funded by the University of Basel and the University of GrenobleAlpes.

COMPETING INTERESTS

There are no competing interests to declare.









CONTRIBUTORS

Conceptualisation of the overarching research goals and aims: B. Allenet, I. Arnet, A. Lehmann, M.P. Schneider, B. Vrijens, A. Gauchet. Development and design of the methodology: A. Lehmann, I. Allenet. Conducting the investigation process (e.g. creating and conducting the 3 Delphi rounds in French and German): A. Lehmann, M. Haag, B. Allenet, I. Arnet. Formal analysis of results: A. Lehmann, M. Haag, I. Arnet. Supervision of the research project: I. Arnet, B. Allenet, K.E. Hersberger. Writing the draft of the manuscript: M. Haag, A. Lehmann, I. Arnet. Review and editing the manuscript: K.E. Hersberger, M.P. Schneider, A. Gauchet, B. Vrijens.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

ORCID

Melanie Haag  <https://orcid.org/0000-0002-4226-0359>
 Audrey Lehmann  <https://orcid.org/0000-0003-4237-4329>
 Kurt E. Hersberger  <https://orcid.org/0000-0001-8678-697X>
 Marie-Paule Schneider  <https://orcid.org/0000-0002-7557-9278>
 Aurélie Gauchet  <https://orcid.org/0000-0003-1144-403X>
 Bernard Vrijens  <https://orcid.org/0000-0002-9090-1253>
 Isabelle Arnet  <https://orcid.org/0000-0001-7591-4104>
 Benoît Allenet  <https://orcid.org/0000-0002-9989-5101>

REFERENCES

- Sackett DL, Haynes RB. *Compliance with therapeutic regimens*. Baltimore, MD: John Hopkins University Press; 1976.
- Horne R, Weinman JA, Barber N, Elliott R, Morgan M, Cribb A, Kellar I. Concordance, adherence and compliance in medicine taking: Report for the National Co-ordinating Centre for NHS Service Delivery and Organisation R & D (NCCSDO). London: NCCSDO 2005: 40–46.
- World Health Organization. *Adherence to long-term therapies: evidence for action*. Geneva: WHO; 2003.
- Schoenwald SK, Henggeler SW, Brondino MJ, Rowland MD. Multisystemic therapy: monitoring treatment fidelity. *Fam Process*. 2000; 39(1):83-103.
- Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol*. 2012; 73(5):691-705.
- Despas F, Roche H, Laurent G. Anticancer drug adherence. *Bull Cancer*. 2013; 100(5):473-484.
- N'Cho-Mottoh M, Boka B, Yayehd K, et al. Évaluation de la compliance chez l'insuffisant cardiaque noir africain. *Med Sante Trop*. 2015; 25(4):373-376.
- Carpentier N, Jonas J, Gambier N, Vignal J-P, Maillard L, Vespignani H. Adherence to medication and epilepsy: a current issue. *Therapie*. 2013;68(5):297-301.
- Fikenzer K, Knoll A, Lenski D, Schulz M, Böhm M, Laufs U. Chronische Herzinsuffizienz: Teufelskreis aus geringer Einnahmetreue von Medikamenten und kardialer Dekompensation. *DMW*. 2014;139(47):2390-2394.
- Fischer MA, Stedman MR, Lij J, et al. Primary medication non-adherence: analysis of 195,930 electronic prescriptions. *J Gen Intern Med*. 2010;25(4):284-290.
- Rübenacker S, Kaiser J, Guschmann M. Patient compliance unter einer Thromboseprophylaxe mit enoxaparin. *Chirurg*. 2013;84(3): 235-242.
- Delp P, Thesen A, Motiwalla J. Nominal group technique. In: *Systems Tools for Project Planning*. Bloomington, IN: PASITAM; 1977.
- Halcomb E, Davidson P, Hardaker L. Using the consensus development conference method in healthcare research. *Nurse Res*. 2008; 16(1):56-71.
- Sumsion T. The Delphi technique: an adaptive research tool. *Br J Occup Ther*. 1998;61(4):153-156.
- Dalkey N. An experimental study of group opinion: the Delphi method. *Futures*. 1969;1(5):408-426.
- Mullen PM. Delphi: myths and reality. *J Health Organ Manag*. 2003; 17(1):37-52.
- Cole ZD, Donohoe HM, Stelfson ML. Internet-based Delphi research: case based discussion. *J Environ Manage*. 2013;51(3): 511-523.
- Fried TR, Niehoff K, Tjia J, Redeker N, Goldstein MK. A Delphi process to address medication appropriateness for older persons with multiple chronic conditions. *BMC Geriatr*. 2016;16(1):67-67.

19. Geerse OP, Wynia K, Kruijjer M, Schotsman MJ, Hiltermann TJN, Berendsen AJ. Health-related problems in adult cancer survivors: development and validation of the cancer survivor Core set. *Support Care Cancer*. 2017;25(2):567-574.
20. Maneesriwongul W, Dixon J. Instrument translation process: a methods review. *J Adv Nurs*. 2004;48(2):175-186.
21. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF). Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen-Langversion 1.1. 2017;Registriernummer: 032/054OL:37.
22. Urquhart J, Demonceau J, Vrijens B. Compliance, concordance, adherence. *Ther Umsch*. 2010;67(6):289-292.
23. Lehmann A, Aslani P, Ahmed R, et al. Assessing medication adherence: options to consider. *Int J Clin Pharmacol*. 2014;36(1):55-69.
24. ESPACOMP. About ESPACOMP. 2019; <http://www.espacomp.eu/about>. Accessed .
25. Hung HL, Altschuld JW, Lee YF. Methodological and conceptual issues confronting a cross-country Delphi study of educational program evaluation. *Eval Program Plann*. 2008;31(2):191-198.
26. Waggoner J, Carline JD, Durning SJ. Is there a consensus on consensus methodology? Descriptions and recommendations for future consensus research. *Acad Med*. 2016;91(5):663-668
27. Fink A, Kosecoff J, Chassin M, Brook R. Consensus methods: characteristics and guidelines for use. *Am J Public Health*. 1984;74(9):979-983.
28. Nair R, Aggarwal R, Khanna D. Methods of formal consensus in classification/diagnostic criteria and guideline development. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;41(2):95-105.
29. Asselin M, Harper M. Revisiting the Delphi technique: implications for nursing professional development. *J Nurses Prof Dev*. 2014;30(1):11-15.
30. Le Reste J-Y, Coppens M, Barais M, et al. The transculturality of 'gut feelings'. Results from a French Delphi consensus survey. *Eur J Gen Pract*. 2013;19(4):237-243.
31. Simon ST, Weingärtner V, Voltz R, Bausewein C. Episodic breathlessness: translation and consenting of the international definition using the Delphi method. *Dtsch Med Wochenschr*. 2014;139(42):2127-2131.
32. Dudenredaktion (o. J.). "Management" auf Duden online. <https://www.duden.de/rechtschreibung/Management>. Accessed February 11, 2019.
33. Sousa VD, Rojjanasrirat W. Translation, adaptation and validation of instruments or scales for use in cross-cultural health care research: a clear and user-friendly guideline. *J Eval Clin Pract*. 2011;17(2):268-274.

How to cite this article : Haag M, Lehmann A, Hersberger KE, et al. The ABC taxonomy for medication adherence translated into French and German. *Br J Clin Pharmacol*. 2019;1-11. <https://doi.org/10.1111/bcp.14172>

Apport de ce travail :

Cette étude propose une terminologie de l'adhésion médicamenteuse standardisée pour les chercheurs et les cliniciens francophones et germanophones. L'utilisation de cette terminologie unique facilitera l'harmonisation dans la recherche et la pratique et contribuera à l'amélioration de la comparabilité des futures recherches dans le domaine de l'adhésion médicamenteuse.

L'harmonisation des termes et définitions utilisés par les chercheurs et les cliniciens est un prérequis afin de savoir de quoi on parle et de pouvoir partager avec un même niveau de lecture. Cela est indispensable pour continuer à explorer le comportement d'adhésion médicamenteuse et améliorer la compréhension de ses différents déterminants qui peuvent être des freins ou des leviers à la prise du traitement par le patient au quotidien.

S'il existe de nombreuses définitions de l'adhésion médicamenteuse, plusieurs méthodes de mesure sont également mises en œuvre en routine ou en recherche clinique. Ces mesures ont pour objectif d'approcher le comportement de santé du patient soit de façon qualitative en vue d'accompagner ce dernier, soit de façon quantitative afin d'éviter par exemple de conclure à une absence d'effet d'un médicament qui n'aurait pas été pris dans le cas des essais cliniques. Nous proposons ici de rapporter les avantages et inconvénients de ces méthodes.

2) Comment mesurer l'adhésion médicamenteuse

Il n'existe pas de gold standard pour la mesure de l'adhésion médicamenteuse.

Idéalement, une méthode simple, valide et fiable pour détecter la prévalence et les types de non-adhésion est nécessaire (64). Une telle méthode devrait être reproductible et spécifique aux changements d'adhérence. Actuellement, il n'existe pas de méthode unique présentant ces caractéristiques. Cependant, de nombreuses méthodes sont disponibles pour évaluer l'adhésion médicamenteuse des patients, chacune ayant ses propres limites spécifiques ; aucune n'est nécessairement meilleure qu'une autre (65) et chacune semble capturer des informations différentes sur la prise de médicaments (58).

Les taux d'adhésion médicamenteuse reportés dans la littérature varient selon les mesures utilisées, les définitions retenues ainsi que les cut-off choisis (58). Pour exemple, l'adhésion thérapeutique pour les anti-cancéreux per os varie de 16 à 100% selon le type de cancer, le stade et selon la méthode de mesure utilisée (66). De même la prévalence de non-adhésion des patients greffés oscille entre 20 à 50% (67–73).

Les méthodes directes fournissent la preuve de la prise médicamenteuse. Elles sont robustes mais limitées à certains médicaments pour lesquels le dosage pharmacologique sanguin ou urinaire des médicaments ou de leur métabolite est disponible. Les micro-capteurs ingérables et bio-absorbables comme le Proteus Digital™ sont conçus de manière à pouvoir être incorporés dans chaque comprimé ou capsule lors de la fabrication de produits pharmaceutiques (74). Ces stratégies de quantification de l'adhésion médicamenteuse sont encore peu développées mais elles prédisent déjà les apports à venir de l'innovation technologique avec l'ère des médicaments numériques.

De leur côté, les méthodes indirectes permettent d'obtenir des données proximales du comportement d'adhésion médicamenteuse. La littérature questionne les abords méthodologiques de ces approches ainsi que la qualité métrologique de résultats obtenus. En conséquence, nous avons opéré une revue de littérature afin de tenter d'éclairer le débat.

PUBLICATION: [Lehmann A., Aslani P., Ahmed R., Celio J., Gauchet A., Bedouch P., Bugnon O., Allenet B., Schneider MP. Assessing Medication Adherence: Options to Consider Int J Clin Pharm 2014 Feb;36\(1\):55-69](#)

Contexte

L'adhésion à une thérapie chronique est un déterminant clé des résultats de santé des patients atteints de maladies chroniques. Cependant, seulement 50 % des patients environ adhèrent à la thérapie chronique. L'un des défis à relever pour promouvoir l'adhésion médicamenteuse est de bien comprendre les taux d'adhésion thérapeutique et les facteurs qui contribuent à la non-adhésion. Il existe de nombreuses mesures permettant d'évaluer l'adhésion des patients aux médicaments.

Objectif de l'étude

Cette revue vise à analyser les méthodes indirectes couramment utilisées pour mesurer l'adhésion médicamenteuse dans les soins de santé de routine et les études de recherche.

Méthode

Une revue de la littérature sur les mesures d'adhésion médicamenteuse des patients atteints de maladie chronique a été réalisée par l'intermédiaire de Medline (2003-2013) ((medication adherence [mesh major topic] OR patient compliance [mesh major topic]) AND medication*[title/abstract] AND (Assessment*[title/abstract] OR measure*[title/abstract])). Une recherche manuelle complémentaire des références citées dans les études extraites a été effectuée afin d'identifier toute étude supplémentaire.

Résultats

Sur les 238 résultats de recherche initiaux de Medline, 57 textes complets ont été récupérés. Quarante-sept articles ont été inclus à la suite de la recherche manuelle. Les mesures d'adhésion médicamenteuse identifiées étaient les suivantes : auto-rapportées (signalée dans 50 publications), mesures électroniques (33), données sur les

renouvellements et les demandes de remboursement en pharmacie (26) et comptage de comprimés (25). L'auto-évaluation des patients, les mesures électroniques, les données sur les renouvellements et les demandes de remboursement en pharmacie sont les mesures d'adhésion médicamenteuse les plus couramment utilisées dans les études de recherche, de pratique courante, épidémiologiques et d'intervention. Ces méthodes, ainsi que leurs points forts et leurs limites, ont été décrites dans le présent document.

Assessing medication adherence: options to consider

Audrey Lehmann · Parisa Aslani · Rana Ahmed ·
Jennifer Celio · Aurelie Gauchet · Pierrick Bedouch ·
Olivier Bugnon · Benoît Allenet · Marie Paule
Schneider

Received: 18 July 2013 / Accepted: 3 October 2013 / Published online: 29 October 2013
© Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie 2013

Abstract *Background* Adherence to chronic therapy is a key determinant of patient health outcomes in chronic disease. However, only about 50 % of patients adhere to chronic therapy. One of the challenges in promoting adherence is having an accurate understanding of adherence rates and the factors that contribute to non-adherence. There are many measures available to assess patient medication adherence. *Aim of the review* This review aims to present the commonly used indirect methods available for measuring medication adherence in routine healthcare and research studies. *Method* A literature review on medication adherence measures in patient populations with chronic conditions taking chronic medications was conducted through Medline (2003–2013). A complementary manual search of references cited in the retrieved studies was performed in order to identify any additional studies. *Results* Of the 238 initial Medline search results, 57 full texts were retrieved. Forty-seven articles were included as

a result of the manual search. Adherence measures identified were: self-report (reported in 50 publications), electronic measures (33), pharmacy refills and claims data (26) and pill counts (25). Patient self-report, electronic measures, pharmacy refill and claims data were the most commonly used measures of adherence in research, routine practice, epidemiological and intervention studies. These methods, and their strengths and limitations have been described in this paper. *Conclusion* A multitude of indirect measures of adherence exist in the literature, however, there is no “gold” standard for measuring adherence to medications. Triangulation of methods increases the validity and reliability of the adherence data collected. To strengthen the adherence data collected and allow for comparison of data, future research and practice interventions should use an internationally accepted, operational standardized definition of medication adherence and clearly describe the medication adherence methods used.

A. Lehmann A. Gauchet P. Bedouch B. Allenet Univ.
Grenoble-Alpes, 38041 Grenoble, France

A. Lehmann P. Bedouch B. Allenet
TIMC-IMAG UMR 5525 / Themas, 38043 Grenoble, France

A. Lehmann P. Bedouch B. Allenet
Pharmacy Department, Grenoble University Hospital, 38043
Grenoble, France

P. Aslani R. Ahmed
Faculty of Pharmacy, The University of Sydney, Broadway,
Sydney, NSW 2006, Australia

J. Celio O. Bugnon M.-P. Schneider
Community Pharmacy, School of Pharmaceutical Sciences,
University of Geneva, University of Lausanne,
Geneva, Switzerland

J. Celio O. Bugnon M.-P. Schneider
Community Pharmacy, Department of Ambulatory Care and
Community Medicine, University of Lausanne, Lausanne, Switzerland

A. Gauchet
Inter-University Laboratory of Psychology (LIP), 38040
Grenoble, France

M. P. Schneider (&)
Community pharmacy, Pharmacie de la Policlinique Médicale
Universitaire, 44 Rue du Bugnon, 1011 Lausanne, Switzerland e-
mail: Marie-Paule.Schneider@hospsvd.ch

Keywords Adherence assessment • Electronic monitoring • Medication • Medication adherence • Patient compliance • Pharmacy refills • Prescription claims database • Self-report

Impact of findings on practice

- Currently, there is no gold standard for measuring adherence to medications. As each measure provides approximations of different aspects of medication taking, it is necessary to triangulate methods to increase the validity and reliability of data collected in both routine practice and research.
- Measures and their methods must be fully described and include internationally standardized operational definitions of medication adherence in order to facilitate comparisons between studies and settings.
- Measuring medication adherence should be an essential component of each medication review program for patients with chronic diseases.

Introduction

Patients' sub-optimal medication taking behaviour with respect to their therapeutic regimen leads to poorer clinical outcomes and quality of life, and generates economic loss [1–3]. A recent review of approximately 80 studies showed that 16 % of patients with a new prescription did not commence their treatment [4]. Importantly, one in two patients cease treatment within the first 12 months of therapy [5]. A Cochrane review concluded that improving medication taking may have a far greater impact on clinical outcomes than advances in treatments [2]. Therefore, improving and accurately measuring medication adherence is of paramount importance for researchers and healthcare providers.

The World Health Organization (WHO) defines adherence as [6]: *“the extent to which a person's behaviour—taking medication, following a diet, and/or executing lifestyle changes, corresponds with agreed recommendations from a health care provider”*. Medication adherence, which describes medication taking behaviour, is defined according to three operational, quantifiable parameters: initiation, implementation and discontinuation (which encompasses persistence) [7]. Whilst initiation and discontinuation are regarded as ‘discontinuous actions’, persistence and implementation are two continuous behaviours. Medication persistence is defined as *“the length of time from initiation to discontinuation of therapy measured in units of time”* [8]. Implementation compares ‘two time-series in persistent patients: the prescribed medication dosing regimen and patient's medication dosing history’ [7]. Adherence,

which covers both medication taking regularity and continuity, can be described comprehensively only by capturing both implementation and persistence simultaneously.

Medication adherence for an individual on chronic therapy may vary with time due to a range of factors that can impact medication taking. This presents a challenge to measuring and improving medication adherence in the long term. Factors influencing medication adherence can be modelled according to five dimensions (Fig. 1) [6, 9–11]. A second challenge in measuring medication adherence lies in the assessment method. Ideally, a simple, valid and reliable method for detecting the prevalence and types of non-adherence is needed [12]. Such a method should be reproducible and specific to changes in adherence. Currently, there is no single method available with these characteristics. However, numerous methods are available to assess patient adherence each with their own specific limitations and none necessarily better than another. There is a lack of correlation and agreement between the different methods [13], and each method appears to capture different information on medication taking. Direct methods measure the ingestion of medications (e.g. pharmacological and biochemical markers) whereas indirect measures are proxy measures of medication adherence (e.g. electronic devices, self-report instruments, pill counts, pharmacy refills).

Aim of the review

This article reviews the different methods available for measuring medication adherence in routine healthcare and research studies, with a specific focus on their strengths and weaknesses in detecting, quantifying and qualifying poor adherence.

Method

We performed a literature review on medication adherence measures in patient populations with chronic conditions taking chronic medications. We used the following search algorithm in Medline (from May 2003 to May 2013): ((medication adherence [mesh major topic] OR patient compliance [mesh major topic]) AND medication*[title/abstract] AND (Assessment*[title/abstract] OR measure*[title/abstract])). A complementary manual search of references cited in the included studies was performed in order to identify any additional studies. We limited our initial search to reviews, meta-analyses and clinical trials. Abstracts were screened and selected if articles evaluated the validity of a method for measuring adherence and/or if they compared several measurement methods. Articles were excluded if they were not published in English, or did not assess the effectiveness of tools to measure adherence.

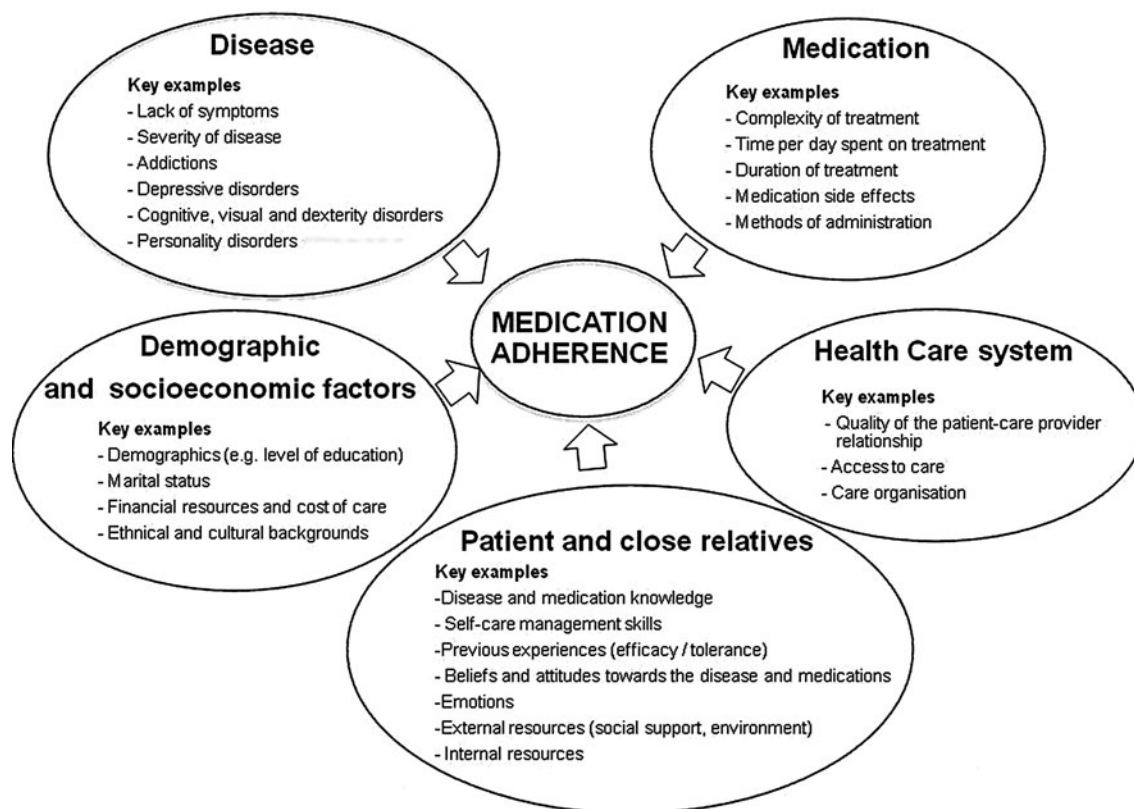


Fig. 1 Factors influencing medication adherence in chronic patients [6, 9–11]

Of the 238 initial Medline search results, 74 papers were pre-selected from their abstract and 57 full texts were retrieved. Furthermore, 47 articles were included in this review as a result of the manual search. The retrieved full texts were classified within a table according to the measure of adherence used (see “Appendix” [1, 6, 12–113]). According to this classification, measures used were: self-report (reported in 50 publications), electronic measures (33), pharmacy refills and claims data (26) and pill counts (25). Patient self-report, electronic measures, pharmacy refill and claims data are the most commonly used measures of adherence in research, routine practice, epidemiological and intervention studies. Therefore, we focused on these methods in the review.

Results

All available direct and indirect methods for assessing medication adherence have been described in Tables 1 [114] and 2 [13, 16, 23, 25, 41, 47, 70], respectively. Direct methods provide evidence that the patient has administered their medication. On the contrary, indirect methods are proxy methods, which do not prove administration and whose usefulness as a measure of adherence differs according to each method. Indirect methods are more numerous than

direct methods and have been developed to capture the patient’s behaviour as accurately as possible within their own methodological limits.

Self-reports

Self-report measures, such as interviews, questionnaires and diaries where patients or their family members/care-givers provide information about medication taking, are currently considered as the most practical approaches to measuring adherence [1, 71, 72]. They are the most commonly used adherence measures in clinical and research settings due to their low staff and respondent burden, low cost, flexibility, relative unobtrusiveness and less time consuming to complete [26, 73, 74]. Self-report measures can gather social, situational, and behavioural data and allow exploration of beliefs which can impact adherence [30, 75]. They are able to distinguish between intentional and unintentional non-adherence [17, 76].

Whilst self-report measures are often grouped together, it is important to note that these measures vary considerably. Many have been developed for specific chronic diseases, targeting a range of patient populations, used in a variety of settings (e.g. from clinical practice to clinical trials), and differ in their format, questions and measurement scales [19, 30, 33, 38, 39, 42, 45]. This is demonstrated by Garfield who

identified 58 self-report measures, consisting of 1–21 items, using Likert or visual analogue scales [17]. Self-report measures can be used in different ways: face-to-face interview, telephone interview, self-administration and computer programmes [17, 53, 73, 74, 77]. The majority of the measures are

designed for adult patients [6, 17, 76]. Only a few questionnaires explore timing variations in medication administration which is an important element to monitor in some conditions, such as organ transplantation [29]. Importantly, the targeted levels of adherence vary between 80 and 100 % [73].

Table 1 Direct methods for assessing medication adherence

Measure	Description	Strength	Limitations
Blood medication or metabolites monitoring	Measure of medication or metabolite level in plasma, serum or blood according to timing of blood drawn and last self-reported ingestion of medication.	Prove the ingestion of medication	<p>Measure can be used for a limited number of medications (e.g. antiretroviral or anti-cancer medications, and those with a low therapeutic index such as digoxin and cyclosporine)</p> <p>Provide information on short-term medication adherence (dependent on medication's half-life)</p> <p>Static measure</p> <p>May be a biased measure of patient's medication taking behaviour as results refer to the days preceding blood testing</p> <p>Methods have to be standardized</p> <p>Interpretation of data depends on intra- and inter-individual medication metabolism variations</p> <p>Delay between blood testing and results. Costly</p> <p>Invasive</p>
Urine medication or metabolites monitoring	Quantitative or qualitative determination of medication or metabolites eliminated by the kidney in a single urine sample or during a 24-h urine collection.		<p>Measure can be used for a limited number of medications i.e. those that are predominantly metabolized and excreted in the urine (e.g. isoniazid)</p> <p>Pharmacokinetics of the medication has to be known (i.e. absorption, excretion)</p> <p>Laborious urine collection (e.g. over a 24 h period)</p> <p>May be a biased measure of patient's medication taking behaviour as results refer to the days preceding urine collection</p> <p>Static measure</p> <p>Methods have to be standardized</p> <p>Interpretation of data depends on intra- and inter-individual medication metabolism and excretion variations</p> <p>Delay between urine collection and results.</p> <p>Costly</p> <p>Measure can be used for a limited number of medications</p> <p>Influenced by other biological parameters and patient behaviours</p> <p>Static measure</p> <p>Costly Invasive</p> <p>Limited experience in its use Limited research on its use</p>
Biological markers (e.g. HbA1c*; INR**)	Biological markers determined through blood tests, which are directly affected by ingestion of medication		<p>Measure can be used for a limited number of medications</p> <p>Influenced by other biological parameters and patient behaviours</p> <p>Static measure</p> <p>Costly Invasive</p> <p>Limited experience in its use Limited research on its use</p>
Ingestible event marker (Proteus™) [13]	An ingestible, grain-of-sand sized microsensor fixed in each tablet, which communicates with a data recorder in the form of a skin patch, and software. It also monitors heart rate, temperature and respiration. Data can be relayed to patient's and significant other cell phones.		<p>Ethical issues linked to the novelty of the measure and its invasiveness</p> <p>Costly</p> <p>Not specifically designed for clinical practice</p>

* HbA1C = Glycosylated Haemoglobin A1C

** INR = coagulation International Normalised Ratio

Table 2 Indirect methods for assessing medication adherence

Measure	Description	Strengths	Limitations
Self-report (e.g. self administered questionnaires, diaries, interviews),	A range of measures that determine patients' medication adherence based on self-report	As valid as pill count if completed within a defined patient-caregiver relationship Easy to administer Cheap Possibilities of exploring different dimensions of adherence (unintentional and intentional non adherence)	Difficulties in detecting poor adherence (sensitivity) [15, 16] Risk of false positive and lack of sensitivity to change due to memory recall issues (forgetfulness), and social desirability (distortion), particularly when no trust between patient and health caregiver Important to validate self-report instruments Medium used (e.g. paper, electronic devices, Internet) and the frequency of administration may impact data collected May overestimate adherence in comparison to electronic measures, however results are moderately correlated [17, 18]
Electronic devices (e.g. bulky pill-bottles, blisters, inhalers)	Medication package, which is fitted with an electronic microchip that records each date and timing of the opening or activation of the device	Longitudinal measure of medication intake (date and timing of each use and non-use of the device) Repeated, correlated data on medication intake over time Sensitivity to change in medication taking behaviour (provides estimates of adherence close to actual behaviour) Addresses particular behaviours such as the 'tooth brush effect' effect (increase in adherence immediately before and after the medical visit), and medication holidays Can assess relationship with relevant clinical outcomes	Patient must consent to use the device for each single dose, or take notes of deviations (pocket doses) (if not, risk of false negatives [14]) Device may interfere with patient's daily life Potential positive bias by reinforcing medication intake (Hawthorne effect [14]). May impact patients' control of medication taking and cause anxiety; thus care should be taken in how the device is used with patients Does not suit all pharmaceutical dosage forms Costly No monitoring of medication ingestion Does not reflect daily intake variation (persistence and adherence) Not applicable if patients get their medication from different pharmacists or health insurers, whose databases are independent
Pharmacy refills and prescription claims databases	Calculation of the Medication Possession Ratio (MPR) as total days' supply of medication dispensed to a patient divided by the number of days that the patient should have been taking the medication; and the proportion of days covered (PDC) calculated as the number of days on which a medication is available to the patient divided by the total number of days in the data analysis period	Used for analyzing large retrospective databases	
Clinical outcomes according to good clinical practice (e.g. blood pressure, heart rate, cholesterol level, HIV viral load, cancer markers)	Measures of disease-specific outcomes	Adherence is a surrogate endpoint of clinical outcomes	Affected by many other factors (appropriateness of medication, biological and genetic factors, environment, patient's other behaviours, etc.) Intra- and inter-variability (e.g. white coat effect when measuring blood pressure)
Pill count multiplied by dosage, divided by the number of tablets that should have been consumed according to dosage and number of days within analyzed period (give as a % value)	Number of units of medication dispensed	An overall or global measure of medication adherence	Static measure, which does not reflect daily variability Does not prove that medication has been swallowed Patients have to return pill- containers at each visit Risk of 'pill dumping' before returning pill containers (risk of false positives) Not accurate in detecting poor adherers [12]
Healthcare provider's report	Opinion of healthcare provider according to interview with the patient and interpretation of outcomes measures	Indicator but not a measure per se Dependant on the quality of the relationship	Lack of reliability (like flipping a coin) and reproducibility [19] Risk of false positives and negatives Not a standardized method
Interviewing with significant others (e.g. family)	Qualitative, semi-structured assessment of significant others' opinion.	Indicator but not a measure per se Dependant on the quality of the relationship	Limited reliability Risks of false-positives and false-negatives

There are several key elements that need to be considered when constructing self-report measures in order to ensure that

the tools are reliable and valid. It is important that adherence tools are developed based on a theoretical framework and a qualitative exploratory phase [17], and attention is given to evaluating their psychometric properties, i.e. reliability, validity and responsiveness [78] prior to using the measures [74]. Validity can be assessed by comparing self-report against other measures of adherence such as electronic devices, pill counts and clinical markers [17]. Garber et al. [65] found that of the self-report measures, diaries and self-administered questionnaires were more likely to be concordant with other measures (such as electronic devices, pill counts/canister weight measures, plasma drug concentrations, claims data, clinical opinions) than researcher administered interviews. In 58 measures identified by Garfield et al. data about validation against other measures were presented in support of the vast majority of self-report measures (54 of the 58 measures), while the data on internal and test–retest reliability (16/58) was available for a relatively smaller number of measures and limited data were available on the acceptability of self-report measures [17].

Several studies have determined that self-report measures tend to overestimate medication adherence [12, 18, 26, 34, 47, 56, 60, 79, 80]. This could be due to two major biases. Firstly, social desirability may encourage the patient to say what they think the interviewer expects from them in line with the impression they want to create [73, 78, 80]. Secondly, memory bias or errors in self-observation can result in both over and under reporting. Patients may have difficulty remembering that they missed a dose [74]. Overall, patients who report non-adherence are likely to be telling the truth [6].

Strategies have been suggested to reduce these biases: (1) Starting the self-report measure with a statement that normalizes non-adherence by recognizing the challenges of taking regular medications [53]; (2) Carefully choosing the wording of the questions to avoid negative or positive questions which may encourage a biased response [6, 74], and avoiding ambiguous terms such as “often” or “occasionally” which can be misinterpreted [6, 74]; (3) Using data collection strategies which provide anonymity, such as on-line self-administered surveys or Computer Assisted Self-Interview [46, 74]; (4) Asking about a missed dose in the few hours or 3 days prior to data collection rather than 1 month or 1 year [78]. However two studies have suggested to using a 1 month period instead of a 3- or 7-day period [81, 82]. (5) Using diaries and self-administered questionnaires rather than interviews [65]; (6) Using a combination of adherence measures, preferably alternatives to memory recall [74] or using a complementary clinical outcome measure [62] for patients who may have impaired memory or cognitive functioning. The advantages of self-report measures make them suitable for use in the clinical setting [1] because they

allow adherence behaviour to be “qualified” by assessing the various factors that can impact patient adherence [17, 75, 76, 83] therefore helping the healthcare provider to develop a tailored medical and educational program.

Electronic measures

Electronic measures are the only measures which allow health professionals and researchers to measure medication adherence longitudinally, in ‘real time’, providing a detailed dose-by-dose description for a patient. Both dimensions of adherence, implementation and persistence to treatment, can be evaluated and independently modelled over time [84]. Electronic monitoring generates data on the date and time of each opening of the bottle. Such data can be repeated and compared over time. Therefore, by using statistical analyses, such as Kaplan–Meier analysis, and mixed-effect models, persistence and implementation can be described [85]. Whilst, reducing such data to one static descriptor (e.g. percentage of days with correct dosing over the period of observation) is a commonly used and convenient way of expressing the data, this loses the dynamic information provided by electronic monitoring.

Electronic monitoring of medication adherence has allowed researchers to establish a positive association between adherence and clinical outcomes [13, 24, 86]. Dunbar-Jacob et al. [13] showed that electronic monitoring predicted clinical outcomes more accurately than self-report and pill count in lipid-lowering therapy. Electronic measures also allow changes in adherence with time to be evaluated. This provides a method for describing longitudinal behaviour and identifying trigger factors which can contribute to non-adherence.

Additionally, the data collected are also useful for the patients themselves. The data can be used to provide feedback to the patient on his/her behaviour from one visit to another [84]. By interpreting the electronic report, the patient is invited to describe what may have happened in their daily life which may have influenced medication taking. Feedback provision is a powerful method in exchanging information with the patient, understanding patients’ perspectives, supporting patient adoption of a new behaviour or sustaining a behaviour change and encouraging autonomous use of medications [87]. To maximise the feedback, it is important that healthcare providers receive informed consent from the patient for their active participation, are empathic in providing feedback and educate the patient about how best to use the electronic devices and the results obtained.

It is important to reinforce the significance of collecting quality data by ensuring that there is a strong association between opening of the vial and the medication ingestion. Patients have to be informed to swallow the medication immediately after opening the vial. This emphasis can bias

the data collected, however, its influence disappears after 5–6 weeks of monitoring [16]. Moreover, it can also be argued that this acts as a transient intervention to promote adherence to medications, and its impact on clinical outcomes has to be evaluated. Whilst it is possible that patients may cheat and open the electronic device without swallowing the medication, this risk is perceived as limited, and can be minimised in clinical practice by adopting an empathic approach to patient care.

The main limitation of electronic measures is the cost of the devices, which can be balanced with the richness of data collected. The cost, however, may not make the use of the devices practical for healthcare providers in their daily practice, unless it is reimbursed by third party payers, such as health insurers or the government. Another limitation is that electronic devices do not suit every patient. Healthcare providers must confirm their user friendliness, and check that patients can accept them easily without preventing them from taking their medication. In addition to the classical bulky electronic devices (e.g. MEMSTM), new devices have recently been made available. Some of them include new communication strategies through the Internet and smartphone applications [88, 89]. Some devices are easy to carry (e.g. WisepillTM [90]), some apply to pharmaceutical forms other than tablets (e.g. SIMpill[®] system, MDILogTM [91], Doser[®] CT [91], i-Neb NebulizerTM [92], eye-drop monitor [93]), some can monitor several medications simultaneously (e.g. Med-eMonitor[®] [94]), some apply directly to medication blister cards (e.g. POEMS [95], Med-ic[®] blister in development, from ABR Pharma, Paris, IDAS[®] [96], Helping Hand [97]), and some are designed for patients on polypharmacy needing extensive assistance with treatment (e.g. carousel [98]). However, continuous research and technical developments are required to transfer such devices to routine care.

Pharmacy refills and prescription claims databases

Pharmacy refill and prescription claims data can be used to provide indirect assessments of patient adherence [99]. This data provides insight into whether patients' prescriptions have been filled and the frequency of refill [68]. By extension, the number of days that patients have been without their prescribed medications can also be determined [68]. This approach to adherence measurement is often utilized in retail pharmacy by examination of computerized patient prescription records [100], and in retrospective assessments of adherence which source prescription-related information from large pharmacy claims or insurance-based databases [58]. The time between the date that the medication was first dispensed and the projected date that the medication would run out without additional refills, is used as a proxy for adherence.

The primary outcome measure reported is the medication possession ratio (MPR) which is a standard measure of

patients' possession of dispensed prescription medications over time [101]. MPR is calculated as the total days' supply of medication dispensed divided by the number of days that the patient should have been taking the medication [102]. This duration of time is defined as the number of days between a patient's first receipt of the medication and their final prescription refill during a designated period. Where the number of days' supply is equivalent to the number of days between these two time-points, the MPR will equal 1, and represent 'perfect' adherence [102]. Provided that the number of days' supply remains constant, the longer the duration of time between the first and last prescription, the lower the MPR value.

The proportion of days covered (PDC) is also another measure of adherence calculated using pharmacy refills or claims data [103]. The PDC is calculated as the number of days on which a medication is available to the patient divided by the total number of days in the data analysis period. Interestingly, MPR has been shown to overestimate adherence rates compared to PDC [103]. MPR [104] and PDC [103] values ≥ 0.8 (or 80 %) are used in most studies as the threshold value for 'adequate' adherence, thereby distinguishing those who are adherent from those who are not. This cut-off value may not necessarily be indicative of adequate clinical adherence as, depending on the medical condition and treatment in question, some or any missed doses may lead to negative health consequences [102].

In retrospective studies, persistence is assessed by determining the number of days of continuous therapy [105]. While the definition of continuous therapy differs between studies, researchers generally pre-specify a 'permissible' number of days between consecutive script refills based on the anticipated date that a patient should run out of the dispensed supply of medication [106]. A patient is considered to be persistent if refills are obtained within this pre-specified gap.

The use of pharmacy refill and claims data is advantageous as it is non-invasive [80] and can be conducted at no inconvenience to patients. The data is objective [99], readily available [68] and provides a more economical approach to estimating adherence compared to electronic measures [68]. The findings and conclusions of studies using this information are supported by strong statistical power owing to the large populations studied via these data-rich databases. Such studies are also of great interest from an epidemiological perspective [107], as they rely on data from large populations which relate to community based samples, providing a more accurate illustration of real-world medication use as opposed to clinical trials where a controlled environment may lead to misrepresentations of adherence and persistence rates [108]. Studies have determined that adherence estimates obtained by using pharmacy refill and claims data are comparable to those

provided by electronic measures, and therefore provide a fair estimate of adherence [36].

Despite this, some argue that this approach may provide a good measure of medication possession but it does not necessarily satisfy criteria for determination of medication use [109, 110]. Furthermore, the data provide no information about the actual ingestion of a medication, daily variations in medication use or the timing of missed doses [62, 68, 72, 80, 100, 107, 109–112]; and do not provide insight into how a patients' use of medication influences clinical outcomes, due to lack of data on certain variables such as symptom severity [113]. Although in most cases the link between a patient not refilling their prescription and insufficient medication consumption can be assumed [112], there are other factors which could influence this. Patients may receive medication samples from physicians or practice pill-splitting [112], neither of which would be identified in the prescription data but could vary the frequency of refill collection.

The method is further limited by its inability to capture information about patient use of over-the-counter [68] or prescription medications from different pharmacies or health insurers whose databases are independent [62, 100]. Also, in relying on pharmacy dispensing records, the approach fails to capture any information about patients who are prescribed a medication but never get it dispensed [112]. Furthermore, as these studies rely on multiple refills of medications over time to determine adherence, it is best suited to the study of chronic treatments rather than those used for acute illnesses [68].

Overall, pharmacy refill and claims data provide only an indirect approximation of medication use and are subject to several limitations. Nevertheless, the key strength of this method is that it provides insight into medication adherence and persistence amongst large community samples, which renders it a valuable research tool, and a popular one from an epidemiological perspective. Triangulation of data with other tools can lead to more accurate estimates of treatment adherence and persistence.

Discussion

A considerable number of publications have been devoted to the measures of medication adherence in the past 10 years. The economic and public health issues associated with medication non-adherence and the methodological complexity of the phenomenon to be assessed are probably two explanations for this finding. Indeed, we do not possess a "gold standard" for measuring adherence, hence the increasing number of assessment tools seen in the literature [12]. As it is not possible to measure actual adherence behaviour without

continuous observation of patients, the majority of measures used are proxy indicators of adherence rather than absolute measures.

Amongst the methods commonly used by pharmacists and researchers to assess medication adherence, self-report, electronic measures and pharmacy refills and claims data are the ones mainly used in routine care or research studies. They are all indirect methods, with their own specific limitations but strengths which allow their continued use in research and practice. Self-reports are easy to use; electronic measures provide the most accurate measure of adherence; and pharmacy refills are the most appropriate for measuring adherence in large epidemiological studies or databases.

Each available measurement tool captures complementary information at the different stages of the medication administration process, from prescription collection to final consumption/administration. Administrative databases tell us what has been prescribed and dispensed. Electronic systems tell us longitudinally what has been removed from the packaging of the medication. Self-report measures also allow exploration of patients' beliefs, attitudes and behaviour.

In evaluating the correlation between these measures, it has been shown that there is a weak correlation between prescription refills and self-report. Others have shown that self-report measures weakly to moderately correlate with electronic measures (correlations ranged from 0.45 to 0.29) [13, 23, 25]. Garber et al. compared the self-report measures (self-administered questionnaires, diary tracking, face-to-face and telephone interviews) with measures they called "non-self-reported" (administrative claims, pill counts or canister weight, plasma drug concentrations, electronic event monitoring, or clinical opinions). Across

86 comparisons of self-report and non-self-report measures, 37 (43 %) were categorized as highly concordant. The difference in concordance by type of self-report method was significant ($p < 0.01$), diaries and self-completion questionnaires showing a higher concordance with non-self-report measures compared with interviews. On the other hand, self-report measures were less likely to be concordant with electronic measures as compared with other non-self-report measures ($p < 0.01$) [65]. Finally, it is interesting to note that the correlation between these various methods remains moderate, underlying the fact that they explore different components of medication adherence. These methods are complementary and the combination of direct and indirect methods or indirect methods together is a useful approach to increase reliability and validity of collected data. In using these methods, it is critical to acknowledge the limitations of the methods and triangulate adherence data using two or more methods.

Triangulation between complementary methods can be applied in parallel to increase accuracy of methods or sequentially for refining the screening of non-adherent patients or for further exploration of adherence related issues. For example, data collected through electronic monitoring should be reconciled with pill-counts and structured patient interviews. Pill-counts allow the healthcare provider to verify whether there is an important discrepancy with electronically measured adherence rates, while structured interviews allow the healthcare provider to explore patients' opinions on adherence before reading the results of the electronic measure with the patient. Sequential use may be useful when healthcare providers use a screening self-report measure to screen for non-adherence; non-adherent patients may then be suitable candidates for using an electronic device as an educational tool.

Finally, a dichotomous cut-off differentiating adherent from non-adherent patients has long been omnipresent alongside adherence measurements. This cut-off has been traditionally but somehow arbitrarily fixed at 80 % since Haynes studies in tuberculosis [115], and often carried through to other chronic diseases without further clinical validation. Dichotomising adherence is useful for some statistical analyses. However, it is imperative that adherence levels or thresholds are clearly defined and are appropriate for the condition and treatments under investigation. Such thresholds vary with the measure used and may not have a specific clinical meaning, especially if adherence is not correlated with clinical outcomes, quality of life, or other patient health outcomes. The strength of association between adherence and clinical outcomes is more relevant.

Conclusion

A multitude of indirect measures of adherence exist in the literature, each with their own strengths and limitations. Triangulation of methods increases the validity and reliability of the adherence data collected.

It is important that appropriate methods are selected for the specific purposes of adherence studies or programs. Initiation of therapy is best measured when the patient returns to the health professional after the first prescription. Data on the time and frequency of visits, complemented with self-report findings, can provide information on initiation to therapy and issues surrounding medication

taking. Once a patient has initiated therapy, persistence rate to treatment should be measured. Electronic monitors, self-report and pharmacy refills and prescription claims databases are the more appropriate methods for measuring persistence rates. Pharmacy refills and prescription claims databases are particularly useful in large epidemiological studies. Finally, within a persistent population, implementation can be monitored by self report or electronic monitors. The choice of the methods will also depend on the design of the study, whether it is cross-sectional or longitudinal, prospective or retrospective.

Self-report and electronic monitors can also be used as routine clinical tools: self-report for screening large samples and identifying factors that influence medication taking and identifying patients at risk of non-adherence; and electronic monitors for supporting patients with adherence issues. Identification of suboptimal adherent behaviour and its causes, are crucial for understanding the impact of non-adherence on patient clinical outcomes, as well as the economic impact to the healthcare system. An accurate measure of adherence and a thorough understanding of factors that impact a patient's medication taking assist healthcare providers in developing tailored support for individual patients to promote and optimize adherence to therapy. Adherence to chronic medications is a dynamic behaviour that can be influenced by different factors over the course of a patient's therapy. It is therefore important that researchers and health professionals continuously monitor patients' adherence.

Overall, the adherence literature is limited by the inconsistency in defining adherence and using appropriate adherence measures. In order to compare and reproduce medication adherence results, researchers and healthcare providers have to consider, firstly, using an internationally accepted operational, standardized definition of medication adherence [7]; secondly, accurately describing medication adherence methods used; and thirdly ensuring the quality, validity and reliability of the methods and data analyses employed.

Conflicts of interest None.

Funding None.

Appendix

See Table 3.

Table 3 Literature review on medication adherence measures in chronic diseases

	References	Self-report	Electronic devices	Pharmacy Refill and Claims data	Specific recall*	Pill count	Blood/urine medication monitoring	Clinical outcome	Healthcare provider's report
Literature search	Vollmer et al. [14]			X	X				
	Dunbar-Jacob et al. [13]	X	X		X	X			
	McCarberg et al. [15]	X					X		
	Cook et al. [16]		X						
	Garfield et al. [17]	X							
	Spoelstra et al. [18]	X	X	X	X	X	X		X
	Mora et al. [19]	X							
	Vervloet et al. [20]		X	X	X				
	Devulapalli et al. [21]	X							
	Sajatovic et al. [22]	X	X	X		X	X		X
	Shi et al. [23]	X	X						
	Nakonezny et al. [24]	X	X			X			
	Shi et al. [25]	X	X						
	Carter et al. [26]	X	X	X		X			
	Velligan et al. [27]	X	X	X		X	X		
	Cohen et al. [28]	X		X					
	Dobbels et al. [29]	X							
	Greenlaw et al. [30]	X	X						
	Muzzarelli et al. [31]	X					X		
	Literature search	Berk et al. [32]	X	X			X	X	
Cohen et al. [33]		X	X						
Bell et al. [34]		X	X						
Velligan et al. [35]		X	X	X		X	X		X
Hansen et al. [36]		X	X	X					
Vreeman et al. [37]		X		X		X	X		
Zelikovsky et al. [38]		X							
Morisky et al. [39]		X						X	
Tzeng et al. [40]		X							
Zeller et al. [41]		X	X						
Reynolds et al. [42]		X	X					X	
Gossec et al. [43]		X	X	X		X	X		X
Cramer et al. [44]		X	X	X		X		X	
Gehi et al. [45]		X						X	
Bender et al. [46]		X	X						
Parker et al. [47]		X	X						X
Bryson et al. [48]				X					
Elm et al. [49]		X				X			
Wetzels et al. [50]			X	X				X	
Safren et al. [51]		X							
Escalada et al. [52]	X	X			X			X	
Berg et al. [53]	X	X	X		X	X			
Hearnshaw et al. [54]	X	X	X		X		X		
Velligan et al. [55]	X	X	X		X	X		X	
Pratt et al. [56]	X				X		X		
Chia et al. [57]	X	X	X		X				

Table 3 continued

	References	Self-report	Electronic devices	Pharmacy Refill and Claims data	Specific recall*	Pill count	Blood/urine medication monitoring	Clinical outcome	Healthcare provider's report
	Andrade et al. [58]			X					
	Kerr et al. [59]	X	X	X		X			
	Hess et al. [60]	X				X			
	Sikka et al. [61]			X					
	Maclaughlin et al. [62]	X		X		X			
	Nieuwkerk et al. [63]	X							
	Dolder et al. [64]	X		X					
	Garber et al. [65]	X	X	X		X	X		X
	DiMatteo [66]	X	X	X		X	X		X
	Butler et al. [67]	X					X		X
	Vik et al. [68]	X	X	X		X	X		X
	Feinn et al. [69]	X	X			X			
Manual search (in order of appearance)	Loayza et al. [70]	X					X		X
	Jay et al. [71]					X	X		
	Choo et al. [72]	X	X	X		X			
	Nunes et al. [1]	X							
	Simoni et al. [73]	X							
	Williams et al. [74]	X	X	X		X			
	George et al. [75]	X							
	Gadkari et al. [76]	X							
	Paterson et al. [77]	X							
	World Health Organization [6]	X	X	X		X	X		X
	Kimberlin et al. [78]	X	X	X		X	X		
	Zogg et al. [79]	X							
	Horne et al. [12]	X	X						
	LaFleur et al. [80]	X	X	X			X	X	X
	Lu et al. [81]	X	X						
	Doro et al. [82]	X	X						
	Matza et al. [83]	X							
	Krummenacher et al. [84]		X					X	
	Gertsch et al. [85]	X	X			X			
	Burnier et al. [86]		X					X	
	De Bruin et al. [87]		X						
	Dayer et al. [88]	X	X	X	X	X	X		
	Broomhead et al. [89]		X		X				
	Haberer et al. [90]	X	X			X		X	
	Ingerski et al. [91]		X						
	Daniels et al. [92]	X	X						X
	Hermann et al. [93]		X						
	Haberer et al. [94]		X			X		X	
	Arnet et al. [95]		X						
	Santschi et al. [96]		X						
	De Bleser et al. [97]		X		X				

Table 3 continued

	References	Self- report	Electronic devices	Pharmacy Refill and Claims data	Specific recall*	Pill count	Blood/urine medication monitoring	Clinical outcome	Healthcare provider's report
Manual search (in order of appearance)	Schmidt et al. [98]	X	X	X				X	X
	Osterberg et al. [99]	X	X	X		X	X	X	X
	Steiner et al. [100]			X					
	Vink et al. [101]			X					
	Watanabe et al. [102]			X				X	
	McKenzie et al. [103]			X					
	Karve et al. [104]			X					
	Cramer et al. [105]		X	X					
	Peterson et al. [106]			X					
	Blaschke et al. [107]		X						
	Lachaine et al. [108]			X					
	Krueger et al. [109]	X	X	X		X	X		
	Marcum et al. [110]	X	X	X		X			
	Murray et al. [111]	X	X	X		X			
Jonikas et al. [112]			X						
Palli et al. [113]			X					X	

* Specific recall, i.e. automated telephone reminders by short message service, smartphone medication adherence applications or acoustic reminders

References

- Nunes V, Neilson J, O'Flynn N, Calvert N, Kuntze S, Smithson H, et al. Clinical Guidelines and Evidence Review for Medicines Adherence: involving patients in decisions about prescribed medicines and supporting adherence [Internet]. London, National Collaborating Centre for Primary Care and Royal College of General Practitioners; 2009. 364p. [cited 2013 Jul 16]. Available from: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG76FullGuideline.pdf>.
- Haynes RB, Ackloo E, Sahota N, McDonald HP, Yao X. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(2):Cd000011.
- Golay A. Pharmacoeconomic aspects of poor adherence: can better adherence reduce healthcare costs? *J Med Econ*. 2011; 14(5):594–608.
- Gadkari AS, McHorney CA. Medication nonfulfillment rates and reasons: narrative systematic review. *Curr Med Res Opin*. 2010;26(3):683–705.
- Haynes RB, McDonald HP, Garg AX. Helping patients follow prescribed treatment: clinical applications. *JAMA*. 2002; 288(22):2880–3.
- Sabate E. Adherence to long-term therapies: Evidence for action [Internet]. Geneva: World Health Organisation; 2003. 196 p. [cited 2013 Jul 16]. Available from: <http://whqlibdoc.who.int/publications/2003/9241545992.pdf>.
- Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, Przemyslaw K, Demonceau J, Ruppert T, et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;73(5): 691–705.
- Burrell A, Wong P, Ollendorf D, Fuldeore M, Roy A, Fairchild C, et al. Defining compliance/adherence and persistence. ISPOR Special Interest Working Group. *Value Health*. 2005;8:A194–5.
- Baudrant-Boga M, Lehmann A, Allenet B. Thinking differently the patient medication compliance: from an injunctive posture to a working alliance between the patient and the healthcare provider: concepts and determinants. *Ann Pharm Fr*. 2012;70(1): 15–25 French.
- Schneider MP, Herzig L, Hampai DH, Bugnon O. Medication adherence in chronic patients: from its concepts to its management in primary care. *Rev Med Suisse*. 2013;9(386):1032–6 French.
- Allet B, Baudrant M, Lehmann A, Gauchet A, Roustit M, Bedouch P, et al. How can we evaluate medication adherence? What are the methods? *Ann Pharm Fr*. 2013;71(2):135–41 French.
- Horne R, Weinman J, Barber N, Elliot R, Morgan M. Concor- dance, adherence and compliance in medicine taking. London: Report for the National Co-ordinating Centre for NHS Service Delivery and Organisation R & D; 2005.
- Dunbar-Jacob J, Sereika SM, Houze M, Luyster FS, Callan JA. Accuracy of measures of medication adherence in a cholesterol-lowering regimen. *West J Nurs Res*. 2012;34(5):578–97.
- Vollmer WM, Xu M, Feldstein A, Smith D, Waterbury A, Rand C. Comparison of pharmacy-based measures of medication adherence. *BMC Health Serv Res*. 2012;12:155.
- McCarberg BH. A critical assessment of opioid treatment adherence using urine drug testing in chronic pain management. *Postgrad Med*. 2011;123(6):124–31.
- Cook P, Schmiede S, McClean M, Aagaard L, Kahook M. Practical and analytic issues in the electronic assessment of adherence. *West J Nurs Res*. 2012;34(5):598–620.
- Garfield S, Clifford S, Eliasson L, Barber N, Willson A. Suitability of measures of self-reported medication adherence for routine clinical use: a systematic review. *BMC Med Res Methodol*. 2011;11:149.

18. Spoelstra SL, Given CW. Assessment and measurement of adherence to oral antineoplastic agents. *Semin Oncol Nurs*. 2011;27(2):116–32.
19. Mora PA, Berkowitz A, Contrada RJ, Wisnivesky J, Horne R, Leventhal H, et al. Factor structure and longitudinal invariance of the Medical Adherence Report Scale-Asthma. *Psychol Health*. 2011;26(6):713–27.
20. Vervloet M, van Dijk L, Santen-Reestman J, van Vlijmen B, Bouvy ML, de Bakker DH. Improving medication adherence in diabetes type 2 patients through Real Time Medication Monitoring: a randomised controlled trial to evaluate the effect of monitoring patients' medication use combined with short message service (SMS) reminders. *BMC Health Serv Res*. 2011;11:5.
21. Devulapalli KK, Ignacio RV, Weiden P, Cassidy KA, Williams TD, Safavi R, et al. Why do persons with bipolar disorder stop their medication? *Psychopharmacol Bull*. 2010;43(3):5–14.
22. Sajatovic M, Velligan DI, Weiden PJ, Valenstein MA, Ogedegbe G. Measurement of psychiatric treatment adherence. *J Psychosom Res*. 2010;69(6):591–9.
23. Shi L, Liu J, Koleva Y, Fonseca V, Kalsekar A, Pawaskar M. Concordance of adherence measurement using self-reported adherence questionnaires and medication monitoring devices. *Pharmacoeconomics*. 2010;28(12):1097–107.
24. Nakonezny PA, Hughes CW, Mayes TL, Sternweis-Yang KH, Kennard BD, Byerly MJ, et al. A comparison of various methods of measuring antidepressant medication adherence among children and adolescents with major depressive disorder in a 12-week open trial of fluoxetine. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2010;20(5):431–9.
25. Shi L, Liu J, Fonseca V, Walker P, Kalsekar A, Pawaskar M. Correlation between adherence rates measured by MEMS and self-reported questionnaires: a meta-analysis. *Health Qual Life Outcomes*. 2010;8:99.
26. Carter BL, van Mil JWF. Comparative effectiveness research: evaluating pharmacist interventions and strategies to improve medication adherence. *Am J Hypertens*. 2010;23(9):949–55.
27. Velligan D, Sajatovic M, Valenstein M, Riley WT, Safren S, Lewis-Fernandez R, et al. Methodological challenges in psychiatric treatment adherence research. *Clin Schizophr Relat Psychoses*. 2010;4(1):74–91.
28. Cohen HW, Shmukler C, Ullman R, Rivera CM, Walker EA. Measurements of medication adherence in diabetic patients with poorly controlled HbA(1c). *Diabet Med*. 2010;27(2):210–6.
29. Dobbels F, Berben L, De Geest S, Drent G, Lennerling A, Whittaker C, et al. The psychometric properties and practicability of self-report instruments to identify medication nonadherence in adult transplant patients: a systematic review. *Transplantation*. 2010;90(2):205–19.
30. Greenlaw SM, Yentzer BA, O'Neill JL, Balkrishnan R, Feldman SR. Assessing adherence to dermatology treatments: a review of self-report and electronic measures. *Skin Res Technol*. 2010;16(2):253–8.
31. Muzzarelli S, Brunner-La Rocca H, Pfister O, Foglia P, Moschovitis G, Mombelli G, et al. Adherence to the medical regime in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2010;12(4):389–96.
32. Berk L, Hallam KT, Colom F, Vieta E, Hasty M, Macneil C, et al. Enhancing medication adherence in patients with bipolar disorder. *Hum Psychopharmacol*. 2010;25(1):1–16.
33. Cohen JL, Mann DM, Wisnivesky JP, Home R, Leventhal H, Musumeci-Szabo TJ, et al. Assessing the validity of self-reported medication adherence among inner-city asthmatic adults: the Medication Adherence Report Scale for Asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009;103(4):325–31.
34. Bell DJ, Wootton D, Mukaka M, Montgomery J, Kayange N, Chimpeni P, et al. Measurement of adherence, drug concentrations and the effectiveness of artemether-lumefantrine, chlorproguanil-dapsone or sulphadoxine-pyrimethamine in the treatment of uncomplicated malaria in Malawi. *Malar J*. 2009;8:204.
35. Velligan DI, Weiden PJ, Sajatovic M, Scott J, Carpenter D, Ross R, et al. The expert consensus guideline series: adherence problems in patients with serious and persistent mental illness. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(Suppl 4):1–46 quiz 7–8.
36. Hansen RA, Kim MM, Song L, Tu W, Wu J, Murray MD. Comparison of methods to assess medication adherence and classify nonadherence. *Ann Pharmacother*. 2009;43(3):413–22.
37. Vreeman RC, Wiehe SE, Pearce EC, Nyandiko WM. A systematic review of pediatric adherence to antiretroviral therapy in low- and middle-income countries. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27(8):686–91.
38. Zelikovsky N, Schast AP. Eliciting accurate reports of adherence in a clinical interview: development of the Medical Adherence Measure. *Pediatr Nurs*. 2008;34(2):141–6.
39. Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008;10(5):348–54.
40. Tzeng JI, Chang CC, Chang HJ, Lin CC. Assessing analgesic regimen adherence with the Morisky Medication Adherence Measure for Taiwanese patients with cancer pain. *J Pain Symptom Manage*. 2008;36(2):157–66.
41. Zeller A, Schroeder K, Peters TJ. An adherence self-report questionnaire facilitated the differentiation between nonadherence and nonresponse to antihypertensive treatment. *J Clin Epidemiol*. 2008;61(3):282–8.
42. Reynolds NR, Sun J, Nagaraja HN, Gifford AL, Wu AW, Chesney MA. Optimizing measurement of self-reported adherence with the ACTG Adherence Questionnaire: a cross-protocol analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;46(4):402–9.
43. Gossec L, Tubach F, Dougados M, Ravaud P. Reporting of adherence to medication in recent randomized controlled trials of 6 chronic diseases: a systematic literature review. *Am J Med Sci*. 2007;334(4):248–54.
44. Cramer JA, Benedict A, Muszbek N, Keskinaslan A, Khan ZM. The significance of compliance and persistence in the treatment of diabetes, hypertension and dyslipidaemia: a review. *Int J Clin Pract*. 2008;62(1):76–87.
45. Gehi AK, Ali S, Na B, Whooley MA. Self-reported medication adherence and cardiovascular events in patients with stable coronary heart disease: the heart and soul study. *Arch Intern Med*. 2007;167(16):1798–803.
46. Bender BG, Bartlett SJ, Rand CS, Turner C, Wamboldt FS, Zhang L. Impact of interview mode on accuracy of child and parent report of adherence with asthma-controller medication. *Pediatrics*. 2007;120(3):e471–7.
47. Parker CS, Chen Z, Price M, Gross R, Metlay JP, Christie JD, et al. Adherence to warfarin assessed by electronic pill caps, clinician assessment, and patient reports: results from the IN-RANGE study. *J Gen Intern Med*. 2007;22(9):1254–9.
48. Bryson CL, Au DH, Young B, McDonell MB, Fihn SD. A refill adherence algorithm for multiple short intervals to estimate refill compliance (ReComp). *Med Care*. 2007;45(6):497–504.
49. Elm JJ, Kamp C, Tilley BC, Guimaraes P, Fraser D, Deppen P, et al. Self-reported adherence versus pill count in Parkinson's disease: the NET-PD experience. *Mov Disord*. 2007;22(6):822–7.
50. Wetzels GE, Nelemans PJ, Schouten JS, Dirksen CD, van der Weijden T, Stoffers HE, et al. Electronic monitoring of adherence as a tool to improve blood pressure control. A randomized controlled trial. *Am J Hypertens*. 2007;20(2):119–25.
51. Safren SA, Duran P, Yovel I, Perlman CA, Sprich S. Medication adherence in psychopharmacologically treated adults with ADHD. *J Atten Disord*. 2007;10(3):257–60.

52. Escalada P, Griffiths P. Do people with cancer comply with oral chemotherapy treatments? *Br J Commun Nurs*. 2006;11(12): 532–6.
53. Berg KM, Arnsten JH. Practical and conceptual challenges in measuring antiretroviral adherence. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;43(Suppl 1):S79–87.
54. Hearnshaw H, Lindenmeyer A. What do we mean by adherence to treatment and advice for living with diabetes? A review of the literature on definitions and measurements. *Diabet Med*. 2006;23(7):720–8.
55. Velligan DI, Lam YW, Glahn DC, Barrett JA, Maples NJ, Ereshesky L, et al. Defining and assessing adherence to oral antipsychotics: a review of the literature. *Schizophr Bull*. 2006;32(4):724–42.
56. Pratt SI, Mueser KT, Driscoll M, Wolfe R, Bartels SJ. Medication nonadherence in older people with serious mental illness: prevalence and correlates. *Psychiatr Rehabil J*. 2006;29(4): 299–310.
57. Chia LR, Schlenk EA, Dunbar-Jacob J. Effect of personal and cultural beliefs on medication adherence in the elderly. *Drugs Aging*. 2006;23(3):191–202.
58. Andrade SE, Kahler KH, Frech F, Chan KA. Methods for evaluation of medication adherence and persistence using automated databases. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2006;15(8): 565–74.
59. Kerr T, Walsh J, Lloyd-Smith E, Wood E. Measuring adherence to highly active antiretroviral therapy: implications for research and practice. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2005;2(4):200–5.
60. Hess LM, Saboda K, Malone DC, Salasche S, Warneke J, Alberts DS. Adherence assessment using medication weight in a phase IIb clinical trial of difluoromethylornithine for the chemoprevention of skin cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14(11 Pt 1):2579–83.
61. Sikka R, Xia F, Aubert RE. Estimating medication persistency using administrative claims data. *Am J Manag Care*. 2005;11(7): 449–57.
62. MacLaughlin E, Raehl C, Treadway A, Sterling T, Zoller D, Bond C. Assessing medication adherence in the elderly: which tools to use in clinical practice? *Drugs Aging*. 2005;22(3):231–55.
63. Nieuwkerk PT, Oort FJ. Self-reported adherence to antiretroviral therapy for HIV-1 infection and virologic treatment response: a meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005;38(4):445–8.
64. Dolder CR, Lacro JP, Warren KA, Golshan S, Perkins DO, Jeste DV. Brief evaluation of medication influences and beliefs: development and testing of a brief scale for medication adherence. *J Clin Psychopharmacol*. 2004;24(4):404–9.
65. Garber MC, Nau DP, Erickson SR, Aikens JE, Lawrence JB. The concordance of self-report with other measures of medication adherence: a summary of the literature. *Med Care*. 2004;42(7):649–52.
66. DiMatteo MR. Variations in patients' adherence to medical recommendations: a quantitative review of 50 years of research. *Med Care*. 2004;42(3):200–9 Epub 2004/04/13.
67. Butler JA, Peveler RC, Roderick P, Horne R, Mason JC. Measuring compliance with drug regimens after renal transplantation: comparison of self-report and clinician rating with electronic monitoring. *Transplantation*. 2004;77(5):786–9.
68. Vik SA, Maxwell CJ, Hogan DB. Measurement, correlates, and health outcomes of medication adherence among seniors. *Ann Pharmacother*. 2004;38(2):303–12.
69. Feinn R, Tennen H, Cramer J, Kranzler HR. Measurement and prediction of medication compliance in problem drinkers. *Alcohol Clin Exp Res*. 2003;27(8):1286–92.
70. Loayza N, Crettol S, Riquier F, Eap CB. Adherence to antidepressant treatment: what the doctor thinks and what the patient says. *Pharmacopsychiatry*. 2012;45(5):204–7.
71. Jay MS, DuRant RH, Shoffitt T, Linder CW, Litt IF. Effect of peer counselors on adolescent compliance in use of oral contraceptives. *Pediatrics*. 1984;73(2):126–31.
72. Choo PW, Rand CS, Inui TS, Lee ML, Cain E, Cordeiro-Breault M, et al. Validation of patient reports, automated pharmacy records, and pill counts with electronic monitoring of adherence to antihypertensive therapy. *Med Care*. 1999;37(9):846–57.
73. Simoni JM, Kurth AE, Pearson CR, Pantalone DW, Merrill JO, Frick PA. Self-report measures of antiretroviral therapy adherence: a review with recommendations for HIV research and clinical management. *AIDS Behav*. 2006;10(3):227–45.
74. Williams AB, Amico KR, Bova C, Womack JA. A proposal for quality standards for measuring medication adherence in research. *AIDS Behav*. 2013;17(1):284–97.
75. George J, Mackinnon A, Kong DC, Stewart K. Development and validation of the Beliefs and Behaviour Questionnaire (BBQ). *Patient Educ Couns*. 2006;64(1–3):50–60.
76. Gadkari AS, McHorney CA. Unintentional non-adherence to chronic prescription medications: how unintentional is it really? *BMC Health Serv Res*. 2012;12:98.
77. Paterson C, Britten N. A narrative review shows the unvalidated use of self-report questionnaires for individual medication as outcome measures. *J Clin Epidemiol*. 2005;58(10):967–73.
78. Kimberlin CL, Winterstein AG. Validity and reliability of measurement instruments used in research. *Am J Health Syst Pharm*. 2008;65(23):2276–84.
79. Zogg JB, Woods SP, Saucedo JA, Wiebe JS, Simoni JM. The role of prospective memory in medication adherence: a review of an emerging literature. *J Behav Med*. 2012;35(1):47–62.
80. LaFleur J, Oderda GM. Methods to measure patient compliance with medication regimens. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2004;18(3):81–7.
81. Lu M, Safren SA, Skolnik PR, Rogers WH, Coady W, Hardy H, et al. Optimal recall period and response task for self-reported HIV medication adherence. *AIDS Behav*. 2008;12(1):86–94.
82. Doro P, Benko R, Czako A, Matuz M, Thurzo F, Soos G. Optimal recall period in assessing the adherence to antihypertensive therapy: a pilot study. *Int J Clin Pharm*. 2011;33(4):690–5.
83. Matza LS, Yu-Isenberg KS, Coyne KS, Park J, Wakefield J, Skinner EP, et al. Further testing of the reliability and validity of the ASK-20 adherence barrier questionnaire in a medical center outpatient population. *Curr Med Res Opin*. 2008;24(11):3197–206.
84. Krummenacher I, Cavassini M, Bugnon O, Schneider MP. An interdisciplinary HIV-adherence program combining motivational interviewing and electronic antiretroviral drug monitoring. *AIDS Care*. 2011;23(5):550–61.
85. Gertsch A, Michel O, Locatelli I, Bugnon O, Rickenbach M, Cavassini M, et al. Adherence to antiretroviral treatment decreases during postpartum compared to pregnancy: a longitudinal electronic monitoring study. *AIDS Patient Care STDS*. 2013;27(4):208–10.
86. Burnier M, Schneider MP, Chiolerio A, Stubi CL, Brunner HR. Electronic compliance monitoring in resistant hypertension: the basis for rational therapeutic decisions. *J Hypertens*. 2001;19(2): 335–41.
87. de Bruin M, Hospers HJ, van den Borne HW, Kok G, Prins JM. Theory- and evidence-based intervention to improve adherence to antiretroviral therapy among HIV-infected patients in the Netherlands: a pilot study. *AIDS Patient Care STDS*. 2005;19(6):384–94.
88. Dayer L, Heldenbrand S, Anderson P, Gubbins PO, Martin BC. Smartphone medication adherence apps: potential benefits to patients and providers. *J Am Pharm Assoc* (2003). 2013;53(2): 172–81.
89. Broomhead S, Mars M. Retrospective return on investment analysis of an electronic treatment adherence device piloted in

- the Northern Cape Province. *Telemed J E Health*. 2012;18(1): 24–31.
90. Haberer JE, Kahane J, Kigozi I, Emenyonu N, Hunt P, Martin J, et al. Real-time adherence monitoring for HIV antiretroviral therapy. *AIDS Behav*. 2010;14(6):1340–6.
 91. Ingerski LM, Hente EA, Modi AC, Hommel KA. Electronic measurement of medication adherence in pediatric chronic illness: a review of measures. *J Pediatr*. 2011;159(4):528–34.
 92. Daniels T, Goodacre L, Sutton C, Pollard K, Conway S, Peckham D. Accurate assessment of adherence: self-report and clinician report vs electronic monitoring of nebulizers. *Chest*. 2011;140(2):425–32.
 93. Hermann MM, Ustundag C, Diestelhorst M. Electronic compliance monitoring of topical treatment after ophthalmic surgery. *Int Ophthalmol*. 2010;30(4):385–90.
 94. Haberer JE, Robbins GK, Ybarra M, Monk A, Ragland K, Weiser SD, et al. Real-time electronic adherence monitoring is feasible, comparable to unannounced pill counts, and acceptable. *AIDS Behav*. 2012;16(2):375–82.
 95. Arnet I, Walter PN, Hersberger KE. Polymedication Electronic Monitoring System (POEMS)—a new technology for measuring adherence. *Front Pharmacol*. 2013;4:26.
 96. Santschi V, Wuerzner G, Schneider MP, Bugnon O, Burnier M. Clinical evaluation of IDAS II, a new electronic device enabling drug adherence monitoring. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007;63(12): 1179–84.
 97. De Bleser L, Vincke B, Dobbels F, Happ MB, Maes B, Vanhaecke J, et al. A new electronic monitoring device to measure medication adherence: usability of the Helping Hand. *Sensors (Basel)*. 2010;10(3):1535–52.
 98. Schmidt S, Sheikzadeh S, Beil B, Patten M, Stettin J. Acceptance of telemonitoring to enhance medication compliance in patients with chronic heart failure. *Telemed J E Health*. 2008;14(5):426–33.
 99. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*. 2005;353(5):487–97.
 100. Steiner JF, Prochazka AV. The assessment of refill compliance using pharmacy records: methods, validity, and applications. *J Clin Epidemiol*. 1997;50(1):105–16.
 101. Vink NM, Klungel OH, Stolk RP, Denig P. Comparison of various measures for assessing medication refill adherence using prescription data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2009;18(2):159–65.
 102. Watanabe JH, Bounthavong M, Chen T. Revisiting the medication possession ratio threshold for adherence in lipid management. *Curr Med Res Opin*. 2013;29(3):175–80.
 103. McKenzie MC, Lenz TL, Gillespie ND, Skradski JJ. Medication Adherence Improvements in Employees Participating in a Pharmacist-Run Risk Reduction Program [Internet]. *Innov Pharm*. 2012;3(4):article 94. [cited 2013 Jul 16]. Available from: http://www.pharmacy.umn.edu/innovations/prod/groups/cop/@pub/@cop/@innov/documents/article/cop_article_421024.pdf.
 104. Karve S, Cleves MA, Helm M, Hudson TJ, West DS, Martin BC. Good and poor adherence: optimal cut-point for adherence measures using administrative claims data. *Curr Med Res Opin*. 2009;25(9):2303–10.
 105. Cramer JA, Roy A, Burrell A, Fairchild CJ, Fuldeore MJ, Ollendorf DA, et al. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health*. 2008;11(1):44–7.
 106. Peterson AM, Nau DP, Cramer JA, Benner J, Gwady-Sridhar F, Nichol M. A checklist for medication compliance and persistence studies using retrospective databases. *Value Health*. 2007;10(1):3–12.
 107. Blaschke TF, Osterberg L, Vrijens B, Urquhart J. Adherence to medications: insights arising from studies on the unreliable link between prescribed and actual drug dosing histories. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2012;52:275–301.
 108. Lachaine J, Beauchemin C, Sasane R, Hodgkins PS. Treatment patterns, adherence, and persistence in ADHD: a Canadian perspective. *Postgrad Med*. 2012;124(3):139–48.
 109. Krueger KP, Berger BA, Felkey B. Medication adherence and persistence: a comprehensive review. *Adv Ther*. 2005;22(4):313–56.
 110. Marcum ZA, Gellad WF. Medication adherence to multidrug regimens. *Clin Geriatr Med*. 2012;28(2):287–300.
 111. Murray MD, Morrow DG, Weiner M, Clark DO, Tu W, Deer MM, et al. A conceptual framework to study medication adherence in older adults. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2004;2(1):36–43.
 112. Jonikas MA, Mandl KD. Surveillance of medication use: early identification of poor adherence. *J Am Med Inf Assoc*. 2012;19(4):649–54.
 113. Palli SR, Kamble PS, Chen H, Aparasu RR. Persistence of stimulants in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2012;22(2):139–48.
 114. Digital Health Feedback System. Proteus Digital Health 2013. [cited 2013 Jul 16]. Available from: <http://www.proteusdigitalhealth.com/technology/digital-health-feedback-system/>.
 115. Haynes RB, Sackett DL. Compliance with therapeutic regimens. Baltimore: John Hopkins Univ. Press; 1976 293 p.

Apport pour la pratique

Il existe une multitude de mesures indirectes de l'adhésion thérapeutique dans la littérature, mais il n'y a pas de gold standard. Seule la triangulation des différentes méthodes permet d'approcher le comportement d'adhésion médicamenteuse du patient (43,58,75,76).

Les mesures et leurs méthodes doivent être entièrement décrites et inclure des définitions opérationnelles normalisées au niveau international de l'adhésion thérapeutique afin de faciliter les comparaisons entre les études et les contextes.

Pour améliorer les pratiques de quantification de l'adhésion médicamenteuse, il est également nécessaire d'utiliser des critères homogénéisés pour le traitement des données et le seuil d'adhésion médicamenteuse utilisé. Le seuil à 80% est souvent retenu du fait de sa validité apparente sans être défini et validé dans le contexte spécifique pour chaque médicament ou classe thérapeutique selon les caractéristiques pharmacocinétiques et dynamiques, avec ou sans autres facteurs contextuels mais aussi avec une utilisation après validation contre critère clinique pertinent pour être utile dans la clinique (77).

De plus, la recherche sur l'évaluation ou la gestion de l'adhésion thérapeutique applique des approches issues de la science de l'observation, de l'intervention et de l'implémentation qui couvrent de nombreuses disciplines et exigent une conceptualisation cohérente et des méthodes valables, des analyses appropriées et des rapports complets et précis.

Sur cette base, la société internationale ESPACOMP a émis des recommandations des approches standards pour les recherches sur l'adhésion médicamenteuse (EMERGE - ESPACOMP Medication Adherence Reporting Guidelines) basées sur la taxonomie ABC (63).

L'évaluation de l'adhésion médicamenteuse doit être une composante essentielle de l'analyse d'efficacité des thérapeutiques pour les patients atteints de maladies chroniques. Celle-ci permet aux pharmaciens et aux autres prestataires de soins de santé de dépister, de quantifier, d'identifier les obstacles et les facteurs facilitant la prise de médicaments, de surveiller et traiter la prise de médicaments du patient au fil du temps.

Plus on avance, plus c'est la complexité du phénomène qui frappe. Le patient évolue au cours du temps, tout au long de sa prise de traitement et chaque patient se comporte différemment. L'adhésion médicamenteuse présente des différences intrapersonnelles et interpersonnelles, qui dépendront notamment de la maladie, du traitement médicamenteux, des facteurs démographiques et socio-économiques, du système de soins, et encore plus largement, de son entourage, et du patient lui-même, de ses croyances, son expérience et ses connaissances. C'est pourquoi, le construit de l'adhésion médicamenteuse est complexe et reste difficile à appréhender. Nous en proposons une synthèse dans le paragraphe suivant.

3) Facteurs influençants l'adhésion médicamenteuse

L'adhésion médicamenteuse représente un comportement dynamique, variable dans le temps et dans la forme (23).

Le comportement du patient est soumis à de multiples influences et contraintes, qui peuvent se modéliser selon 5 dimensions : la maladie (son impact objectif sur le patient) ; le traitement médicamenteux (sa complexité de mise en œuvre) ; le patient (ses ressources cognitives et psychoaffectives) ; le contexte démographique et socio-économique ; le système de soins (la relation patient-soignant) (23,42,76,78).

Une revue réalisée par Kardas et al. rapporte 771 facteurs individuels associés avec la prise du traitement au long cours. La grande majorité des facteurs individuels cible l'implémentation, 47 sont rapportés comme des déterminants de la persistance et aucun ne concerne l'initiation, ce qui peut être lié à un biais de publication (de fait, cette phase est beaucoup moins étudiée que l'implémentation et la persistance (79)). Le tableau 2 détaille les différents déterminants de l'adhésion du patient au traitement médicamenteux et leur impact.

Dimensions	Déterminants
Maladie	Troubles cognitifs, visuels, de la personnalité
	Absence de symptômes
	Sévérité de la maladie / Tpe
	Addictions (drogues, alcool, tabac)
	Etat dépressif / Condition psychiatrique
	Durée de la maladie
	Diagnostic/ indication
Traitement médicamenteux	Complexité du traitement
	Effets indésirables
	Efficacité du traitement
	Temps quotidien dédié au traitement
	Type de traitement, Modalités d'administration
	Durée du traitement
Facteurs démographiques et socio-économiques	Age, genre, statut marital
	Facteurs familiaux
	Statut d'emploi
	Statut socio économique
	Stigmatisation sociale de la maladie
	Coûts liés à prise en charge et accessibilité aux soins
	Appartenance ethnique
	Appartenance culturelle
Patient et/ou Entourage	Savoirs théoriques, Education,
	Savoirs pratiques, Compétences d'auto-soins, Méta-savoirs
	Expériences antérieures
	Fonctions cognitives, gestion des oublis et rappels
	Soutien familial
	Représentations liées à la maladie et aux médicaments
	Profil psychologique et Emotions
	Ressources externes
	Ressources internes
Système de soins	Qualité de la relation thérapeutique patient-soignant : caractéristiques, Communication, informations concernant l'utilisation des médicaments, capacités, compétences à développer par les soignants
	Barrières aux soins : Accessibilité et qualité du réseau de soins
	Organisation des soins : Approvisionnement, Prescription par un spécialiste, Disponibilité des soignants, Continuité des soins et suivi

Tableau 2: Différents déterminants de l'adhésion du patient au traitement médicamenteux d'après (23,55,58,79)

D'après Horne (2006), l'adhésion médicamenteuse est « *une action rationnelle par rapport aux croyances du patient, aux circonstances, à ses priorités, ses préférences et ses expériences, même si ces perceptions et ces actions peuvent être différentes des attentes médicales et de leur rationalité* » (80). L'adhésion médicamenteuse ne constitue pas une finalité en soi et doit être envisagée comme un indicateur d'adaptation du patient aux contraintes imposées par la maladie et son traitement (76). Elle est « *un reflet du vécu existentiel d'une maladie* » selon Anne Lacroix (81).

Le défaut d'adhésion médicamenteuse paraît parfois comme inadapté d'un point de vue extérieur et d'un point de vue médical, mais du point de vue du patient, il est le résultat logique de son contexte de vie, de ses croyances et de son expérience passée. C'est une expérience personnelle, ce qui implique de la part des soignants, une compréhension contextualisée des raisons de l'adhésion ou de la non-adhésion aux médicaments, en vue d'élaborer des interventions personnalisées, qui seront dispensées au moment où les personnes en ont le plus besoin (82).

L'adhésion médicamenteuse est un comportement variable influencé par des facteurs modifiables ou non, qui vont être responsables de défauts d'adhésion intentionnels ou non. Les défauts intentionnels découlent des croyances, des attitudes et des attentes qui influencent la motivation des patients à initier et à poursuivre le traitement. Ils correspondent à l'expression des obstacles cognitifs et émotionnels.

Les défauts non intentionnels résultent des limitations de capacité et de ressources qui empêchent les patients de mettre en œuvre leurs décisions de suivre les recommandations de traitement et impliquent des contraintes individuelles (par exemple, mémoire, dextérité, etc.) et des aspects de leur environnement (par exemple, problèmes d'accès aux

prescriptions, coût des médicaments, demandes concurrentes, etc.). C'est l'expression des obstacles pratiques (64).

Les patients peuvent être confrontés à ces deux formes de non adhésion, simultanément ou non, selon les évènements de vie rencontrés (83).

Certains patients mettent en place des stratégies organisationnelles tellement complexes qu'elles peuvent augmenter le risque d'oubli. Cela peut être le cas par exemple pour certains patients qui cachent leurs traitements anti-rétroviraux ou les reconditionnent pour limiter les divulgations non désirées de leur statut de séropositif et prévenir la stigmatisation (84).

Une étude que nous avons réalisée sur les représentations croisées entre patients et soignants, dans le cadre de la greffe, a révélé la présence de représentations des patients induites par les soignants. Lors de l'explication des traitements à prendre après la greffe, ces derniers présentaient les thérapeutiques en séparant les immunosuppresseurs d'un côté, les anti-infectieux de l'autre, et « les autres » traitements. Cette formulation était responsable à tort d'une minimisation de l'importance de ces « autres » traitements, pourtant indispensables, conduisant à des comportements inadaptés (85).

La dissimulation par le patient de son comportement de prise de médicaments est souvent motivée par des émotions, tant de la part du soignant que du patient (86). Si certains facteurs identifiés ne sont pas modifiables, tels que le sexe féminin ou la dépression, associés à la non-adhésion intentionnelle, ou le jeune âge et le fait de ne plus être en couple, associés à la non-adhésion non intentionnelle (87), les facteurs modifiables identifiés pourront être ciblés de différentes manières dans les interventions visant à accroître l'adhésion médicamenteuse (88).

La confiance, la communication et l'empathie sont des prédicteurs de l'adhésion médicamenteuse indispensables à l'amélioration de la reconnaissance et de la compréhension par les soignants des croyances, des craintes et des valeurs des patients, ainsi que de leurs propres préjugés (86).

L'oubli est la première cause de non adhésion non intentionnelle (89). Il peut être limité par le fait d'avoir une routine ancrée autour de la prise médicamenteuse, avec une prise des médicaments automatisée voir ritualisée, à un moment particulier de la journée, dans un espace précis, en lien avec une autre activité (90,91). Ainsi les patients qui combinent la prise de médicaments avec des habitudes existantes ont 3,7 fois plus de chances de prendre leurs traitements comme prescrit que les patients qui n'intègrent pas la prise de médicaments avec des habitudes quotidiennes existantes (92). Pour remédier aux défaillances involontaires, les facteurs stables inhérents au patient, à la maladie et au traitement doivent être ciblés (88). Dans ce cadre, les interventions comme la planification ou le coping planning peuvent être proposées au patient (93).

Dans le cadre du suivi de patients diabétique de type 2, une étude met en évidence les principales divergences entre la compréhension des obstacles à l'adhésion au traitement par les patients et celle des professionnels de santé. Sept catégories d'obstacles ont été identifiés : les expériences émotionnelles en tant que motivations positives et négatives à l'adhésion, la non-conformité intentionnelle, la relation et la communication patient-fournisseur, l'information et la connaissance, l'administration des médicaments, les croyances sociales et culturelles, et les questions financières. Le counseling et les interventions visant à améliorer l'adhésion aux médicaments s'avèrent plus efficaces grâce à une meilleure intégration de la perspective et des valeurs du patient (94).

Au final, Il s'avère indispensable de penser le patient comme un partenaire dont on respecte l'autonomie et la liberté de choix. Pour agir de façon positive sur l'adhésion médicamenteuse, une revue réalisée sur l'impact de l'empowerment sur l'adhésion montre que la croyance des patients dans leur propre capacité et le locus de contrôle interne de leur santé doit être simultanément présents avec la reconnaissance du rôle du médecin dans la gestion de leur maladie (95).

La mise en œuvre des comportements de santé est complexe et de nombreux modèles explicatifs nous aident à appréhender la multitude des facteurs intentionnels et non-intentionnels en jeu pour le patient chronique. La littérature sur la mesure du comportement d'adhésion médicamenteuse permet plusieurs constats : 1. Plusieurs définitions sont retrouvées dans la littérature ; 2. Il existe pléthore d'outils de mesure qui sont essentiellement construits pour la recherche clinique et tournés sur la quantification du phénomène plutôt que sa qualification ; 3. Parmi ces outils de mesure, ceux de type « auto-rapportées » restent les plus adaptées en pratique courante, adaptables selon la cible et sans limitation financière ; 4. Il existe de nombreuses barrières à l'adhésion médicamenteuse, qui demandent à être identifiées et qualifiées, afin d'être en capacité de construire un accompagnement personnalisé du patients.

L'objectif du protocole de recherche qui suit est de répondre à nos besoins de mise à disposition d'un outillage de routine clinique (simple, auto-administré, réalisable en pratique courante, y compris en ambulatoire), visant à cibler les patients en difficulté avec la prise de leur traitement médicamenteux. Il ne s'agit pas de proposer un énième score pour

catégoriser les patients, mais de pouvoir utiliser un questionnaire dans un but de routine clinique, permettant d'identifier les différents freins et leviers modifiables liés au défaut d'adhésion médicamenteuse. Cet outil sera utilisé pour ouvrir la communication avec le patient sur ce défi quotidien qu'est la prise des médicaments et pour permettre aux soignants de mettre en œuvre des interventions personnalisées d'accompagnement.

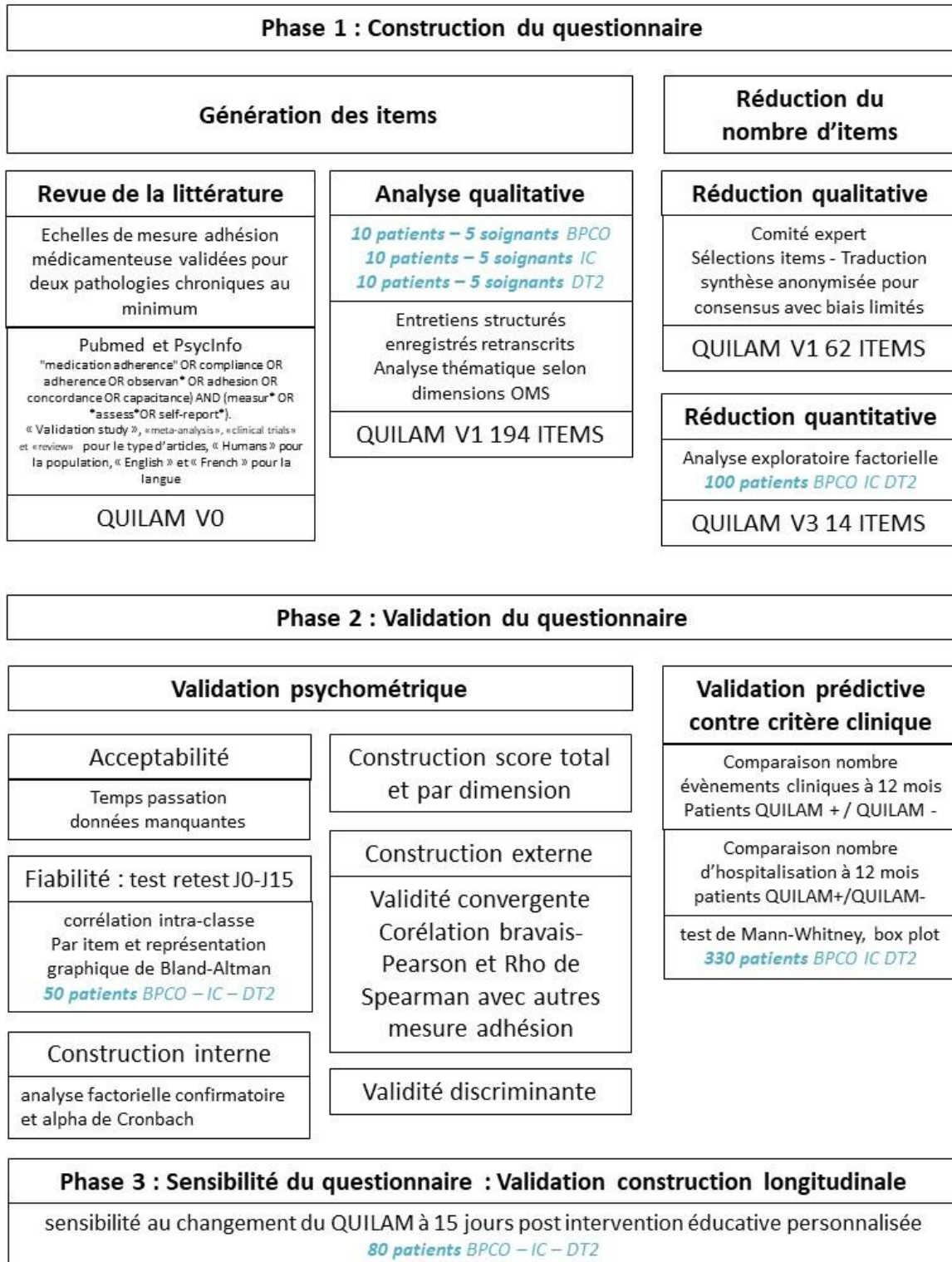
CONSTRUCTION ET VALIDATION D'UN OUTIL D'IDENTIFICATION DES FREINS ET LEVIERS DE L'ADHESION MEDICAMENTEUSE

En tant que clinicien, nous nous intéressons non pas à la quantification du phénomène d'adhésion médicamenteuse mais plutôt à sa qualification, dans le but d'adapter le suivi éducatif selon les freins et les barrières identifiées à la prise médicamenteuse. Ainsi, nous nous focalisons dans ce chapitre sur les mesures autorapportées adaptées à la routine clinique.

Corroborant certains constats de notre propre revue de la littérature sur les méthodes de mesure indirectes (présentée précédemment), la revue de Garfield et al. cible spécifiquement les mesures autorapportées utilisées en routine. 58 questionnaires sont passés au crible. Selon les auteurs, la critique principale est le défaut d'adossement de ces outils à des modèles psycho-sociaux sous-jacents, ainsi que le défaut de construit initial, très peu d'outils se fondant sur une phase d'analyse qualitative initiale auprès de patients, ce qui, selon les auteurs, limite la pertinence et l'exhaustivité des données recueillies. Les propriétés psychométriques des outils ne sont disponibles que pour 16 questionnaires, la sensibilité de ces échelles est jugée acceptable dans 43 cas sur 58. La fiabilité est jugée acceptable pour 19 outils, à l'exception de l'échelle de Morisky pourtant largement utilisé pour lequel 4 articles rapportent une fiabilité acceptable et 4 autres articles restituent une faible fiabilité (96). Cet outil validé en langue française (97) est très utilisé notamment du fait de sa simplicité d'utilisation. A l'inverse de la majorité des outils qui surestiment l'adhésion médicamenteuse du fait d'un défaut de mémoire et/ou du biais de désirabilité, ce questionnaire est peu discriminant. La majorité des patients se retrouve catégorisée comme non adhérents (76).

Sur base de ces mêmes constats, Hahn et al. ont construit le questionnaire Ask-20, pour identifier les barrières à l'adhésion médicamenteuse modifiables, sur lesquelles mettre en œuvre une intervention spécifique. Cet outil, construit sur base d'une revue de littérature, puis validé par un panel d'experts cliniciens puis de patients, comporte au final 12 types de barrières à l'adhésion médicamenteuse pour 20 items (98). Nous avons identifié 3 limites à cet outil : 1. le nombre de barrières identifiées pourrait être réduit (5 selon l'OMS (42): la maladie (son impact objectif sur le patient) ; le traitement médicamenteux (sa complexité de mise en œuvre et les contraintes qu'il impose au patient) ; le patient (ses savoirs et ses représentations, ses ressources psycho-sociales) ; le contexte démographique et socio-économique ; le système de soins (les compétences psycho-éducatives des soignants ; l'organisation des soins)). La stratégie de réduction opérée dans une seconde version courte de l'outil (Ask-12) focalise uniquement sur les comportements, croyances et la praticité du traitement (99). De plus, les auteurs ne décrivent pas le lien entre les barrières identifiées et l'intention éducative spécifique à chacune. En troisième lieu, l'outil a fait l'objet d'une validation psychométrique mais pas d'une validation clinique. Au final, cet outil est financé par un industriel du médicament, ce qui limite son accessibilité.

Devant l'absence d'outil pré-existant qui réponde à nos critères, notre projet s'articule en trois phases (cf Figure 9.) visant à : 1. élaborer un instrument permettant d'évaluer les freins à l'adhésion médicamenteuse chez des patients chroniques ; 2. Réaliser la validation psychométrique de l'instrument ; 3. évaluer la sensibilité de l'instrument lors d'une phase d'intervention éducative.



BPCO : BronchoPneumopathie Chronique Obstructive – IC : Insuffisance cardiaque – DT2 : Diabète de type 2

Figure 10 : Flow chart du projet QUILAM

PUBLICATION : Lehmann A., Meslot C., Matthieu Roustit M., Bardet J-D., Gauchet A, Allenet B. Development of a self-administered QUEStionnaire for the clinical routine to Identify the Levers of Adherence to Medication regimens for chronic disease (*Soumission en cours*)

Objectif : L'objectif de ce travail était de développer un questionnaire générique nommé QUILAM pour la routine clinique identifier les barrières et les leviers d'adhésion aux médicaments afin de les améliorer.

Matériels et méthodes : Cette étude a été menée dans une population de patients atteints de maladies génériques emblématiques : diabète de type 2, maladie pulmonaire obstructive chronique ou insuffisance cardiaque. Une revue de la littérature ainsi qu'une analyse qualitative pour chaque pathologie auprès de 10 patients et 5 prestataires de soins ont été réalisées de concert, afin de générer une première matrice des possibles items associés à un défaut d'adhésion médicamenteuse. Une réduction qualitative a ensuite été effectuée combinant l'avis d'experts et procédure statistique. La fiabilité dans le temps a été évaluée pour comparer la stabilité du questionnaire entre le jour 0 et le jour 15.

Résultats : Les thèmes des 5 dimensions qui influencent l'adhésion aux médicaments selon l'OMS ont été identifiés lors de l'analyse qualitative et sont illustrés dans une matrice initiale comprenant 194 items validés dans plusieurs pathologies de la revue de littérature. La phase de réduction a permis d'aboutir à 14 items, répartis en 4 dimensions (présentés sous la forme d'échelle de Likert à 7 points) auxquels nous avons associé une échelle visuelle analogique visant à capturer un jugement global autorapporté par le patient.

Les résultats mettent en évidence une bonne acceptabilité du QUILAM avec un nombre réduit de données manquantes et un temps de passage entre 5 et 10 minutes et une concordance acceptable des résultats entre D0 et D15.

**Development of a self-administered QUestionnaire for the clinical routine to Identify the
Levers of Adherence to Medication regimens for chronic disease**

Audrey Lehmann^{1,2,4}, Carine Meslot^{1,2,3}, Matthieu Roustit^{4,5}, Jean-Didier Bardet^{2,4}, Aurélie
Gauchet^{1,3}, Benoît Allenet^{1,2,4}

1 University Grenoble-Alpes, Grenoble, France

2 TIMC-IMAG UMR 5525 / ThEMAS, Grenoble, France

3 Laboratoire Interuniversitaire de Psychologie (LIP), Grenoble, France

4 Pharmacy department, Grenoble University Hospital, Grenoble, France

5 Clinical Research Center, Inserm CIC, Grenoble University Hospital, Grenoble, France.

Corresponding author : Audrey LEHMANN

Objective: The objective of this work was to develop a generic questionnaire for clinical routine to identify barriers and levers to medication adherence, in order to implement targeted interventions.

Materials and Methods: This study was conducted in a population of patients with chronic diseases, including type 2 diabetes, chronic obstructive pulmonary disease or heart failure. Literature review and qualitative analysis of interviews for each pathology from 10 patient and 5 healthcare providers were made to generate items. Qualitative reduction was conducted by an expert committee, and followed by quantitative item reductions. Stability over time was subsequently between Day 0 and Day 15.

Results: 194 items were identified and grouped into 5 dimensions that influence medication adherence according to the WHO were identified during the qualitative analysis and are illustrated by the 194 items validated in several pathologies from the literature review. After reduction, the questionnaire consisted of 14 questions each scored on a 7-point Likert scale. A visual analogue scale from 0 to 100 was added after literature review to refer to medication adherence in general. Results showed a good acceptability of the questionnaire, with a reduced number of missing data and a passing time between 5 and 10 minutes and acceptable concordance of the results between D0 and D15.

Conclusion: It is the first scale available in French to identify the barriers and levers of medication adherence in generic disease patients in order to carry out personalized interventions to improve patient management.

INTRODUCTION

Chronic diseases are responsible for 63% of deaths, the leading cause of death in the world (1). Clinical outcomes of patients with chronic disease depend largely on medication adherence (2) Yet, adherence to long-term therapy for chronic illnesses in western countries only averages 50% (3). Medication nonadherence is considered as a global silent epidemic that leads to major economic and public health problem for health care systems (4,5).

Medication adherence represents a dynamic behavior, variable in time and form (6) defined according to three operational and quantifiable parameters: Initiation, Implementation, and Persistence (7). While initiation represents a discontinuous or binary process for which a yes or no answer can be given, implementation and persistence are two continuous behaviors. 16% of patients never initiate their prescribed treatment (8) while 50% of patients discontinue their treatment within the first year (9). Implementation is inconsistent for patients who continue to take their treatment, (10) and finally half of the prescription drugs dispensed each year are not taken as prescribed (11).

Intentional non-adherence arises from the beliefs, attitudes and expectations that influence patients' motivation to begin and continue the treatment regimen. It responds to the expression of cognitive and emotional barriers. Unintentional non-adherence results from capacity and resource limitations that prevent patients from implementing their decisions to follow treatment recommendations and involves individual constraints and aspects of their environment. It is the expression of practical barriers (12). Patients can and often do report both forms of non-adherence simultaneously or according to life events (13).

There is no gold standard for the assessment of medication adherence. Ideally, a simple, valid and reliable method for detecting prevalence and types of non-adherence is needed (12). Such a method should be reproducible and sensitive to changes in adherence. Many methods are available to assess patient adherence, each with its own specific limitations and none is necessarily better than another (14), and each method appears to capture different information about medication adherence (15). On one hand, direct methods provide evidence of drug intake; on the other hand, indirect methods provide proxy data to capture patient behavior as accurately as possible. Triangulation of the different methods makes it possible to get closer to the patient's medication adherence behavior.

Finally, there is a plethora of tools to measure medication adherence essentially built for clinical research and focused on the quantification of the phenomenon. None of them meets the conditions required in our opinion, which are: 1. to be able to discriminate patients at risk of drug non-adherence in clinical routine ; 2. to describe the major dimensions associated with this non-adherence, so that the health care team can adapt the patient's care ; 3. to present acceptable measurement properties according to the COSMIN Checklist (16) ; 4. to Provide interventional input for each barrier identified; 5. To warrant psychometric validation against non-questionnaire measures and clinical outcomes.

We aim at constructing a generic tool for routine clinical (simple, self administered, achievable in current practice, including outpatient) to monitor intentional and unintentional medication adherence on the 3 processes of the ABC taxonomy (initiation, implementation and persistence) whatever chronic disease. Unlike other existing scales, the emphasis is on

the qualification of adherence rather than quantification to identify modifiable barriers and levers. Herein we present the construction of the scale, reliability and preliminary psychometric properties.

METHOD :

1. Study Design

QUILAM project is divided into two phases: 1. Development of a self-administered questionnaire to screen chronic patient at risk of medication non adherence; 2. psychometric validation of the instrument (see Fig 1)

2. Study population

We included patients with frequent chronic diseases, i.e. type 2 diabetes, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) or heart failure. Patients were interviewed by clinical pharmacists and psychologists in different units of Grenoble University Hospital. All patients were informed of the study before inclusion, and ethical approval was obtained on March 7th, 2013 (CECIC Rhône-Alpes-Auvergne, Clermont-Ferrand, Institutional Review Board 5891). Patients participated in the study voluntarily, without any financial compensation.

For the items reduction, patients were recruited during full hospitalization, day care, or before or after regular consultations with their physician.

For the first test-retest, ambulatory patients were recruited at the hospital or during a regular consultation with the attending specialist.

For the second test-retest, Patients were all included at their regular pharmacy during medication dispensing.

3. Data Collection

Reduction phase and test-retest

The following data were collected: patient data (age, gender, level of education, marital status), disease data (disease, time since diagnosis) and drug therapy data (patient requiring assistance to manage medication or not, number of drugs prescribed for the chronic disease, time since the treatment was started, concomitant drugs). At the end of the 15 min interview, self-administered questionnaires were left for the patient to complete alone and collected 30 min after or later.

Some patients were not autonomous and several questionnaires were completed with the help of the interviewer during the first test retest (most frequent reason: glasses forgotten at home).

Medication adherence measure

Medication adherence was measured as comparison measure using the French version of the MMAS-8 (Korb- Savoldelli et al., 2012), one of the most widely disseminated tools validated in French, including eight items with scores ranging from 0 to 8, higher scores representing better adherence. Participants responded on a binary scale with “yes” (1) or “no” (0) anchors for seven of the items with one item reverse scored, and on a 5-point Likert scale for one item (“never or rarely” (1), “from time to time” (0.75), “sometimes” (0.50),

“frequently” (0.25), “all the time” (0)). Scores on these subscales range between 0 and 3, with higher scores representing better adherence.

QUILAM (reduction phase only): composed by a visual analogue scale from Kalichman et al. adapted to refer to medication adherence in general “On a scale from 0 to 100 (0 means that you never take your treatment, and 100 that you always take it, at the prescribed hour and dose adapted) and 62 items selected by the expert committee scored on a 7-point Likert scale.

4. Item selection

Literature review

A literature search was conducted on PubMed and PsycInfo databases to identify self-reported scales measuring drug adherence, and validated in several chronic diseases. The following terms were used to search databases: ("medication adherence" OR compliance OR adherence OR observan* OR adhesion OR concordance OR capacitance) AND (measur* OR *assess*) AND (measur* OR *assess*)OR self-report*). The following search criteria were checked: "Validation study" for article type, "Humans" for population, "English" and "French" for language.

The criteria for inclusion in the review were articles validating a scale measuring drug adherence in chronic diseases. The scale should be validated in at least two chronic conditions. A manual search of references cited in the included articles was also conducted to complete the literature search.

Qualitative analysis:

Semi structured interviews were conducted with 10 patients and 5 of their caregivers for each pathology targeted. Interviews were conducted using a structured grid to ask patients and healthcare professionals about the barriers and levers to medication adherence. They were recorded after agreement of the interviewees and then transcribed for analysis.

A thematic analysis of the semi-structured interviews was conducted to complement the themes addressed from the literature review. The thematic analysis consisted in classifying the verbatim according to the five WHO dimensions (3), namely disease, drug treatment, demographic and socio-economic factors, the patient and/or the entourage, and the health care system with table grid derived from Baudrant et al. including sub-dimension (6). Coding of verbatim in these categories was carried out independently by 1 pharmacist and 1 psychologist.

This analysis allowed the questionnaire to be completed in the event that the items from the literature did not cover all the themes, in order to add a practical and qualitative dimension to the development of the questionnaire.

5. Item reduction

Qualitative

A preselection of 60 items was carried out independently by five investigators (3 pharmacists, 2 psychologists) with the imperative representation of the main five WHO dimensions (WHO, 2003), and a maximum of 2 items per sub-dimension of the table grid

from Baudrant et al. with 5 sub-dimension for disease, 6 for medication, 5 for demographic and socio-economic factors, 2 for health care system and 9 for patient and close relatives.

An anonymized synthesis was then presented to an expert panel including 3 pharmacists, 1 general practitioner, 2 health psychologists, 1 educational psychology researcher and 1 social psychology researcher.

Items selected by more than 3 investigators were included. Discrepant items were retained or excluded after consensus.

The translation of items non available in a validated French version was carried out independently by 2 operators (1 pharmacist and 1 psychologist). The translation was validated by the expert committee.

Quantitative

Acceptability (frequency of complete responses) was assessed by quantifying items completed by >95% of patients. Items not meeting this criterion were removed.

An item was added at the end of the scale to assess clarity and ease :“according to you, this questionnaire is clear and easy to fill in?” Participants could answer by ticking the corresponding box "yes, I completely agree", "quite", "quite", "moderately", "a little" or "not at all".

Descriptive statistics was operated for each item to test normality of the distribution, evaluate floor and ceiling effects, and eliminate items with a very inhomogeneous distribution.

Creation of a correlation matrix was performed in order to eliminate items that were too highly correlated (Pearson's correlation coefficient >0.9).

Concerning the options to perform the analysis, we have chosen an initial structure, reconstructed and KMO indices for the descriptive part, an extraction with maximum likelihood, a factorial structure without rotation and a collapse plot, a direct oblimin rotation and a "structure after rotation", by classifying the variables by size and by removing the small coefficients lower than .30. The Oblimin rotation, a type of oblique rotation, was chosen, because of the presumption of correlation of the factors (17). The items were then removed 1 to 1 according to 2 criteria: saturation on several or no dimension(s) and low saturation on one dimension (<.300). Internal consistency of the different dimensions was assessed using Cronbach's alpha.

6. Reliability

Reliability over time was assessed by the intra-class correlation coefficient (ICC) with a graphical representation according to Bland-Altman's method. All statistical analyses were performed with SPSS v25 software (IBM Corp, USA).

RESULTS:

Generation of the self-report items

Literature review

The study selection process is illustrated in Figure 2. Twenty articles were retrieved using database and manual search for a total of 194 items (see Table 1).

From the literature review, an adapted version of the single item from Kalichman et al. measuring drug adherence was added. The introductory sentence of the item was modified with removal of the limitation of the measurement to the previous month. Patients were asked to place a cross on the Visual Analog Scale rated from 0 to 100 to estimate their medication adherence, with 0 representing never taking their medication and 100 representing always taking it at the prescribed times and doses. Kalichman's single item was chosen because it correlates very strongly with objective measures of medication adherence and much more strongly than other self-reported measures, which overestimated adherence (18).

Thematic analysis of the interviews

All the dimensions of the reading grid were found in qualitative analysis. The items found in the literature were reclassified according to themes (see table 2) in order to verify that all the themes and sub-themes not specific to a disease were indeed addressed in the items of the scales from the literature.

Reduction of the questionnaire

Qualitative Reduction by an expert committee:

The 46 convergent items selected by at least 3 of the 5 clinicians were automatically included (7 items selected by the 5 clinicians, 15 items by 4 clinicians and 24 items selected by 3 clinicians). The divergent items selected by at least 2 clinicians were discussed and 16

additional items were selected by consensus. One hundred and thirty-two items were finally rejected leaving us with 63 items. Rejections were due to a lack of clinical relevance to the selected pathologies, as the items could be interpreted in different ways according to the experts, and the items were redundant.

Quantitative reduction:

Study Population

Among the 120 patients initially recruited, 3 patients were excluded due to missing data, and one patient was excluded because he had no treatment for heart failure, and thus did not meet inclusion criteria. Therefore, 116 patients were included in the analysis. The characteristics of the population included is shown in Table 3.

For the question on the clarity and ease of answering the questionnaire, 68 patients (58%) answered "quite" or "yes quite", 23 "moderately" (20%), 13 "somewhat" (11%) and 6 "not at all" (5%). missing data were observed for 6 patients.

Quantitative reduction:

An exploratory factorial analysis (EFA) reduce the QUILAM scale from 62 to 14 items (see appendix 1). After descriptive statistic, 31 items with homogeneous distribution were selected and entered into the data matrix. The measure of sampling quality with the KMO (Kaiser - Mayer - Olkin) index of the reduced scale is .661, which is acceptable. (see Table 4).

Validation reliability of the questionnaire

Test Retest Serie 1 - Hospital: 69 patients were initially recruited on 3 centers (27 in diabetology, 9 in pneumology, 33 in cardiology). Among the patients included, 39 were type 2 diabetics, 13 were COPD patients, and 33 were heart failure patients, 15 patients had 2 and 3 diseases (11 heart failure and type 2 diabetic patients and 4 heart failure and COPD patients) and 1 patient had all 3 diseases. Data from 19 patients were excluded for failure to perform the retest at D15. The characteristics of the population are shown in Table 3

At D0, 1 item (Q3) remained unanswered for 1 patient. At D15, 4 patients did not complete the Visual Analog Scale on taking medication as prescribed and 5 items (Q3, Q6, Q8, Q9, Q12) remained unanswered for 1 participant (Q6 and Q9 for the same participant).

Reliability results report an ICC between for 10 items and an ICC between 0.756 and 0.785 for 4 items and an ICC at 0.829 for the visual analog scale (see Table 5). Table 6 presents the graphical representations according to Bland Altman for the visual analog scale and for the different dimensions. The Cronbach's alpha calculated as an indication per dimension yields an alpha of 0.720 for the dimension General Representation, 0.706 for the dimension Specific Representation, 0.476 for the dimension Organization and 0.697 for the Dimension Relation.

Test Retest Series 2 - Community: Fifty-six patients were included in 15 centers where each center was a city pharmacy. Among the patients included, 35 were type 2 diabetics, 8 had COPD, and 18 had heart failure. Six patients had 2 and 3 pathologies (heart failure and type 2

diabetes) and 1 patient had all 3 pathologies. One patient's data were excluded for lack of retest at D15.

The characteristics of the population are shown in Table 3.

Out of the 55 patients, the questionnaire was acceptable with only 2 items for which data was missing: 1 patient did not wish to answer at D0 and D15 for the item "Doctors use too many drugs" and 3 patients did not answer at D0 for the item "Natural remedies are safer than medical treatments". 2 of the 3 patients also did not respond to D15.

Reliability results reported a CHF between <0.5 for 10 items and for the Visual Analog Scale and a CHF between .505 and .647 for 3 items (see Table 5). Table 6 presents the graphic representations according to Bland Altman for the visual analog scale and for the different dimensions. The Cronbach's alpha calculated as an indication per dimension is 0.720 for the General Representation dimension, 0.706 for the Specific Representation dimension, 0.476 for the Organization dimension and 0.697 for the Relation dimension.

DISCUSSION :

Item generation and reduction

The different stages of the construction of the QUILAM questionnaire were carried out with the hypothesis of a construct that would correspond to the five WHO dimensions that synthesized all the brakes and levers. Thus, the semi-directive interview guides for the qualitative analysis were carried out in order to scan all the themes described and the questionnaires retained in the literature review were classified according to the same

reading grid in order to ensure a representativeness of each theme after the first reduction by expert committee.

Since these determinants are thematic dimensions not based on a specific theoretical model, we chose to perform a factor analysis and not a confirmatory analysis for the quantitative reduction to challenge to assess our hypothesis. The five dimensions did not emerge as factors in the factor matrix during the analysis. It reinforced the choice made about exploratory factor analysis. Indeed, the four dimensions retained for QUILAM were the general representations of treatment: items 8, 18, 10, 34 ($\alpha = .685$), the organization of treatment (unintentional non-compliance): items 56, 53, 49 ($\alpha = .653$), the specific representations of treatment (intentional non-compliance): items 46, 16, 43 ($\alpha = .667$) and the patient/health care system relationship: items 55, 54, 17, 39 ($\alpha = .598$). Compared to the determinants according to Sabbaté et al., dimensions "demographic and socio-economic factors" and "disease" are not represented. While it is often not possible to change socio-economic factors as caregivers, such as age, some cognitive or motivational interventions can be made around the disease. On the other hand, the dimensions "health care system", "treatment", and "patient and family" are represented. The factors that appear to be most related to medication adherence are beliefs, with the factor matrix identifying two related factors: general and specific representations of treatment. The organization of treatment and the Health care system are also represented in the scale. These dimensions are in fact potential levers for medication adherence that can be "activated" through behaviour change interventions specifically targeted at representations, patient organization or the quality of the relationship with caregivers. Numerous interventions such as an organizational reminder of medication use or motivational interviews or work on coping with Cognitive Behavioral Stress Management can be implemented to accompany the patient on these dimensions.

Taking into account the qualitative dimensions of barriers and levers to adherence The ambition to develop a scale that goes beyond the simple quantitative measurement of drug adherence and takes into account the qualitative dimension of barriers to adherence has further complicated the methodological process of reducing the scale. First of all, with a view to completeness, we have identified a large number of questionnaires measuring drug adherence. Indeed, 20 scales validated in several pathologies, i.e. 194 items, were included in the first version. Given the importance of the measurement bias and the difficulties of interpretation of the statistical analyses corresponding to a questionnaire of 194 items, a pre-selection of 62 items was carried out by a multidisciplinary committee of experts. The choice of items was made on the basis of clinical criteria by clinical professionals and researchers in the field of health. A lack of objectivity in the selection of these items could be blamed on the fact that the health professionals and researchers were biased by their experience with the medication adherence reported by patients in routine use. However, the integration of this methodology based on clinical experience, "from the field", constitutes in our view one of the strong points in the construction of this scale for clinical routine. The realization of a pre-selection synthesized in an anonymous way made it possible to avoid the weighting of opinions according to an opinion leader and the eight members of the expert committee were able to debate until a consensus was reached using a method close to the Delphi.

At the same time, statistical analysis was used to support its validity. We chose to use the MMAS-8 scale (19) for the concurrent validation of QUILAM because it is the reference scale in experimental protocols but also in current clinical practice (20). Although it presented a

satisfactory validation in some studies (21–24), in particular using non-self-reported and more objective measures (24), it showed weak psychometric properties in other studies (25–28). The Morisky scale remains a reference in the literature and in practice, which is why we have used it. However, its psychometric properties are only acceptable because the internal validity of its French version had a Cronbach's alpha of 0.54, but the 1-month interval pre-test is higher being 0.68 (19). Furthermore, the results of this 8-item version were not compared to a more objective measure of drug adherence. It would be necessary to triangulate the methods but we could not add direct measures of drug adherence because biological and clinical markers for type II diabetes, COPD and heart failure are not reliable enough to represent drug adherence, and MEMS are currently too expensive for routine use. One of our perspectives is to be able to triangulate during the confirmatory analysis the results with the morisky, but also with 2 other scales that make sense in view of the dimensions retained: the BMQ and the SATMedQ.

A comparison against clinical criteria could also be proposed (Number of hospitalizations or number of decompensations of patients requiring a change in substantive treatment, an emergency consultation or even hospitalization) for the triangulation of the data in order to approach the best possible estimate of the patient's adherence behavior.

Acceptability and Reliability

QUILAM can be repeated with the same patient at two different times since the results have an acceptable concordance on the 2nd series of patients (29), which was not the case for the retest carried out in Hospital for which the correlation was low for the visual scale and for 11

of the 14 items. At first sight, the results of the first series seemed to indicate that the QUILAM questionnaire could not be used as a screening tool but just as a tool that captures the patient's feelings at time T in a non-reproducible way. Not without interest in spite of this observation, it could only be used as a mediator to open up structured communication with the patient on the different themes in order to open up the field of possibilities and then customize the interventions for the patient. Several observations motivated us to re-run a retest test in order to verify the non-use of the screening tool: 1. the interviewers revealed that they had read the questions for the patients several times, particularly when the patients had come for consultation without their glasses. 2. Patient characteristics show that the patients included were not autonomous for taking the drugs in 20% of cases, which is well beyond the results observed for the other steps. 3. All patients with heart failure were included during a day hospitalization, when a diuretic infusion was necessary due to a worsening of their disease. This may have increased the heterogeneity of results between these patients and patients with diabetes or obstructive pulmonary disease included in routine specialist consultations, but also biased the results of the patients themselves with responses influenced by day hospitalization at D0 compared to D15. 4. Several patients were questioned during the interview to check "for which drugs they had to answer: the drugs for the target pathology or all of their drugs". This point is very interesting because during routine patient care, patients frequently report a prioritization of the importance of their medication according to how much they expect from it in terms of its effectiveness on the disease or on embarrassing symptoms in everyday life. Thus, heart transplant patients can prioritize their treatment with immunosuppressants on the one hand, anti-infectives during the first months of transplantation on the other hand, and finally "other" drugs (30) which thus appear more optional while the prevention of graft coronary artery disease cannot be

considered as an option. All these elements led us to run a new test-retest with the imperative to include patients outside of any decompensation of the disease, as close as possible to their home to estimate what happens in "real life", to have no intervention of the investigator in the completion of the questionnaires and to inform the patient to complete the questionnaire in relation to their medication for the disease for which it was included (Type 2 diabetes, COPD or Heart Failure).

The test from the second series with community patients finds a good acceptability of the QUILAM with a reduced number of missing data and a passing time between 5 and 10 minutes.

These properties will have to be confirmed during the psychometric validation of the questionnaire.

Next steps will be to confirm the internal construct and to test external construct against other reference tools to measure medication adherence

Recommendations on the number of participants to include for psychometric validation vary among studies, but are generally based on a patient/item ratio (31). An empirical rule of thumb of at least 10 participants per item is generally respected (32) This is why it would be necessary to include 150 patients per pathology to validate the VAS and the 14 QUILAM items.

As clinicians or coordinators of therapeutic patient education programs, this work led, as hypothesized, to the provision of a clinical routine tool for generic disease, to target patients in difficulty with their drug treatment and to identify levers that can be mobilized for educational support

CONCLUSION :

The QUILAM questionnaire is relatively simple and easily integrated into the clinical routine. It is the first scale available in French to identify the barriers and levers of drug adherence in chronically ill patients in order to carry out personalized interventions to improve patient management. Further research is needed to finalize the psychometric validation of the questionnaire.

Acknowledgments : We thank Magalie Baudrant, Pierrick Bedouch, Pascal Pansu, Philippe Sarrazin, Jean-Luc Bosson, Céline Gentil for their expertise during conception and design of the experimentation. We also thank Anne Cécile Maes, Gwendal Viard-Gaudin, Ariane Rouby, Elisa Vitale, Arnaud Tanty, Florence Krecky, pharmacist from “hello phama” and the 2019-2020 class of 6th year pharmacy student for the passation of the questionnaire.

Author Contributions : Conceived and designed the experiments: AL MR AG BA. Performed the experiments: AL CM JDB. Analyzed the data: AL CM MR AG. Wrote the paper: AL CM BA AG MR JDB.

References

1. WHO. Chronic Diseases [Internet]. WHO. World Health Organization; [cited 2020 Sep 29]. Available from: https://www.who.int/topics/chronic_diseases/fr/
2. DiMatteo MR, Giordani PJ, Lepper HS, Croghan TW. Patient adherence and medical treatment outcomes: a meta-analysis. *Med Care*. 2002 Sep;40(9):794–811.
3. Sabate E. Adherence to long-term therapies : Evidence for action [Internet]. Genève: World Health Organisation; 2003 [cited 2020 Sep 6] p. 196. Available from: <http://whqlibdoc.who.int/publications/2003/9241545992.pdf>
4. National Collaborating Centre for Primary C. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. In: Medicines Adherence: Involving Patients in Decisions About Prescribed Medicines and Supporting Adherence [Internet]. London: Royal College of General Practitioners (UK) Royal College of General Practitioners.; 2009. Available from: <http://dx.doi.org/>
5. Elliott R. Non-adherence to medicines: not solved but solvable. *J Health Serv Res Policy*. 2009;14(1):58–61.
6. Baudrant-Boga M, Lehmann A, Allenet B. Thinking differently the patient medication compliance: from an injunctive posture to a working alliance between the patient and the healthcare provider: concepts and determinants. *Ann Pharm Fr*. 2012 Jan;70:15–25.
7. Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, Przemyslaw K, Demonceau J, Ruppert T, et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol*. 2012 May;73(5):691–705.

8. Gadkari AS, McHorney CA. Medication nonfulfillment rates and reasons: narrative systematic review. *Curr Med Res Opin.* 2010;26:683–705.
9. Haynes RB, McDonald HP, Garg AX. Helping patients follow prescribed treatment: clinical applications. *Jama.* 2002;288(22):2880–3.
10. Nieuwlaat R, Wilczynski N, Navarro T, Hobson N, Jeffery R, Keepanasseril A, et al. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Nov 20;(11):CD000011.
11. Clepper I. Noncompliance, the invisible epidemic. *Drug Top.* 1992;17:44–65.
12. Horne R, Weinman J, Barber N, Elliot R, Morgan M. Concordance, adherence and compliance in medicine taking [Internet]. London: Report for the National Co-ordinating Centre for NHS Service Delivery and Organisation R & D; 2005 Dec p. 310. Available from: http://www.netscc.ac.uk/hsdr/files/project/SDO_FR_08-1412-076_V01.pdf
13. Clifford S, Barber N, Horne R. Understanding different beliefs held by adherers, unintentional nonadherers, and intentional nonadherers: application of the Necessity-Concerns Framework. *J Psychosom Res.* 2008;64(1):41–6.
14. Dunbar-Jacob J, Sereika SM, Houze M, Luyster FS, Callan JA. Accuracy of measures of medication adherence in a cholesterol-lowering regimen. *West J Nurs Res.* 2012;34:578–97.
15. Lehmann A, Aslani P, Ahmed R, Celio J, Gauchet A, Bedouch P, et al. Assessing medication adherence: options to consider. *Int J Clin Pharm.* 2014;36(1):55–69.
16. Mokkink LB, Terwee CB, Patrick DL, Alonso J, Stratford PW, Knol DL, et al. The COSMIN checklist for assessing the methodological quality of studies on measurement

properties of health status measurement instruments: an international Delphi study. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil.* 2010;19(4):539–49.

17. Brown TA. *Confirmatory factor analysis for applied research.* New York, NY, US: The Guilford Press; 2006. xiii, 475 p. (Confirmatory factor analysis for applied research).

18. Kalichman SC, Amaral CM, Swetzes C, Jones M, Macy R, Kalichman MO, et al. A simple single-item rating scale to measure medication adherence: further evidence for convergent validity. *J Int Assoc Physicians AIDS Care Chic Ill* 2002. 2009 Dec;8(6):367–74.

19. Korb-Savoldelli V, Gillaizeau F, Pouchot J, Lenain E, Postel-Vinay N, Plouin P-F, et al. Validation of a French version of the 8-item Morisky medication adherence scale in hypertensive adults. *J Clin Hypertens Greenwich Conn.* 2012;14(7):429–34.

20. Garfield S, Clifford S, Eliasson L, Barber N, Willson A. Suitability of measures of self-reported medication adherence for routine clinical use: a systematic review. *BMC Med Res Methodol.* 2011;11:149.

21. Elixhauser A, Eisen SA, Romeis JC, Homan SM. The effects of monitoring and feedback on compliance. *Med Care.* 1990 Oct;28(10):882–93.

22. Holzemer WL, Bakken S, Portillo CJ, Grimes R, Welch J, Wantland D, et al. Testing a nurse-tailored HIV medication adherence intervention. *Nurs Res.* 2006 Jun;55(3):189–97.

23. Holzemer WL, Corless IB, Nokes KM, Turner JG, Brown MA, Powell-Cope GM, et al. Predictors of self-reported adherence in persons living with HIV disease. *AIDS Patient Care STDs.* 1999 Mar;13(3):185–97.

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

25. Pratt RJ, Robinson N, Loveday HP, Pellowe CM, Franks PJ, Hankins M, et al. Adherence to antiretroviral therapy: appropriate use of self-reporting in clinical practice. *HIV Clin Trials*. 2001 Apr;2(2):146–59.
26. Sewitch MJ, Leffondré K, Dobkin PL. Clustering patients according to health perceptions: relationships to psychosocial characteristics and medication nonadherence. *J Psychosom Res*. 2004 Mar;56(3):323–32.
27. Shalansky SJ, Levy AR, Ignaszewski AP. Self-reported Morisky score for identifying nonadherence with cardiovascular medications. *Ann Pharmacother*. 2004 Sep;38(9):1363–8.
28. Vik SA, Maxwell CJ, Hogan DB, Patten SB, Johnson JA, Slack LR-. Assessing medication adherence among older persons in community settings. *Can J Clin Pharmacol*. 2005;12(1).
29. Koo TK, Li MY. A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *J Chiropr Med*. 2016 Jun;15(2):155–63.
30. Lehmann A, Montagnat-Tatavin C, Borrel E, Baudrant-Boga M, Boignard A, Allenet B. Analyse des besoins autour de la thérapeutique médicamenteuse des patients greffés cardiaques et de leurs soignants au CHU de Grenoble. SETE; 2012 May 24; Bruxelles.
31. Anthoine E, Moret L, Regnault A, Sébille V, Hardouin J-B. Sample size used to validate a scale: a review of publications on newly-developed patient reported outcomes measures. *Health Qual Life Outcomes*. 2014;12:176.
32. Boateng GO, Neilands TB, Frongillo EA, Melgar-Quiñonez HR, Young SL. Best Practices for Developing and Validating Scales for Health, Social, and Behavioral Research: A Primer. *Front Public Health*. 2018;6:149.

Figure 1: Flow chart of the construction and the validation of the questionnaire QUILAM

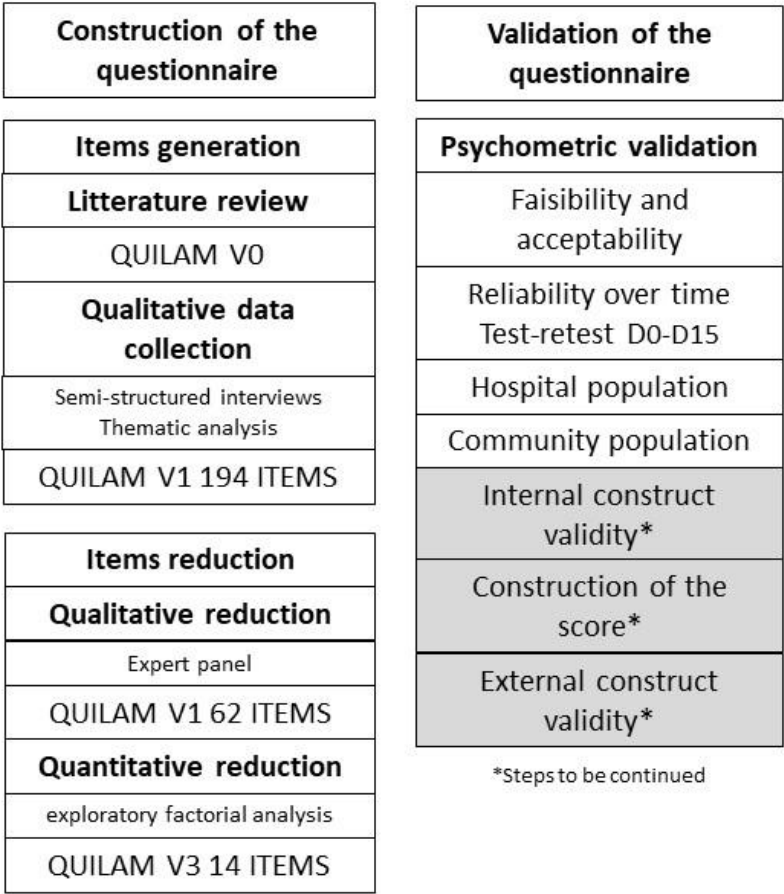


Figure 2: Flow chart of study selection process

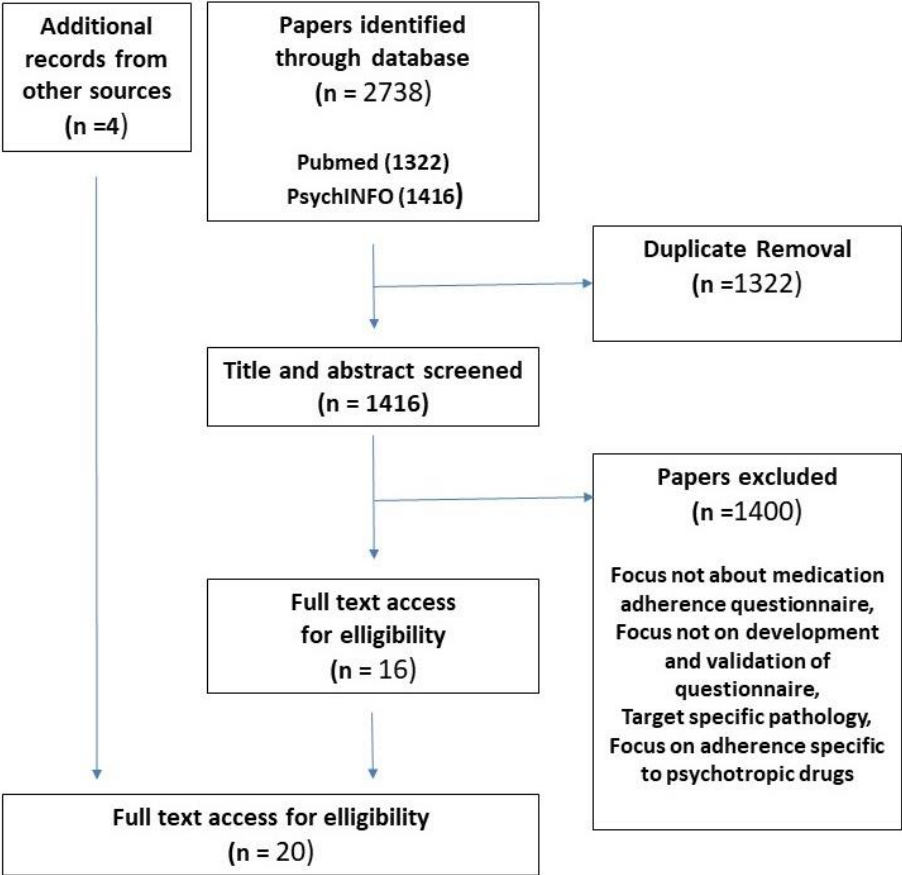


Table 1 : Validated questionnaires retained and number of corresponding items.

Included questionnaires validated for at least 2 non-specific pathologies	# item
Adherence estimator (McHorney et al., 2009)	3
ARMS / Adherence to Refills and Medications Scale (Kripalani et al., 2009)	13
ASK20 – ASK12 (Hahn et al., 2008 / Matza et al., 2009)	20
ASRQ / Adherence Self-Report Questionnaire (Schroeder et al., 2006)	7
BMQ / Beliefs about Medicine Questionnaire (Gauchet et al., 2007 ; Fall) VF	18
Choo et al. Questionnaire, 1999	5
DAI-10/Drug Attitude Inventory (Hogan et al., 1983)	10
Girerd et al., 2009 VF	6
MAQ/Medication Adherence Questionnaire/Morisky 4 (Morisky et al., 1986)	4
MARS/Medication Adherence Rating Scale (Thompson et al., 2000)	10
MAR-Scale / Medication Adherence Reasons Scale (Unni et al., 2013)	20
MASRI / Medication Adherence Self-Report Inventory (Walsh et al., 2002)	11
MAS / Medication Adherence Scale	6
MMAS / Morisky Medication Adherence Scale)/Morisky 8 (Korb-Savoldelli, 2012) VF	8
MOS / Medical Outcome Study (Kravitz, 1993)	5
RAMS / Reported Adherence to Medication Scale (Horne et al., 1997)	4
Satmed Q / Satisfaction with Medication Questionnaire (Ruiz et al., 2008 ; Delestras et al, 2013) VF	17
SEAMS/Self-efficacy for appropriate medication use scale (Risser et al., 2007)	13
SOC/Stage Of Change for Adherence Measure (Willey, 2000)	2
Tarquinio et al., 2000 VF	12
TOTAL	194

Table 2: Classification of Literature Review Items by Determinants of Patient Adherence to Drug Therapy compared with qualitative analysis

Dimension	Theme	Patient	Health caregiver	# Items Littérature grid	# Items QUILAM
Disease	D-1 Disease/ Lack of symptoms	X	X	8	
	D-2 Comorbidity	X	X		
	D-3 Addictions (drugs, alcohol, tobacco)	X	X	1	
	D-4 Depressive disorders	X	X	1	
	D-5 Cognitive, visual and dexterity disorders	X	X	3	
Medication	M-1 Complexity of treatment	X	X	4	1
	M-2 Number of medication intake	X	X	3	
	M-3 Number of drugs	X	X	4	1
	M-4 Objective adverse effect	X	X	3	
	M-5 Long term effect	X	X	2	
	M-6 Terms of drug administration / methods of administration	X	X	3	
Demographic and socio-economic factors	DSEF-1- Material resources: income, job, poverty	X	X	4	
	DSEF-2- Age	X	X		
	DSEF-3- Social precarity, homelessness, immigrant status	X	X		
	DSEF-4- Ethnic identity				
	DSEF-5- Cultural identity	X	X		
Health system care	HCS - 1 Quality of the patient-care provider relationship	X	X	4	3
	HCS-2 Care organization	X	X	4	1
Patient and close relatives	P-1 Disease and medication knowledge	X	X	5	1
	P-2 Beliefs and attitudes towards the disease and medications	X	X	27	1
	P-3 Previous experiences (efficacy / tolerance)	X	X	24	2
	P-4 Daily life	X	X	10	1
	P-5 External resources (social support, environment)	X	X	7	
	P-6 Internal resources	X	X	2	1
	P-7 Organization	X	X	51	1
	P-8 behavior	X	X	22	1
	P-9 Healthy lifestyle (diet / Physical Activity)	X	X	2	

Table 3 : Characteristics of the different population included

	Quantitative Reduction	Test-retest Serie 1 Hospital	Test-retest Serie 2 community
Number of patient	116	50	55
Age (year)	64 (15)	64 (13)	71 (12)
Sex, male	72 (62,1%)	39 (78,0%)	38 (69,1%)
Level of education completed			
Primary school	19 (16,4%)	2 (4,0%)	4 (7,3%)
Middle school	45 (38,8%)	14 (28,0%)	23 (41,8%)
High school	25 (21,6%)	18 (36,0%)	11 (20,0%)
Undergraduate degree and higher	20 (17,2%)	16 (32,0%)	13 (23,6%)
MD	7 (6,0%)	0 (0,0%)	4 (7,3%)
Marital status			
Single	11 (9,5%)	9 (18,0%)	4 (7,3%)
Married, civil partnership, cohabiting	74 (63,8%)	28 (56,0%)	38 (69,1%)
Separated, divorced	19 (16,4%)	8 (16,0%)	4 (7,3%)
Widowed	10 (8,6%)	5 (10,0%)	8 (14,5%)
MD	2 (1,7%)	0 (0,0%)	1 (1,8%)
Situation at home			
Living alone	41 (35,3%)	20 (40,0%)	14 (25,5%)
Not living alone	74 (63,8%)	30 (60,0%)	41 (72,7%)
MD	1 (0,9%)	0 (0,0%)	1 (1,8%)
Chronic disease			
Type 2 Diabetes	41 (35,3%)	16 (32,0%)	35 (63,6%)
COPD	36 (31,0%)	4 (8,0%)	7 (12,7%)
Heart Failure	39 (33,6%)	30 (60,0%)	18 (32,7%)
Type of care			
Full hospitalization	68 (58,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Day care	23 (19,8%)	20 (40,0%)	0 (0,0%)
Regular consultations	25 (21,6%)	30 (60,0%)	0 (0,0%)
Pharmacy refill	0 (0,0%)	0 (0,0%)	55 (100%)
Date of initiation of current treatment			
0-2 months	0 (0,0%)	5 (10,0%)	4 (7,3%)
2-6 months	19 (16,4%)	4 (8,0%)	3 (5,5%)
6 months-1 year	3 (2,6%)	6 (12,0%)	5 (9,1%)
1-5 years	25 (21,6%)	13 (26,0%)	12 (21,8%)
6-10 years	22 (19,0%)	8 (16,0%)	11 (20,0%)
>10 years	38 (32,8%)	14 (28,0%)	19 (32,7%)
MD	9 (7,8%)	0 (0,0%)	2 (3,6%)
Medication management			
Autonomous	100 (86,2%)	40 (80,0%)	49 (89,1%)
Requiring assistance	15 (12,9%)	10 (20,0%)	4 (7,3%)
MD	1 (0,9%)	0 (0,0%)	2 (3,6%)
number of medications	8(4)	7(3)	8 (3)
Number of daily intakes	6(5)	3(1)	3 (1)

Age, Number of medications, Number of daily intakes are expressed as mean (standard deviation). All other variables are expressed as numbers (percentage). MD: Missing Data.

Table 4 : Factor matrix from the exploratory factorial analysis during the reduction of the QUILAM and associated dimensions

	Factor				Dimension
	1	2	3	4	Cronbach α
8. Doctors use too many treatments	1.041				General representations of treatments $\alpha = .685$
18. If doctors spent more time with patients, they would prescribe less treatments.	.600				
10. I sometimes worry about the long-term effects of my treatment.	.410		.304		
34. Natural remedies are safer than medical treatments	.340				
56. Sometimes I forget to refill my prescriptions.		.988			Organization of the treatment (unintentional non-adhesion) $\alpha = .653$
53. Sometimes I don't have my medication with me when I'm supposed to take it.		.492			
49. I have difficulty managing all the medications I have to take.		.464			
46. Sometimes I am not comfortable taking my medication for social reasons (e.g., I was with friends).			.790		Specific representations of the treatment (intentional non-adhesion) $\alpha = .667$
16. I am sometimes negligent in taking my medication.			.576		
43. I sometimes decrease or stop taking my medication without telling my doctor because I feel worse when I take it.			.539		
55. My doctor and I work together to make decisions				.765	Relationship between patient and health care system $\alpha = .598$
54. I understand my healthcare professional's instructions about the medicines I take				.563	
17. My doctor (or other healthcare professional) has explained to me how to properly treat my illness.				.478	
39. I am globally satisfied with this treatment				.388	

Shape Matrix with Convergence of Rotation in 5 iterations

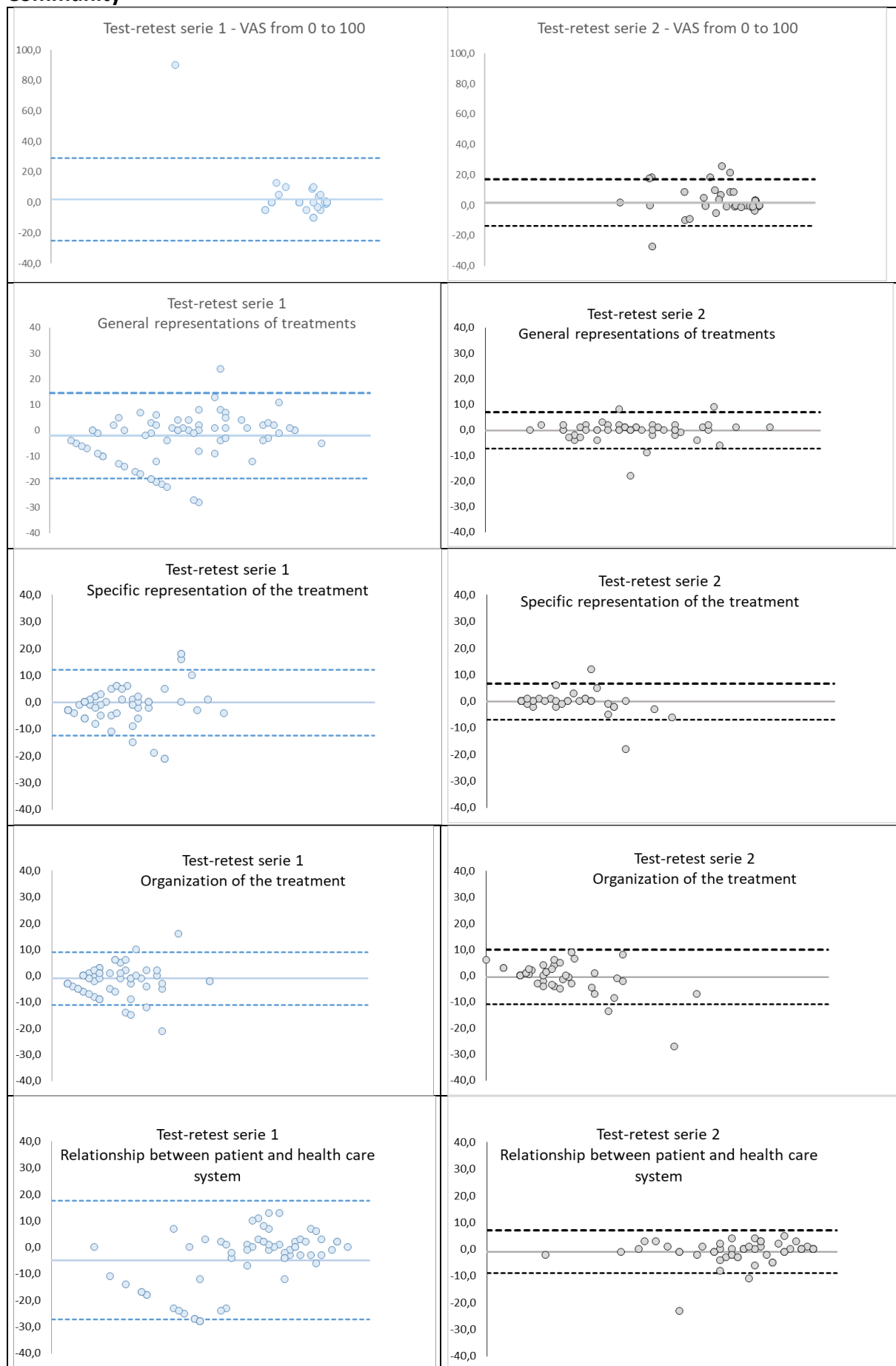
Extraction method: maximum likelihood / Rotation method: oblimin with Kaiser normalization

Tableau 5 : Intra-class Correlation Coefficient per item Test retest Serie 1 Hospital versus Serie 2 Community

	Test-Retest serie 1 - Hospital			Test-Retest serie 2 – Community		
	N = 70	Intraclass correlation	95% confidence intervalls	N = 55	Intraclass correlation	95% confidence intervalls
VAS from 0 to 100	46	,366	,089 - ,591	55	,829	,723 - ,897
Item 1	50	,385	,122 - ,597	54	,762	,623 - ,854
Item 2	50	,615	,407 - ,762	55	,710	,549 - ,820
Item 3	48	,252	-,013 - ,490	55	,675	,502 - ,797
Item 4	50	,335	,061 - ,560	55	,605	,409 - ,748
Item 5	50	,320 ^a	,060 - ,542	55	,721	,564-,827
Item 6	49	,647	,452 - ,784	52	,785	,654-,871
Item 7	50	,084	-,189 - ,348	55	,603	,403-,748
Item 8	49	,299	,022 - ,534	55	,528	,306-,695
Item 9	49	,505	,267 - ,685	55	,642	,455-,775
Item 10	50	,149	-,121 - ,402	55	,688	,519-,806
Item 11	50	,264	-,015 - ,504	55	,769	,635-,858
Item 12	48	,098	-,190 - ,370	55	,756	,610-,851
Item 13	49	,308	,028 - ,542	55	,743	,598-,842
Item 14	50	,366	,098 - ,583	55	,665	,488-,790

ICC > 0.9 : Excellent – 0.75<ICC<0.9 Good – 0.5<ICC<0.75 Moderate - ICC < 0.5 Poor selon Koo et Li, 2016

Table 6: Representations Bland Altman Test retest Serie 1 Hospital versus Serie 2 Community



QUESTIONNAIRE QUILAM

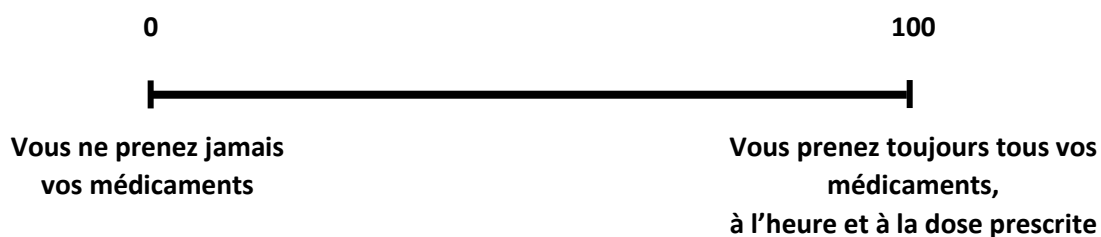
Vos médicaments et vous

Il est souvent difficile de devoir prendre des médicaments régulièrement pour une maladie chronique. Nous cherchons à connaître les difficultés que vous rencontrez dans la prise de votre traitement (de vos médicaments) pour votre maladie.

Ce questionnaire comprend 2 pages. Merci de prendre le temps de répondre à toutes les questions suivantes

Première partie

Sur une échelle de 0 à 100 (0 signifie que vous ne prenez jamais vos médicaments, et 100 que vous les prenez toujours, à l'heure et à la dose prescrites), placez une croix sur la barre noire là où vous estimez vous situer.



Deuxième partie

Pour chaque question, entourez la réponse qui vous correspond le mieux de 1 à 7 (1 = pas du tout d'accord, 7 = Tout à fait d'accord)

	Pas du tout d'accord						Tout à fait d'accord
Les médecins utilisent trop de médicaments.	1	2	3	4	5	6	7
Je m'inquiète parfois à propos des effets à long terme de mon traitement.	1	2	3	4	5	6	7
Je suis parfois négligeant(e) dans la prise de mes médicaments	1	2	3	4	5	6	7
Mon médecin (ou autre professionnel de santé) m'a expliqué comment traiter correctement ma maladie.	1	2	3	4	5	6	7
Si les médecins passaient plus de temps avec les patients, ils prescriraient moins de médicaments.	1	2	3	4	5	6	7
Les remèdes naturels sont plus sûrs que les traitements médicaux.	1	2	3	4	5	6	7
Je suis globalement satisfait(e) de ce traitement.	1	2	3	4	5	6	7
Il m'arrive de diminuer ou d'arrêter de prendre mes médicaments sans le dire à mon médecin, parce que je me sens plus mal lorsque je les prends.	1	2	3	4	5	6	7
Il m'arrive de ne pas être à l'aise pour prendre mon médicament pour des raisons sociales (ex : j'étais avec des amis).	1	2	3	4	5	6	7
J'ai des difficultés à gérer tous les médicaments que je dois prendre.	1	2	3	4	5	6	7

	Jamais						Systématiquement
Il m'arrive de ne pas avoir mes médicaments avec moi au moment où je devais les prendre.	1	2	3	4	5	6	7
Je comprends les instructions données par les professionnels de santé sur la prise des médicaments.	1	2	3	4	5	6	7
Nous prenons les décisions ensemble avec mon médecin.	1	2	3	4	5	6	7
Il m'arrive d'oublier de faire renouveler mes prescriptions.	1	2	3	4	5	6	7

Nous vous remercions de votre collaboration

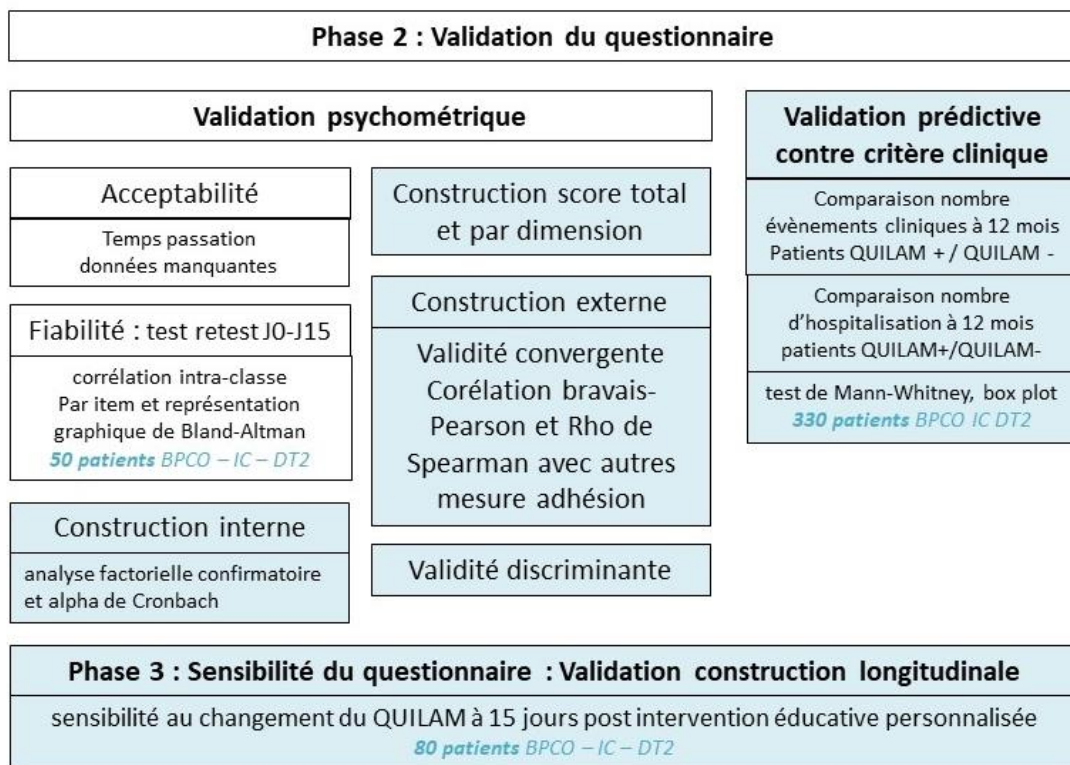
Apport de ce travail

Le questionnaire QUILAM présenté en ANNEXE 2 est relativement simple et facilement intégrable à la routine clinique. Il s'agit de la première échelle disponible en français pour identifier les freins et les leviers de l'adhésion médicamenteuse des patients atteints de maladie chronique.

D'autres recherches sont nécessaires pour finaliser la validation psychométrique du questionnaire et évaluer la validité structurelle grâce à l'analyse factorielle confirmatoire, la cohérence interne, la cohérence externe, la construction du score et la sensibilité du questionnaire à la suite d'une intervention.

Cela permettra d'évaluer les propriétés du questionnaire sur les normes de bonne qualité méthodologique en accord avec la checklist COSMIN (COnsensus based Standards for the selection of health status Measurement INstruments) (100).

Ces étapes, détaillées en bleu dans la figure 11, restent à effectuer avant de pouvoir finaliser la validation.



BPCO : BronchoPneumopathieChronique Obstructive – IC : Insuffisance cardiaque – DT2 : Diabète de type 2

Figure 11. Flow chart des étapes restantes du projet QUILAM

Forts de l'expérience des dernières années sur le développement de ce questionnaire, les difficultés rencontrées pour recruter des patients ambulatoires en nombre égal pour chacune des pathologies lors de consultations spécialisées ou d'hôpital de jour et la faible qualité des données liée à des biais de mesure et de désirabilité sociale nous encouragent à revoir nos ambitions à la baisse, pour nous concentrer sur la validation psychométrique seule, sans validation contre critère clinique avec un recrutement des patients ambulatoires communautaire. Les recommandations sur le nombre de participants à inclure pour réaliser la validation psychométrique varient selon les études, mais sont généralement basés sur un ratio nombre de patient/item (101). Une règle empirique d'au moins 10 participants par item est généralement respectée (102), c'est pourquoi il sera nécessaire d'inclure 150 patients par pathologie pour valider l'EVA et les 14 items du QUILAM.

DISCUSSION GENERALE

L'adhésion médicamenteuse est un problème de santé publique responsable de non recours au soin, d'échappement thérapeutique et de l'apparition de complications pour les patients atteints de maladie chronique. A l'échelle individuelle, ce défi à relever met en jeu de nombreux déterminants pour chaque patient. La nécessité d'identifier les difficultés du patient est une évidence, pour l'aider à trouver du sens dans la prise en charge de sa maladie et de son traitement au sein de son environnement global, familial, professionnel, culturel et social. C'est un prérequis pour le patient, pour identifier et organiser ses propres stratégies de prise des médicaments en routine ou face aux aléas du quotidien. C'est aussi un prérequis nécessaire à l'équipe de soin, en vue de la co-construction d'un accompagnement personnalisé avec le patient.

C'est dans ce contexte que ce travail doctoral s'est inscrit, afin de répondre à la problématique qui se pose au quotidien pour le soignant, celui du ciblage puis de l'accompagnement des patients les plus à risques.

Synthèse des résultats principaux

Les travaux présentés dans la première partie de ce manuscrit permettent de positionner l'adhésion médicamenteuse comme un des comportements de santé pour lequel le patient atteint de maladie chronique doit être accompagné par l'ensemble des partenaires de santé du patient dont le pharmacien.

La traduction de la taxonomie de l'adhésion médicamenteuse en langue française est un projet qui s'est imposé, visant à diffuser dans les pays francophones le travail réalisé en langue anglaise par ESPACOMP en 2012, dans le cadre du projet ABC. Il permet d'apporter des définitions opérationnelles et consensuelles du processus d'adhésion, avec ses étapes successives que sont l'initiation, l'implémentation et la persistance. Ce modèle permet de clarifier le concept d'adhésion médicamenteuse, proposant des processus opérationnels qui distinguent les différentes étapes et spécifient le caractère dynamique de l'adhésion médicamenteuse. Ce modèle distingue ainsi la description du comportement d'adhésion et les différentes interventions d'accompagnement et outillages variés qui pourraient être mis en œuvre par l'ensemble des disciplines en jeu dans l'étude du comportement.

La revue de la littérature sur les méthodes de mesure a permis d'identifier les apports et contraintes de chacune des méthodes indirectes de mesure de l'adhésion médicamenteuse. Elle montre l'intérêt de caractériser l'adhésion médicamenteuse selon la taxonomie ABC et l'importance de la description des méthodologies et mesures réalisées, afin de pouvoir standardiser ce que l'on mesure et, ainsi, comparer les données, selon l'étape ciblée dans le processus (initiation, implémentation, persistance).

Concernant le projet QUILAM, nous positionnons un objectif de dépistage couplé à celui de l'exploration des éléments dynamiques qui influencent le comportement d'adhésion médicamenteuse du patient au quotidien. Les 3 étapes du processus d'adhésion médicamenteuse : l'initiation, l'implémentation et la persistance sont ciblées avec cet outil de screening même si l'initiation sera évaluée qu'en cas de modification de traitements. Cela peut être le cas, par exemple, lors de l'initiation d'un traitement à l'insuline chez un patient diabétique de type 2 pour lequel les antidiabétiques oraux ne suffisent plus et impose une mise en route d'injections d'insuline qui peut poser de nombreux problèmes. Le format de

type mesure autorapportée est choisi car il est facile à mettre en œuvre à large échelle et peu coûteux, à la différence des piluliers électroniques. Ce choix permet également d'adapter la mesure, d'une évaluation très ciblée à une pathologie ou à un médicament à une évaluation globale du comportement. Les premiers résultats semblent indiquer des données psychométriques acceptables et une mise en œuvre en routine facilitée par le faible nombre d'items, la passation durant entre 5 et 10 minutes. De fait, ceci permet au patient de se centrer sur son comportement d'adhésion médicamenteuse avant un entretien pharmaceutique ou médical.

Limites générales

Pour la traduction de la taxonomie, une seule base de données a été interrogée pour identifier les différents termes utilisés. Plusieurs propositions de traduction des termes étaient proposées selon ce qui a été retrouvé dans la littérature. Concernant les définitions, seule une proposition traduite était faite, cependant les répondants avaient la possibilité de l'adapter en proposant d'autres termes. Cela a pu influencer les répondants. Les traductions initiales ont été proposées par deux personnes indépendantes uniquement. Chacune de ces limites était pondérée par la possibilité pour chaque participant de faire de nouvelles propositions via l'outil informatique de réponse au DELPHI. Des anglicismes ont été retrouvés dans les traductions finales et ont été maintenus, après l'intervention des linguistes. Ceci s'explique notamment par le fait que bon nombre des membres francophones d'ESPACOMP s'étaient déjà appropriés ces termes en français au moment où nous avons initié ce travail, 4 ans après la publication de la taxonomie. De fait, il nous a semblé opportun et justifié de privilégier le vocable de l'acteur de terrain plutôt que celui du linguiste.

La revue de la littérature concernant les méthodes apporte les éléments sur les outils auto-rapportés, les MEMS (Medication Event Monitoring System) et l'analyse des bases de données de prescription et dispensation. Les méthodes directes n'ont pas du tout été détaillées dans ce travail, car elles ne peuvent pas être extrapolées pour l'ensemble des thérapeutiques. Cette revue nous mène à nous questionner sur les choix de cut-off faits dans la littérature : il n'existe aucune validation méthodologique de ces seuils choisis arbitrairement et, notamment, du « 80% » d'adhésion médicamenteuse jugé acceptable pour la grande majorité des pathologies.

Le projet QUILAM nous apporte à son tour plusieurs apprentissages.

Le traitement des données nous montre l'importance du respect du guide de passation pour un bon usage de l'outil : mesure auto-rapportée sans intervention d'un professionnel, définition de la temporalité de la mesure, précision des thérapeutiques ciblées dans le cadre de l'évaluation. En effet, les comportements du patient sont impactés pour chaque médicament selon l'efficacité clinique ou symptomatique attendue par les patients ainsi que les effets indésirables ressentis. Ainsi, un patient pourra avoir une adhésion médicamenteuse différente au même moment pour 2 médicaments de son ordonnance, ou dans le temps pour la même molécule. Il est assez courant, par exemple, que les traitements à visée symptomatique soient pris régulièrement contre une prise plus irrégulière du traitement de fond.

Une fois les consignes de passation clarifiées (passation réalisée sans aide externe), une fiabilité acceptable de l'outil a été retrouvée dans le cadre de la série réalisée en pharmacie d'officine. Il sera intéressant, pour finaliser cette analyse, de réaliser une étude stratifiée selon le mode de passation pour comparer sur une seule population la passation en autoadministration ou en hétéroadministration. Cela permettra d'apporter des données pour

étayer le mode de passation, sachant qu'il reste intéressant pour un outil de pouvoir être utilisé en routine en autoadministration ainsi qu'en hétéroadministration. D'autre part, il semble nécessaire d'éviter de mélanger des patients qui relèvent de consultations (en ville ou à l'hôpital), des patients qui relèvent d'hôpitaux de jour pour lesquels l'impact de la maladie n'est pas le même au quotidien. Cette différence de caractéristique des patients recrutés pourrait limiter la concordance des résultats.

Cette première étape de validation doit être poursuivie avec la réalisation d'une analyse factorielle confirmatoire, la construction du score et la vérification de la validité contre une autre mesure de l'adhésion médicamenteuse pour obtenir la validation psychométrique de l'outil qui permettra son utilisation en routine. Une fois l'outil validé au niveau psychométrique, la dernière étape sera la validation de construction longitudinale de l'outil qui étudiera la sensibilité des réponses du QUILAM au changement suite à la mise en place d'interventions personnalisées.

Nous attendons de cet outil de pouvoir décrire les freins et leviers à l'adhésion médicamenteuse pour pouvoir ensuite réaliser une intervention ciblée. La passation de l'outil n'a pas d'impact interventionnel en tant que tel, si ce n'est qu'elle permet au patient un moment d'introspection, pour faire le point sur les représentations générales et spécifiques, son organisation et sa relation avec les soignants. Ainsi les questions pouvant être regroupées selon ces 4 dimensions, nous proposons ci-dessous de définir les perspectives d'interventions adaptées à chacune d'elles.

Quelles interventions selon les dimensions du questionnaire QUILAM

L'adhésion médicamenteuse est un phénomène bien plus complexe qu'il n'y paraît au premier abord. Ainsi, il peut paraître simple au niveau de l'accompagnement de penser que les patients qui ne prennent pas leur traitement le font par ce qu'ils n'ont pas compris à quoi cela servait, ne savent pas comment faire, ne sont pas en capacité de comprendre ce qu'ils doivent faire, ou encore qu'ils refusent d'être malades ... Si c'était le cas, il deviendrait compliqué d'expliquer pourquoi un grand nombre de soignants peinent à suivre un traitement antibiotique jusqu'au bout alors qu'il ne s'agit que d'une dizaine de jour, et pourquoi d'autres ont des difficultés à suivre leur traitement chronique alors même qu'il s'agit de la maladie dont ils sont les spécialistes. Ces interprétations intempestives permettent au soignant de répondre aux difficultés des patients avec des interventions simples à mettre en œuvre telles qu'une information ou une explication du fonctionnement d'un dispositif d'administration, de conclure à une nécessité d'orienter le patient vers un psychologue pour que le patient accepte enfin cette maladie voire de laisser tomber le patient, catégorisé de « cause perdue » qui, finalement, a eu toutes les informations et ne veut toujours rien faire pour lui.

Il nous semble capital, si l'on veut s'engager dans un accompagnement du patient, d'arrêter d'interpréter et de traiter seul les raisons potentielles qui pourraient être en cause, pour se tourner vers le patient lui-même, s'interroger sur pourquoi il change et comment on peut l'aider (5,103).

La relation

La confiance, la communication et l'empathie sont retrouvées dans la littérature comme des prédicteurs d'adhésion médicamenteuse (86). Nous retrouvons en effet ici 3 piliers de la relation patient-soignant. S'il est difficile de proposer des interventions spécifiques autour de la relation, rien n'empêche de revoir de plus près les différents leviers d'une relation adaptée et de relever les pièges à éviter.

Le patient a besoin d'être entendu et accepté tel qu'il est. Selon Carl Rogers, les 3 attitudes clés de l'écoute active, sont : 1. *L'empathie qui permet de « percevoir le monde subjectif d'autrui **comme si on était cette personne** »* (104) ; 2. L'acceptation inconditionnelle qui nécessite d'être conscient de ses représentations négatives ou positives vis-à-vis de telle ou telle personne afin de les reconnaître en toute lucidité ; 3. La congruence : être en contact avec ce que l'on éprouve et ressent (joie, tristesse, colère, sentiment de manipulation, etc.) en tant qu'écouter, et l'exprimer verbalement si l'on juge le moment opportun (13).

Le patient a besoin, et d'être reconnu comme expert expérientiel de sa maladie, et de bienveillance pour arriver à prendre du recul sur ce qu'il vit au quotidien. « *Un malade chronique connaît la maladie dont il souffre parce qu'il vit avec mais doit aussi la connaître comme un objet de savoir qu'il puisse regarder avec distance, d'abord pour s'en faire une idée pas trop inexacte et mieux organiser sa vie mais aussi pour que l'échange avec le corps médical soit fructueux* » (105).

Créé par William R. Miller et Stephen Rollnick, l'entretien motivationnel (EM) est un style de communication collaboratif permettant de renforcer la motivation propre d'une personne et son engagement vers le changement (25,27). Il est conçu pour renforcer la motivation d'une personne et son engagement en faveur d'un objectif spécifique en faisant émerger et en explorant ses propres raisons de changer dans une atmosphère de non-jugement et

d'altruisme (26). Si nous comprenons tout l'intêret de l'EM dans l'accompagnement de l'adhésion médicamenteuse, ce n'est pas tant la méthode possible à utiliser qui nous intéresse ici mais les principes sur lesquels elle repose, pour permettre l'engagement dans la relation du patient et du soignant vers un objectif commun. Selon ces principes : 1. **Le partenariat** : La relation de pouvoir asymétrique dans laquelle le soignant expert dirige un patient passif est remplacé par une collaboration ou un partenariat coopératif d'expert à expert. Le professionnel est ici l'expert de son domaine et le patient l'expert de sa propre situation. 2. **Le non-jugement** : à l'acceptation inconditionnelle et l'empathie déjà retrouvées dans les bases de la relation d'aide de Carl Rogers s'ajoute le soutien de l'autonomie où le patient est libre d'accepter ou non que l'on partage des informations avec lui et libre de faire ce qu'il lui semble le plus approprié, avec les données dont il dispose, pour servir ses propres objectifs et ses valeurs. Enfin, la valorisation des efforts et des capacités mobilisés pour renforcer le sentiment d'efficacité personnelle ; 3. **L'Altruisme** : l'accompagnement est réalisé dans l'intêret du patient et non pour servir une autre cause ; 4. **L'évocation** : le soignant n'est pas là pour trouver des solutions pour le patient mais pour aider ce dernier à faire émerger ses propres solutions avec les ressources dont il dispose. (25–27) C'est souvent sur ce dernier point qu'il est le plus difficile de travailler pour les professionnels de santé, qui peinent à se retenir de donner des conseils, des solutions toutes faites ou des idées au patient. Cela implique pour le soignant de laisser de côté sa position d'expert et ses « réflexes correcteurs », et arrêter d'essayer de convaincre le patient de changer de comportement et prendre ses traitements (106).

C'est à partir de cette base qu'une collaboration vers une prise de décision conjointe engageante sera initiée et qu'il sera possible de questionner sur les désirs, capacités, raisons et besoins que le patient mobilise pour changer de comportement et comment on peut l'aider (26).

Les représentations générales et les représentations spécifiques

Si les croyances négatives sont prédictives de non adhésion intentionnelle, il est important de pouvoir les déceler afin d'accompagner le patient. L'utilisation d'un outil tel que le BMQ (Belief on Medicine Questionnaire) ou que le QUILAM permet d'avoir conscience des représentations du patient qui vont guider ces comportements. L'utilisation de l'écoute active ou d'un style de communication adapté pour suivre le patient dans son cheminement et explorer les construits de ces représentations avec lesquelles il sera nécessaire de composer pour guider le patient vers la prise du médicament. Le modèle des croyances en santé nous rapporte qu'un patient doit, pour prendre son traitement, être persuadé d'être malade, penser que cette maladie et ses conséquences peuvent être graves, être convaincu que son traitement est ou sera efficace et que les bénéfices du traitement sont plus importants que ses contraintes (107).

Plusieurs supports pédagogiques peuvent être utilisés, lors d'interventions individuelles ou de groupes, pour repérer les représentations, vécus, connaissances et favoriser de nouveaux apprentissages tels que le photolangage, le brainstorming, le métaplan, ou l'utilisation d'outils tels que les comprimés ou boîtes de médicaments. D'autres techniques pédagogiques comme par exemple la technique des anguilles, ont pour objectif de transformer toutes les certitudes en doutes afin de susciter de l'intérêt vers un nouveau savoir qui répondra aux questions qui se sont posées pendant l'atelier (108–110). La première étape est donc de prendre connaissance des conceptions du patient, de son rapport à la santé, à la maladie et à ses traitements afin de les faire évoluer et les transformer par l'apprentissage et l'appropriation de nouveau savoir dans cette structure de pensées déjà en place : apprendre avec ou contre ses convictions (111).

L'organisation

Nous avons réalisé un essai randomisé contrôlé en hôpital de jour de rééducation cardiaque, visant à tester l'efficacité combinée de l'implémentation d'intention sur les barrières liées à l'oubli identifiées par le patient et du *coping planning*, pour aider le patient à mettre en place des stratégies personnelles pour faire face aux problématiques d'adhésion médicamenteuse qu'il rencontre. Cette intervention était centrée sur la phase volitionnelle du modèle de l'action en santé, dans lequel la motivation est une condition nécessaire mais non suffisante pour la mise en œuvre du comportement. En effet, le succès de la mise en œuvre du comportement planifié dépend de l'intention d'agir de l'individu et de l'existence d'une stratégie suffisante pour réaliser cette intention. L'étude n'a pas pu mettre en évidence l'efficacité de l'intervention pour promouvoir l'adhésion médicamenteuse chez des patients présentant une maladie cardiovasculaire. De plus, l'analyse de modération post-hoc a révélé une efficacité de l'intervention pour augmenter l'adhésion médicamenteuse chez les personnes qui avaient les croyances les moins élevées concernant la nécessité de prendre leur traitement (112).

Selon la Théorie du comportement planifié, les intentions et le contrôle perçu du comportement devraient être les principaux prédicteurs du comportement d'adhésion. Cependant, une étude sur les traitements du diabète hors insuline montre que les habitudes ancrées dominent les intentions pour influencer l'adhésion médicamenteuse lorsque les patients ont des habitudes fortes avec un contexte stable. Ces patients prennent leur traitement sans former d'intention au préalable car le comportement de prise médicamenteuse fait partie de leur routine (113). Une étude réalisée dans le psoriasis a révélé que la force de l'habitude était associée à la non-adhésion intentionnelle et non intentionnelle (90). Les interventions basées sur l'habitude se sont avérées efficaces pour

l'amélioration de l'adhésion aux médicaments et encouragent à utiliser des stratégies comportementales plutôt que les stratégies cognitives (114).

Différents types d'intervention ciblant l'organisation et les habitudes de routine du patient peuvent être proposées selon les besoins et attentes du patient : la co-construction de plan de prise adaptée au mode de vie du patient où le patient est encouragé à évoquer ses propres solutions de prise en lien avec sa « journée type » ; l'implémentation d'intention qui aide le patient à rapprocher sa prise médicamenteuse aux autres activités de son quotidien ainsi qu'aux éléments spacio-temporels ; la proposition de mises en situation pour aider le patient à élaborer des plans d'urgence lorsque sa routine est perturbée. Ces interventions nécessitent la prise en compte de l'organisation initiale du patient et la mobilisation de ses propres stratégies. L'utilisation de systèmes de rappels, d'organiseurs tels que les piluliers, ou d'autres outils technologiques peut être proposée en support. La mise en œuvre à long terme ne pourra être opérationnelle que si le patient se l'approprie et que cela devient sa solution et non une solution toute faite. Le prérequis de cet accompagnement est d'avoir simplifié autant que possible les prescriptions.

Perspectives

La mesure de l'adhésion médicamenteuse ne constitue pas une finalité en soi et ne peut être définie comme un objectif de soin en tant que tel. Bien qu'une solution à grande échelle pour améliorer l'adhésion thérapeutique reste difficile à mettre en place, de nombreuses interventions réussies dans ce domaine ont des ingrédients communs qui améliorent l'adhésion médicamenteuse, tels que l'amélioration de la compréhension des patients de leurs traitements spécifiques, l'accompagnement des patients et leur responsabilisation, la mise à disposition de stratégies et d'outils pour les aider à s'auto-surveiller et l'amélioration de l'accès aux médicaments (115). Afin d'améliorer l'impact des interventions, les recherches devraient être ciblées sur les patients qui sont à défaut d'adhésion médicamenteuse (116).

A l'échelle individuelle, l'adhésion médicamenteuse doit être envisagée comme un indicateur d'adaptation du patient aux contraintes imposées par la maladie et son traitement. Elle doit avoir comme objectif la mise en place d'interventions personnalisées, simples ou complexes, qui intègrent des facteurs personnels tels que les croyances du patient, ses objectifs, ses préférences et les obstacles spécifiques qu'il rencontre dans la prise de médicaments) pour entraîner une meilleure adhésion aux médicaments et de meilleurs résultats cliniques (117).

Si notre objectif est de pouvoir proposer des interventions ciblées selon les risques de non adhésion médicamenteuse identifiés par le questionnaire QUILAM, ces interventions sont à inclure dans un accompagnement continu du patient. Ainsi, nous proposons à terme d'intégrer l'utilisation du questionnaire QUILAM dans la routine clinique, soit lors des interventions pharmaceutiques visant le patient ambulatoire (dispensation des médicaments

notamment en téléconsultation pharmaceutique), soit lors d'un suivi ambulatoire spécialisé d'une pathologie pour lequel un pharmacien expert est intégré (patient sous biothérapie, patient suivi en HDJ pour une maladie rare telle que l'HTAP ou la mucoviscidose, etc.). Dans l'équipe de soin, le pharmacien clinicien est co-responsable de la sécurité du patient et, spécifiquement, de la prise des médicaments (10). Il assure la sécurisation du patient lors de la validation de l'ordonnance, s'assure de la bonne posologie, de l'absence d'interactions alimentaires ou médicamenteuses avec les thérapeutiques prescrites ou non et les autres remèdes pris par le patient. Malgré toute l'implication possible, le médicament pourra avoir un effet uniquement si le patient initie son traitement tel que prescrit sur l'ordonnance une fois à domicile, qu'il mobilise de nombreuses ressources et qu'il mette en oeuvre des stratégies d'adaptation pour persévérer dans la durée.

Nous nous rapprochons ici des différentes expériences pharmaceutiques d'accompagnement de l'adhésion médicamenteuse rapportées dans la littérature.

Parmi les 182 études cliniques randomisées analysées par la revue Cochrane de 2014 sur les interventions pour améliorer l'adhésion médicamenteuse, 17 sont mises en avant, du fait d'un niveau de biais faible lié au design et au critère de jugement principal. Plusieurs interventions complexes sont décrites pour surmonter les obstacles de l'adhésion médicamenteuse. Elles impliquent des professionnels de santé dont des pharmaciens qui réalisent une éducation approfondie, réalisant du counseling et accompagnant notamment par le biais d'entretiens motivationnels ou de la thérapie cognitivo comportementale, ou soutenant le traitement au quotidien du patient et de son entourage, notamment par l'utilisation d'outils tels que les rappels, SMS. Parmi les 5 études qui ont rapportés une amélioration de l'adhésion médicamenteuse, l'étude de Morgado et al. a randomisé 197 patients souffrant d'hypertension artérielle suivant un traitement antihypertenseur depuis

au moins six mois, dans un bras de suivi classique versus un bras d'accompagnement par un pharmacien hospitalier (36). Les pharmaciens hospitaliers réalisaient un entretien approfondi avec le patient, pour identifier les problèmes conduisant à un mauvais contrôle de la tension artérielle. Ils réalisaient ensuite un accompagnement éducatif du patient, l'autosurveillance de la tension artérielle et les objectifs à atteindre, mais aussi sur le mode de vie, les médicaments et comment améliorer l'adhésion médicamenteuse. Des interventions pharmaceutiques étaient réalisées auprès des médecins, pour adapter les traitements des patients à la suite des entretiens. A l'issue de ces interventions pharmaceutiques trimestrielles sur une période de 9 mois, la proportion de patients dont la pression artérielle a été contrôlée en fonction de la cible était améliorée et la proportion de patients ayant une faible adhésion aux médicaments était réduite. *In fine*, l'adhésion médicamenteuse était supérieure dans le groupe expérimental 74.5% vs. 57.6% P = 0.012) (118).

Au Pays Bas, les pharmacies communautaires constituent une plate-forme prometteuse pour le suivi et l'amélioration de l'adhésion médicamenteuse, avec le développement du programme MeMO (pour monitoring et optimisation des médicaments). Il combine la mise en œuvre d'entretiens structurés d'information à l'initiation de la prescription, d'une évaluation de la prise médicamenteuse 2 semaines plus tard lors du premier renouvellement, puis, lors du second renouvellement, d'un entretien pour cibler les effets secondaires du traitement, les croyances, les attentes et les problèmes rencontrés par le patient. Un suivi téléphonique est réalisé si les patients ne viennent pas à temps chercher leur 3ème renouvellement. En parallèle, un suivi de l'adhésion médicamenteuse est réalisé, grâce à un algorithme adapté selon la classe de médicaments et la pathologie, qui permet au pharmacien de déceler la non adhésion et de réaliser des interventions personnalisées des

patients détectés comme non persistants. Les interventions sont adaptées aux besoins des patients et peuvent être divisées en plusieurs catégories selon si elles sont liées aux médicaments et au mode de vie. Après l'intervention, un monitoring et une évaluation approfondie de l'utilisation des médicaments est réalisée. Selon l'intervention, des appels téléphoniques supplémentaires peuvent être passés avec le patient ou le prescripteur, ou des rappels peuvent être envoyés au patient.

Le programme permet d'augmenter la persistance des patients avec, à un an de suivi, seulement pour les hypolipémiants, 13.6% d'arrêt du traitement contre 25.9% dans le bras contrôle et 16.1% d'arrêt du traitement pour l'ostéoporose contre 31.7 % dans le bras contrôle et le maintien d'un haut niveau d'adhésion médicamenteuse la 2ème année (117).

En Suisse, une consultation d'adhésion médicamenteuse a été développée à Lausanne depuis 1995 avec utilisation des piluliers électroniques associé à des entretiens semi-structurés de type motivationnels basé sur le modèle information communication motivation de Fisher. Les patients sont orientés par leurs médecins à la consultation d'adhésion médicamenteuse. Lors de l'intervention, différentes composantes sont évaluées :

1. les connaissances et besoins de connaissances des patients quant à leurs médicaments, 2.
- la motivation à suivre le traitement, 3. l'autogestion du traitement dans la routine quotidienne.

Le patient décrit les difficultés et événements de vie qui ont pu influencer la prise de médicaments et qui sont objectivés par le rapport électronique extrait du MEMS. Ce debriefing est une méthode puissante pour échanger des informations avec le patient, comprendre son point de vue, l'aider à adopter un nouveau comportement ou à maintenir un changement de comportement et améliorer son autonomie de la gestion des

médicaments. En fin d'entretien, un compte rendu est écrit et transmis aux médecins du patient (34,119).

A la différence de l'algorithme du projet MEMO et du rapport MEMS, le questionnaire QUILAM a pour objectif de screener le patient à risque qui pourrait potentiellement avoir des difficultés à prendre ses traitements. Il est une porte d'entrée pour un entretien ciblé qui permet d'apprendre à connaître le patient, son contexte et son comportement. A la suite de cette analyse de besoin structurée, un partenariat collaboratif autour du comportement d'adhésion médicamenteuse peut être initié. Les interventions prendront en compte les barrières et leviers mobilisables, la chronologie de la prise en charge médicamenteuse, le parcours de soin du patient (119). Le suivi devra être inscrit dans la durée et adapté sur mesure aux problématiques du patient au fil de l'eau.

Afin d'optimiser la prise en charge globale du patient, il sera nécessaire, à la suite des interventions, de communiquer sur la démarche éducative avec l'accord du patient auprès des autres soignants impliqués dans le parcours de soins, dont ceux du premier recours. En effet, l'accompagnement de l'adhésion médicamenteuse intéresse l'ensemble des soignants et impose une bonne coordination : *« C'est un orchestre où chaque musicien joue sa partition mais connaît et écoute celle des autres pour produire un résultat commun »* (5). Nous ne détaillons pas ici les programmes d'éducation thérapeutique du patient (ETP) intégrés aux soins, qui correspondent au plus haut niveau de structuration pour accompagner les patients, même si l'apport de savoir, savoir faire, savoir être et savoir devenir autour de la prise du médicament peut correspondre à un des objectifs éducatifs partagés avec le patient. En revanche, c'est sur la base du modèle de l'ETP où chaque membre de l'équipe a une spécificité dont l'apport enrichit l'accompagnement éducatif (120–123), que nous

proposons que l'ensemble des professionnels de santé soient en mesure de travailler de concert pour bénéficier de la richesse apportée par l'organisation en équipe multidisciplinaire. La collaboration avec l'aide d'autres professionnels selon leur expertise sera une plus value pour un accompagnement réalisé en synergie avec les autres soignants qui gravitent autour du patient.

Que retenir de ce travail

- L'évaluation de l'adhésion médicamenteuse n'est pas un objectif en soi ni la finalité de l'éducation thérapeutique. Des interventions pour renforcer les étapes de ce comportement peuvent faire partie de l'accompagnement éducatif ou de l'ETP dont la finalité est de participer à l'amélioration de la santé et de la qualité de vie du patient et de son entourage.
- Avoir des difficultés à suivre un traitement au quotidien pendant de nombreuses années est normal.
- Le comportement d'adhésion médicamenteuse n'est pas binaire, il est un long chemin semé d'embûches, un parcours du combattant mettant en jeu de nombreux facteurs.
- L'adhésion médicamenteuse n'est pas statique. Les apprentissages d'aujourd'hui sont une base solide qui peut devenir fragile demain. On ne peut jamais se reposer sur les acquis.
- Le patient idéal n'est pas celui qui prétend bien prendre ses médicaments mais celui qui est capable de partager ses difficultés rencontrées au quotidien, pour que l'on puisse l'aider à prendre du recul, se déculpabiliser et trouver ses propres solutions.
- Le soignant qui accompagne l'adhésion médicamenteuse n'est pas un expert qui apporte des informations, des explications, des solutions et qui dispose d'outils pour répondre à chaque problème. Il est un partenaire capable de tout entendre sans juger, authentique, disponible pour guider le patient. Il n'abandonne jamais, a une démarche réflexive et est ancré dans une posture collaborative. Il sait être innovant pour une prise en charge la plus adaptée possible aux réalités du patient.

- On peut outiller la pratique mais chaque patient construit un modèle unique de prise de médicaments. Une compréhension contextualisée des défauts d'adhésion aux traitements médicamenteux est nécessaire pour élaborer des interventions personnalisées.
- Le pharmacien s'intéresse de fait aux écarts entre la thérapeutique prescrite et ce qui est pris par le patient mais chaque professionnel de santé qui gravite autour du patient participe à son niveau à l'accompagnement de l'adhésion médicamenteuse.
- L'adhésion médicamenteuse n'est pas le seul chemin sinueux que le patient parcourt. Le patient doit en parallèle s'impliquer pour son suivi biologique et clinique, avoir une alimentation adaptée, pratiquer une activité physique régulière pour prendre soin de soi. Ces différents comportements sont tous sources de conflits internes et de moments de lassitude à entendre et debriefer pour limiter leur impact.

CONCLUSION

L'adhésion médicamenteuse est un immense challenge à relever, tant pour le patient atteint de maladie chronique qui doit prendre un traitement au quotidien que pour les soignants qui l'accompagnent. Ces derniers ont le devoir de considérer le patient dans sa globalité et de l'accompagner au quotidien, pour être prêt à intervenir dès qu'un risque de non adhésion est décelé.

L'apport de ce travail est de mettre à disposition la nouvelle taxonomie de l'adhésion médicamenteuse pour la francophonie. Une revue sur les différentes méthodes d'adhésion médicamenteuse a été réalisée dans le but d'élaborer un autoquestionnaire pour identifier les patients à risque de non adhésion médicamenteuse. La finalisation de la validation psychométrique de l'outil permettra de l'utiliser au quotidien dans la routine hospitalière ou communautaire. Après identification des patients à risque, plusieurs types d'interventions intégrées aux soins pourront être envisagées par les différents professionnels de santé qui gravitent autour du patient atteint de maladie chronique.

REFERENCES

1. WHO. Chronic Diseases [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 29 sept 2020]. Disponible sur: https://www.who.int/topics/chronic_diseases/fr/
2. Haut Conseil de la Santé Publique. La prise en charge et la protection sociale des personnes atteintes de maladie chronique [Internet]. Rapport de l'HCSP. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2009 nov [cité 29 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=94>
3. Caisse Nationale Assurance Maladie. Cartographie médicalisée des dépenses de santé Poids des pathologies et traitements dans les dépenses d'Assurance Maladie et prévalences sur le territoire. [Internet]. Paris; 2019 juin. Disponible sur: [https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/DP_Cartographie_des_depenses_et_d es_pathologies.pdf](https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/DP_Cartographie_des_depenses_et_des_pathologies.pdf) dernière consultation le 18/02/2020
4. Haut Conseil de la Santé Publique. Diagnostic et prise en charge précoces des maladies chroniques [Internet]. Rapport de l'HCSP. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2016 sept [cité 29 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=583>
5. Grimaldi A, Caillé Y, Pierru F, Tabuteau D. Les maladies chroniques: vers la 3e médecine. Paris: Odile Jacob; 2017. 784 p.
6. Lacroix A, Lassal J-P. L'éducation thérapeutique des patients : accompagner les patients avec une maladie chronique. 3ème. Paris: Maloine; 2011. 220 p.
7. Grimaldi A. Spécificités de la maladie chronique. La deuxième maladie. In: Les maladies chroniques : vers la troisième médecine. Odile Jacob. Paris; 2017.
8. Grimaldi A, Caillé Y, Pierru F, Tabuteau D. Vivre avec les maladies chroniques. Maladies respiratoires. In: Les maladies chroniques : vers la 3me médecine. Paris: Odile Jacob; 2017. p. 153.
9. Enrègle Y. Equipes gagnantes : phénomènes de pouvoir et de dynamique de la hiérarchie. Simon D, Traynard P-Y, Bourdillon F, Gagnayre R, Grimaldi A. In: Education thérapeutique Prévention et maladies chroniques: Paris: Masson; 2009. p. 261- 70.
10. Lehmann A, Baudrant-Boga M, Janoly-Dumenil A, Calop N, Trout H, Allenet B. L'éducation thérapeutique du patient : contexte, concepts et méthodes. In: Pharmacie clinique et thérapeutique. 5ème. Paris: Masson; 2018. p. 41- 54.
11. Nolte E, McKee M. Caring for people with chronic conditions: a health system perspective [Internet]. World Health Organization; 2008 [cité 29 sept 2020]. Disponible sur: <http://www.ijic.org/article/10.5334/ijic.298/>
12. Ogden Jane, Desrichard Olivier, Moatti Jean-Paul. Psychologie de la santé. Bruxelles: De Boeck; 2008. 460 p.
13. Rogers CR. The necessary and sufficient conditions of therapeutic personality change. *Psychotherapy*. 2007;44(3):240- 8.
14. Zech E. Que reste-t-il des conditions nécessaires et suffisantes au changement thérapeutique ? *Approche Centree sur la Personne Pratique et recherche*. 2008;8(2):31- 49.

15. Carpenter CJ. A meta-analysis of the effectiveness of health belief model variables in predicting behavior. *Health Commun.* 2010;25(8):661- 9.
16. Rogers RW. Attitude Change and Information Integration in Fear Appeals. *Psychol Rep.* 1985;56(1):179- 82.
17. Bandura A. Self-efficacy: Toward a unifying theory of behavioral change. *Psychological Review.* 1977;84(2):191- 215.
18. Festinger L. A theory of cognitive dissonance. Stanford University Press; 1957. 291 p.
19. Ajzen I. The Theory of Planned Behavior. *Organ Behav Hum Decis Process.* 1991;50(2):179- 211.
20. Hugon A, Roustit M, Lehmann A, Saint-Raymond C, Borrel E, Hilleret M-N, et al. Influence of intention to adhere, beliefs and satisfaction about medicines on adherence in solid organ transplant recipients. *Transplantation.* 2014;98(2):222- 8.
21. Prochaska JO, DiClemente CC. The transtheoretical approach: crossing traditional boundaries of therapy. Homewood, Ill.: Dow Jones-Irwin; 1984.
22. Mastellos N, Gunn LH, Felix LM, Car J, Majeed A. Transtheoretical model stages of change for dietary and physical exercise modification in weight loss management for overweight and obese adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 5 févr 2014;(2):CD008066.
23. Baudrant-Boga M, Lehmann A, Allenet B. [Thinking differently the patient medication compliance: from an injunctive posture to a working alliance between the patient and the healthcare provider: concepts and determinants]. *Ann Pharm Fr.* 2012;70(1):15- 25.
24. Kiesler CA. The psychology of Commitment. New York: academic press; 1971.
25. Miller WR, Rollnick S. L'entretien motivationnel. Aider la personne à engager le changement. Paris: Dunod; 2006. 241 p.
26. Rollnick S, Miller WR, Buler CC. pratique de l'entretien motivationnel. Communiquer avec le patient. Dunod; 2009. 247 p.
27. Association Francophone de Diffusion de l'Entretien Motivationnel. L'entretien Motivationnel [Internet]. [cité 30 sept 2020]. Disponible sur: <https://afdem.org/entretienmotivationnel/>
28. Leventhal H, Leventhal EA. Representations, procedures and affects in 35. illness self-regulation : a perceptual-cognitive model. In: *Handbook of Health Psychology.* New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates; 2001. p. 19- 48.
29. Schwarzer R, Lippke S, Luszczynska A. Mechanisms of health behavior change in persons with chronic illness or disability: the Health Action Process Approach (HAPA). *Rehabil Psychol.* 2011;56(3):161- 70.
30. Heckhausen H, Gollwitzer PM. Thought contents and cognitive functioning in motivational versus volitional states of mind. *Motivation and Emotion.* 1987;11(2):101- 20.
31. Keller L, Gollwitzer PM, Sheeran P. Changing Behavior Using the Model of Action Phases. In: *The Handbook of Behavior Change.* Cambridge: Cambridge University Press; 2020. p. 77- 88.
32. Fisher JD, Fisher WA. Changing AIDS-risk behavior. *Psychological bulletin.* 1992;111(3):455- 74.

33. Fisher JD, Fisher WA, Amico KR, Harman JJ. An information-motivation-behavioral skills model of adherence to antiretroviral therapy. *Health Psychol.* 2006;25(4):462- 73.
34. Lelubre M, Clerc O, Grosjean M, Amighi K, De Vriese C, Bugnon O, et al. Implementation study of an interprofessional medication adherence program for HIV patients in Switzerland: quantitative and qualitative implementation results. *BMC Health Serv Res.* 2018;18(1):698.
35. Nelson LA, Wallston KA, Kripalani S, LeSturgeon LM, Williamson SE, Mayberry LS. Assessing barriers to diabetes medication adherence using the Information-Motivation-Behavioral skills model. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018;142:374- 84.
36. Nieuwlaat R, Wilczynski N, Navarro T, Hobson N, Jeffery R, Keepanasseril A, et al. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev.* 20 nov 2014;(11):CD000011.
37. Chang SJ, Choi S, Kim SA, Song M. Intervention strategies based on information-motivation-behavioral skills model for health behavior change: a systematic review. *Asian Nursing Research.* 2014;8(3):172- 81.
38. McEachan R, Taylor N, Harrison R, Lawton R, Gardner P, Conner M. Meta-Analysis of the Reasoned Action Approach (RAA) to Understanding Health Behaviors. *Ann Behav Med.* 2016;50(4):592- 612.
39. Rich A, Brandes K, Mullan B, Hagger MS. Theory of planned behavior and adherence in chronic illness: a meta-analysis. *J Behav Med.* 2015;38(4):673- 88.
40. Zhang C-Q, Zhang R, Schwarzer R, Hagger MS. A meta-analysis of the health action process approach. *Health Psychol.* 2019;38(7):623- 37.
41. Clepper I. Noncompliance, the invisible epidemic. *Drug Topics.* 1992;17:44- 65.
42. Sabate E. Adherence to long-term therapies : Evidence for action [Internet]. Genève: World Health Organisation; 2003 [cité 6 sept 2020] p. 196. Disponible sur: <http://whqlibdoc.who.int/publications/2003/9241545992.pdf>
43. DiMatteo MR. Variations in patients' adherence to medical recommendations: a quantitative review of 50 years of research. *Med Care.* 2004;42(3):200- 9.
44. Gadkari AS, McHorney CA. Medication nonfulfillment rates and reasons: narrative systematic review. *Current medical research and opinion.* 2010;26:683- 705.
45. Haynes RB, McDonald HP, Garg AX. Helping patients follow prescribed treatment: clinical applications. *JAMA.* 2002;288(22):2880- 3.
46. De Vera MA, Bhole V, Burns LC, Lacaille D. Impact of statin adherence on cardiovascular disease and mortality outcomes: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol.* 2014;78(4):684- 98.
47. Ruppap TM, Cooper PS, Mehr DR, Delgado JM, Dunbar-Jacob JM. Medication Adherence Interventions Improve Heart Failure Mortality and Readmission Rates: Systematic Review and Meta-Analysis of Controlled Trials. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(6):e002606.
48. Bitton A, Choudhry NK, Matlin OS, Swanton K, Shrank WH. The impact of medication adherence on coronary artery disease costs and outcomes: a systematic review. *Am J Med.* 2013;126(4):357.e7-357.e27.

49. Glass TR, Sterne JAC, Schneider M-P, De Geest S, Nicca D, Furrer H, et al. Self-reported nonadherence to antiretroviral therapy as a predictor of viral failure and mortality. *AIDS*. 2015;29(16):2195-200.
50. Elliott R. Non-adherence to medicines: not solved but solvable. *J Health Serv Res Policy*. 2009;14(1):58-61.
51. Nunes V, Nunes V, Neilson J, O'Flynn N, Calvert N, Kuntze S, Smithson H, et al. Clinical Guidelines and Evidence Review for Medicines Adherence: involving patients in decisions about prescribed medicines and supporting adherence [Internet]. London, National Collaborating Centre for Primary Care and Royal College of General Practitioners; 2009. 364p. [cited 2013 Jul 16]. Available from: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG76FullGuideline.pdf> [Internet]. 2009 p. 364p. Disponible sur: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG76FullGuideline.pdf>
52. Tarquinio C, Fischer GN, Barracho C. Le patient face aux traitements : Compliance et relation medecin-patient. In: *Traite de Psychologie de la Sante*. Paris: Dunod; 2002.
53. Haynes RB. Determinants of compliance: the disease and the mechanics of treatment. Press JHU, éditeur. Baltimore MD; 1979.
54. Gauchet A. Les déterminants psychosociaux de l'observance thérapeutique chez les personnes infectées par le VIH : représentations et valeurs. Université Paul Verlaine - Metz; 2005.
55. Tourette-Turgis C, Rebillon M. Mettre en place une consultation d'observance aux traitements contre le VIH/SIDA. De la théorie à la pratique. Paris: Comment Dire; 2002. 174 p.
56. Aronson JK. Compliance, concordance, adherence. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;63(4):383-4.
57. Cushing A, Metcalfe R. Optimizing medicines management: From compliance to concordance. *Ther Clin Risk Manag*. 2007;3(6):1047-58.
58. Lehmann A, Aslani P, Ahmed R, Celio J, Gauchet A, Bedouch P, et al. Assessing medication adherence: options to consider. *Int J Clin Pharm*. 2014;36(1):55-69.
59. Helmy R, Zullig LL, Dunbar-Jacob J, Hughes DA, Vrijens B, Wilson IB, et al. ESPACOMP Medication Adherence Reporting Guidelines (EMERGE): a reactive-Delphi study protocol. *BMJ Open*. 2017;7(2):e013496.
60. Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, Przemyslaw K, Demonceau J, Ruppert T, et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol*. mai 2012;73(5):691-705.
61. Burrell A, Wong P, Ollendorf D, Fuldeore M, Roy A, Fairchild C, et al. Defining compliance/adherence and persistence. ISPOR Special Interest Working Group. *Value Health*. 2005;8:A194-195.
62. Haag M, Lehmann A, Hersberger KE, Schneider M-P, Gauchet A, Vrijens B, et al. The ABC taxonomy for medication adherence translated into French and German. *Br J Clin Pharmacol*. 2020;86(4):734-44.
63. De Geest S, Zullig LL, Dunbar-Jacob J, Helmy R, Hughes DA, Wilson IB, et al. ESPACOMP Medication Adherence Reporting Guideline (EMERGE). *Ann Intern Med*. 2018;169(1):30-5.
64. Horne R, Weinman J, Barber N, Elliot R, Morgan M. Concordance, adherence and compliance in medicine taking [Internet]. London: Report for the National Co-ordinating Centre for NHS Service

Delivery and Organisation R & D; 2005 déc p. 310. Disponible sur: http://www.netscc.ac.uk/hsdr/files/project/SDO_FR_08-1412-076_V01.pdf

65. Dunbar-Jacob J, Sereika SM, Houze M, Luyster FS, Callan JA. Accuracy of measures of medication adherence in a cholesterol-lowering regimen. *Western journal of nursing research*. 2012;34:578- 97.
66. Schneider MP, Achtari Jeanneret L, Chevaux B, Backes C, Wagner AD, Bugnon O, et al. A Novel Approach to Better Characterize Medication Adherence in Oral Anticancer Treatments. *Frontiers in Pharmacology*. 2018;9:1567.
67. Burra P, Germani G, Gnoato F, Lazzaro S, Russo FP. Adherence in liver transplant recipients. *Liver Transpl*. 2011;17(7):760- 70.
68. De Geest S, Dobbels F, Fluri C, Paris W, Troosters T. Adherence to the therapeutic regimen in heart, lung, and heart-lung transplant recipients. *J Cardiovasc Nurs*. 2005;20(5 Suppl):S88-98.
69. Dew MA, Dimartini AF, De Vito Dabbs A, Zomak R, De Geest S, Dobbels F, et al. Adherence to the medical regimen during the first two years after lung transplantation. *Transplantation*. 2008;85(2):193- 202.
70. Germani G, Lazzaro S, Gnoato F, Senzolo M, Borella V, Rupolo G, et al. Nonadherent behaviors after solid organ transplantation. *Transplant Proc*. 2011;43(1):318- 23.
71. Korb-Savoldelli V, Sabatier B, Gillaizeau F, Guillemain R, Prognon P, Bégué D, et al. Non-adherence with drug treatment after heart or lung transplantation in adults: a systematic review. *Patient Educ Couns*. 2010;81(2):148- 54.
72. O'Brien RA, Aslani P, Ciccia MA, Brien J-AE. Medication adherence among heart and/or lung transplant recipients: An exploratory study. *Patient Prefer Adherence*. 2008;2:115- 20.
73. Dew MA, DiMartini AF, De Vito Dabbs A, Myaskovsky L, Steel J, Unruh M, et al. Rates and risk factors for nonadherence to the medical regimen after adult solid organ transplantation. *Transplantation*. 2007;83(7):858- 73.
74. Plowman RS, Peters-Strickland T, Savage GM. Digital medicines: clinical review on the safety of tablets with sensors. *Expert Opin Drug Saf*. 2018;17(9):849- 52.
75. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*. 2005;353(5):487- 97.
76. Allenet B, Baudrant M, Lehmann A, Gauchet A, Roustit M, Bedouch P, et al. [How can we evaluate medication adherence? What are the methods?]. *Ann Pharm Fr*. 2013;71(2):135- 41.
77. Hartman L, Lems WF, Boers M. Outcome measures for adherence data from a medication event monitoring system: A literature review. *J Clin Pharm Ther*. 2019;44(1):1- 5.
78. Schneider MP, Herzig L, Hampai DH, Bugnon O. Medication adherence in chronic patients: from its concepts to its management in primary care. *Revue medicale suisse*. 2013;9:1032- 6.
79. Kardas P, Lewek P, Matyjaszczyk M. Determinants of patient adherence: a review of systematic reviews. *Frontiers in Pharmacology*. 2013;4:91.
80. Horne R. Compliance, adherence, and concordance: implications for asthma treatment. *Chest*. 2006;130(1 Suppl):65S-72S.

81. Lacroix A. Autour du vécu psychique des patients atteints d'une maladie chronique. In: Education thérapeutique Prévention et maladies chroniques. 2ème. Issy-les-Moulineaux: Masson; 2009. p. 33- 8.
82. Boukhechba M, Bae S, Nobles AL, Gong J, Wells K, Barnes LE. A Social Cognitive Theory-based Framework for Monitoring Medication Adherence Applied to Endocrine Therapy in Breast Cancer Survivors. ... IEEE-EMBS International Conference on Biomedical and Health Informatics IEEE-EMBS International Conference on Biomedical and Health Informatics. 2018;2018:275- 8.
83. Clifford S, Barber N, Horne R. Understanding different beliefs held by adherers, unintentional nonadherers, and intentional nonadherers: application of the Necessity-Concerns Framework. *J Psychosom Res.* 2008;64(1):41- 6.
84. Muiruri C, Jazowski SA, Semvua SK, Karia FP, Knettel BA, Zullig LL, et al. Does Antiretroviral Therapy Packaging Matter? Perceptions and Preferences of Antiretroviral Therapy Packaging for People Living with HIV in Northern Tanzania. *Patient Preference and Adherence.* 2020;14:153- 61.
85. Lehmann A, Montagnat-Tatavin C, Borrel E, Baudrant-Boga M, Boignard A, Allenet B. Analyse des besoins autour de la thérapeutique médicamenteuse des patients greffés cardiaques et de leurs soignants au CHU de Grenoble. SETE; 2012 mai 24; Bruxelles.
86. Brown MT, Bussell J, Dutta S, Davis K, Strong S, Mathew S. Medication Adherence: Truth and Consequences. *Am J Med Sci.* 2016;351(4):387- 99.
87. Mentz RJ, Greiner MA, Muntner P, Shimbo D, Sims M, Spruill TM, et al. Intentional and unintentional medication non-adherence in African Americans: Insights from the Jackson Heart Study. *Am Heart J.* 2018;200:51- 9.
88. Griva K, Neo HLM, Vathsala A. Unintentional and intentional non-adherence to immunosuppressive medications in renal transplant recipients. *Int J Clin Pharm.* 2018;40(5):1234- 41.
89. Horne R, Weinman J. Patients' beliefs about prescribed medicines and their role in adherence to treatment in chronic physical illness. *J Psychosom Res.* 1999;47(6):555- 67.
90. Thorneloe RJ, Griffiths CEM, Emsley R, Ashcroft DM, Cordingley L. Intentional and Unintentional Medication Non-Adherence in Psoriasis: The Role of Patients' Medication Beliefs and Habit Strength. *J Invest Dermatol.* 2018;138(4):785- 94.
91. Leventhal H, Phillips LA, Burns E. The Common-Sense Model of Self-Regulation (CSM): a dynamic framework for understanding illness self-management. *J Behav Med.* 2016;39(6):935- 46.
92. Brooks TL, Leventhal H, Wolf MS, O'Connor R, Morillo J, Martynenko M, et al. Strategies used by older adults with asthma for adherence to inhaled corticosteroids. *J Gen Intern Med.* 2014;29(11):1506- 12.
93. Pakpour AH, Gellert P, Asefzadeh S, Updegraff JA, Molloy GJ, Sniehotta FF. Intention and planning predicting medication adherence following coronary artery bypass graft surgery. *Journal of Psychosomatic Research.* 2014;77(4):287- 95.
94. Brundisini F, Vanstone M, Hulan D, DeJean D, Giacomini M. Type 2 diabetes patients' and providers' differing perspectives on medication nonadherence: a qualitative meta-synthesis. *BMC Health Serv Res.* 2015;15:516.

95. Nafradi L, Nakamoto K, Schulz PJ. Is patient empowerment the key to promote adherence? A systematic review of the relationship between self-efficacy, health locus of control and medication adherence. *PLoS ONE*. 2017;12(10):e0186458.
96. Garfield S, Clifford S, Eliasson L, Barber N, Willson A. Suitability of measures of self-reported medication adherence for routine clinical use: a systematic review. *BMC Med Res Methodol*. 2011;11:149.
97. Korb-Savoldelli V, Gillaizeau F, Pouchot J, Lenain E, Postel-Vinay N, Plouin P-F, et al. Validation of a French version of the 8-item Morisky medication adherence scale in hypertensive adults. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2012;14(7):429- 34.
98. Hahn SR, Park J, Skinner EP, Yu-Isenberg KS, Weaver MB, Crawford B, et al. Development of the ASK-20 adherence barrier survey. *Curr Med Res Opin*. 2008;24(7):2127- 38.
99. Matza LS, Park J, Coyne KS, Skinner EP, Malley KG, Wolever RQ. Derivation and validation of the ASK-12 adherence barrier survey. *Ann Pharmacother*. 2009;43(10):1621- 30.
100. Mokkink LB, Terwee CB, Patrick DL, Alonso J, Stratford PW, Knol DL, et al. The COSMIN checklist for assessing the methodological quality of studies on measurement properties of health status measurement instruments: an international Delphi study. *Qual Life Res*. 2010;19(4):539- 49.
101. Anthoine E, Moret L, Regnault A, Sébille V, Hardouin J-B. Sample size used to validate a scale: a review of publications on newly-developed patient reported outcomes measures. *Health Qual Life Outcomes*. 2014;12:176.
102. Boateng GO, Neilands TB, Frongillo EA, Melgar-Quiñonez HR, Young SL. Best Practices for Developing and Validating Scales for Health, Social, and Behavioral Research: A Primer. *Frontiers in Public Health*. 2018;6:149.
103. Butterworth SW. Influencing patient adherence to treatment guidelines. *J Manag Care Pharm*. 2008;14(6 Suppl B):21- 4.
104. Rogers CR, Kinget GM, Marian G. *Psychothérapie et relations humaines. Théories et pratiques de la thérapie non directive*. Louvain: Presses universitaires; 1962.
105. Cohen G. SIDA. Une vie à deux. In: *Les maladies chroniques: vers la 3ème médecine*. Paris: Odile Jacob; p. 135.
106. Fortini C, Daepfen J-B. Comment aider mes patients à changer leurs comportements liés à la santé ? Introduction à la pratique de l'entretien motivationnel. Lausanne: CHUV; 2010.
107. Rosenstock IM. Historical Origins of the Health Belief Model. *Health Education Monographs*. 1974;2(4):328- 35.
108. CRES Languedoc Roussillon. Techniques d'animation en éducation pour la santé. [Internet]. 2009 [cité 30 sept 2020]. Disponible sur: <http://education-sante-patient.etud.univ-montp1.fr/files/2011/05/Techniques-danimation.pdf>
109. Lorto V, Moquet M-J. Formation en éducation pour la santé. *Santé en action*. Saint Denis: INPES; 2009. 100 p.
110. Lemonnier F, Bottero J, Vincent I, Ferron C. Outils d'intervention en éducation pour la santé : critères de qualité [Internet]. INPES; 2005 [cité 30 sept 2020]. 78 p. (Référentiel de bonnes

pratiques.). Disponible sur: http://www.cresbretagne.fr/fichiers_attaches/techniques-animation.pdf

111. Golay A, Lagger G, Giordan A. Comment motiver le patient à changer? Paris: Maloine; 2010. 247 p.
112. Meslot C, Gauchet A, Hagger MS, Chatzisarantis N, Lehmann A, Allenet B. A Randomised Controlled Trial to Test the Effectiveness of Planning Strategies to Improve Medication Adherence in Patients with Cardiovascular Disease. *Appl Psychol Health Well Being*. 2017;9(1):106- 29.
113. Guénette L, Breton M-C, Guillaumie L, Lauzier S, Grégoire J-P, Moisan J. Psychosocial factors associated with adherence to non-insulin antidiabetes treatments. *J Diabetes Complicat*. 2016;30(2):335- 42.
114. Conn VS, Ruppap TM. Medication adherence outcomes of 771 intervention trials: Systematic review and meta-analysis. *Prev Med*. 2017;99:269- 76.
115. Zullig LL, Peterson ED, Bosworth HB. Ingredients of successful interventions to improve medication adherence. *JAMA*. 2013;310(24):2611- 2.
116. Allemann SS, Nieuwlaat R, Navarro T, Haynes B, Hersberger KE, Arnet I. Congruence between patient characteristics and interventions may partly explain medication adherence intervention effectiveness: an analysis of 190 randomized controlled trials from a Cochrane systematic review. *J Clin Epidemiol*. 2017;91:70- 9.
117. van Boven JFM, Stuurman-Bieze AGG, Hiddink EG, Postma MJ, Vegter S. Medication monitoring and optimization: a targeted pharmacist program for effective and cost-effective improvement of chronic therapy adherence. *J Manag Care Spec Pharm*. 2014;20(8):786- 92.
118. Morgado M, Rolo S, Castelo-Branco M. Pharmacist intervention program to enhance hypertension control: a randomised controlled trial. *International journal of clinical pharmacy*. 2011;33:132- 40.
119. Krummenacher I, Cavassini M, Bugnon O, Schneider MP. An interdisciplinary HIV-adherence program combining motivational interviewing and electronic antiretroviral drug monitoring. *AIDS care*. 2011;23:550- 61.
120. Gallois P, Vallée J-P, Le Noc Y. Éducation thérapeutique du patient - Le médecin est-il - aussi - un « éducateur » ? *Médecine*. 2009;5(5):218- 24.
121. Cohen JD, Tropé Chirol S. Les patients dans les programmes d'ETP. *Revue du Rhumatisme Monographies*. 80(3):197- 201.
122. Halimi S. [Care of the diabetic foot. The contribution of each nurse...]. *Soins*. 2004;(689):I.
123. Brunie V, Roupret-Serzec J, Rieutord A. Le rôle du pharmacien dans l'éducation thérapeutique du patient. *J Pharm Clin*. 2010;29(2):90- 2.

ANNEXE 1 : Communication orales et affichées réalisées dans le cadre de la thèse.

Communications orales :

A Lehmann. Taxonomie de l'adhésion médicamenteuse. Symposium médicaments et observance/adhésion. Bordeaux 15 mars 2019.

Communications affichées dans les réunions scientifiques internationales avec comité de sélection et ayant donné lieu à la publication d'un résumé :

- **A Lehmann,** A Janoly-Dumenil, M Baudrant-Boga, B Allenet, pour le groupe « Education thérapeutique du patient » de la société française de pharmacie clinique. Pharmacien et Education Thérapeutique du Patient : Etat des lieux des pratiques en France. Vème Congrès de la SETE Paris 19-21 juin 2014
- C Meslot, **A Lehmann,** A Gauchet, B Allenet. Implementation intention to improve medication adherence behaviors in patients with cardiovascular disease : a pilot-study. 28th Conference of the European Health Psychology Society. Innsbruck 26-30 Aug 2014
- **A Lehmann,** C Meslot, A Gauchet, M Baudrant-Boga, M Roustit, P Pansu, P Sarrazin, M Grangeat, P Bedouch, B Allenet. Development and validation of a self-administered questionnaire to identify levers of adhesion behavior to patient's medication in order to adapt the educational monitoring : QUILAM. ESPACOMP 2014 Lausanne 20-22 Nov 2014
- **A Lehmann,** A-C Maes, C Meslot, A Gauchet, M Baudrant-Boga, M Roustit, P Bedouch, B Allenet. Qualitative analysis to identify barriers and levers to medication adherence among patients with type 2 diabetes. ESPACOMP 2014 Lausanne 20-22 Nov 2014
- C Meslot, A Gauchet, **A Lehmann,** B Allenet. Implementation intention to improve medication adherence behaviors in patients with heart diseases. ESPACOMP 2014 Lausanne 20-22 Nov 2014
- **A Lehmann,** C Meslot, A Gauchet, M Baudrant-Boga, M Roustit, P PANSU, P Sarrazin, M GRANGEAT, P Bedouch, B Allenet. Development of a self-administered QUESIONNAIRE to Identify Levers and BARRIER of Adhesion behavior to patient's Medication: QUILAM. ESPACOMP 2015 Prague 12-14 Nov 2015
- C Meslot, **A Lehmann,** A Gauchet, M Baudrant-Boga, M Roustit, P Pansu, P Sarrazin, M Grangeat, P Bedouch, B Allenet. Development of a Questionnaire to Identify the Levers of Adhesion to patients' Medication: QUILAM. EHPS 2016 Aberdeen 23-27 Aug 2016
- C Meslot, A Gauchet, **A Lehmann,** M S. Hagger, N L. D. Chatzisarantis, and B Allenet. A randomized controlled trial to test the effectiveness of planning strategies to improve medication adherence in patients with cardiovascular disease. ESPACOMP 2016. Lisbonne 17-19 Nov 2016
- **A Lehmann,** M Haag, KE Hersberger, M P Schneider, A Gauchet, B Vrijens, I Arnet, B Allenet. French and german Translation of the ABC Taxonomy for Medication

adherence. 47th ESCP Symposium on Clinical Pharmacy 2018. Belfast, 24-26 oct 2018

- **A Lehmann**, M Haag, M Verbeek, KE Hersberger, B Allenet, I Arnet. Preferred methods for translation of the ABC taxonomy for medication adherence ESPACOMP 2020. 27 oct-6 nov 2020.

Communications affichées dans les réunions scientifiques nationales avec comité de sélection et ayant donné lieu à la publication d'un résumé

- **A Lehmann**, C Meslot, A Gauchet, M Baudrant, M Roustit, P Sarrazin, P Bedouch, B Allenet. QUILAM : Construire et valider un questionnaire d'identification des leviers pour accompagner l'adhésion du patient à son traitement médicamenteux. XVIème congrès de la SFPC Grenoble 4-6 Février 2014
- C Meslot, A Gauchet, **A Lehmann**, B Allenet. L'implémentation d'intention : une aide à l'adhésion médicamenteuse chez les patients ayant une maladie cardio-vasculaire ? Journée de la Recherche Médicale 2015 Grenoble 5 Juin 2015
- **A Lehmann**, M Schneider, C Meslot, A Gauchet, B Vrijens, B Allenet. Traduction de la taxonomie du projet ABC sur l'adhésion médicamenteuse. JRM 2018 Grenoble 1er juin 2018
- **A. Lehmann**, M. Haag, K. E. Hersberger, M. P. Schneider, A. Gauchet, B. Vrijens, I. Arnet, B. Allenet. Traduction de la taxonomie du projet ABC sur l'adhésion médicamenteuse en Français 18^{ème} congrès de la SFPC Marseille 26-29 janvier 2020

QUESTIONNAIRE QUILAM

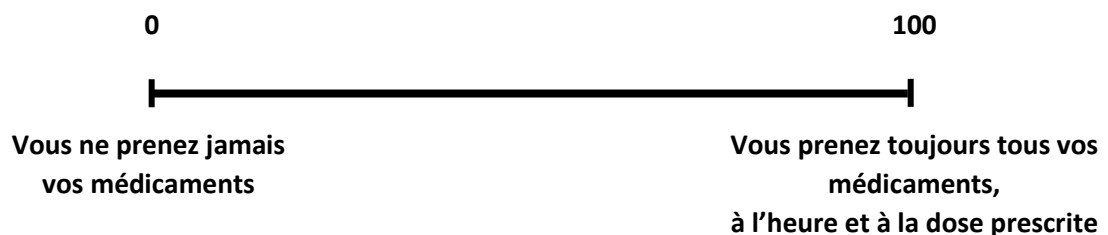
Vos médicaments et vous

Il est souvent difficile de devoir prendre des médicaments régulièrement pour une maladie chronique. Nous cherchons à connaître les difficultés que vous rencontrez dans la prise de votre traitement (de vos médicaments) pour votre maladie.

Ce questionnaire comprend 2 pages. Merci de prendre le temps de répondre à toutes les questions suivantes

Première partie

Sur une échelle de 0 à 100 (0 signifie que vous ne prenez jamais vos médicaments, et 100 que vous les prenez toujours, à l'heure et à la dose prescrites), placez une croix sur la barre noire là où vous estimez vous situer.



Deuxième partie

Pour chaque question, entourez la réponse qui vous correspond le mieux de 1 à 7 (1 = pas du tout d'accord, 7 = Tout à fait d'accord)

	Pas du tout d'accord						Tout à fait d'accord
Les médecins utilisent trop de médicaments.	1	2	3	4	5	6	7
Je m'inquiète parfois à propos des effets à long terme de mon traitement.	1	2	3	4	5	6	7
Je suis parfois négligeant(e) dans la prise de mes médicaments	1	2	3	4	5	6	7
Mon médecin (ou autre professionnel de santé) m'a expliqué comment traiter correctement ma maladie.	1	2	3	4	5	6	7
Si les médecins passaient plus de temps avec les patients, ils prescriraient moins de médicaments.	1	2	3	4	5	6	7
Les remèdes naturels sont plus sûrs que les traitements médicaux.	1	2	3	4	5	6	7
Je suis globalement satisfait(e) de ce traitement.	1	2	3	4	5	6	7
Il m'arrive de diminuer ou d'arrêter de prendre mes médicaments sans le dire à mon médecin, parce que je me sens plus mal lorsque je les prends.	1	2	3	4	5	6	7
Il m'arrive de ne pas être à l'aise pour prendre mon médicament pour des raisons sociales (ex : j'étais avec des amis).	1	2	3	4	5	6	7
J'ai des difficultés à gérer tous les médicaments que je dois prendre.	1	2	3	4	5	6	7

	Jamais			Systématiquement			
Il m'arrive de ne pas avoir mes médicaments avec moi au moment où je devais les prendre.	1	2	3	4	5	6	7
Je comprends les instructions données par les professionnels de santé sur la prise des médicaments.	1	2	3	4	5	6	7
Nous prenons les décisions ensemble avec mon médecin.	1	2	3	4	5	6	7
Il m'arrive d'oublier de faire renouveler mes prescriptions.	1	2	3	4	5	6	7

Nous vous remercions de votre collaboration

RESUME	<p align="center">Comment qualifier les défauts d'Adhésion Médicamenteuse : Nouvelle taxonomie francophone et construction d'un outil de screening</p>
<p>La complexité de la pathologie chronique impose qu'on repense le modèle d'accompagnement pluriprofessionnel en intégrant le patient dans une démarche collaborative. La non-adhésion médicamenteuse est une épidémie silencieuse qui touche 50% des patients atteints de maladie chronique.</p> <p>Une première publication rapporte le travail réalisé en utilisant la méthode Delphi auprès des francophones membres de la société internationale de l'adhésion médicamenteuse (ESPACOMP) pour la traduction des 7 termes et définitions de la taxonomie ABC de l'adhésion médicamenteuse. L'objectif est de promouvoir une taxonomie standardisée de l'adhésion aux médicaments auprès des chercheurs et cliniciens francophones. L'adhésion aux médicaments, qui décrit le comportement de prise de médicaments, est définie selon trois paramètres opérationnels et quantifiables : A. l'initiation, B. l'implémentation et C. La persistance.</p> <p>Une deuxième publication rapporte une revue de la littérature sur les mesures d'adhésion aux médicaments des patients atteints de maladie chronique couramment utilisées en pratique courante, dans le cadre de projets de recherche, pour les études épidémiologiques ou pour les études interventionnelles. La revue présente, pour chaque méthode, les descriptions des mesures ainsi que leurs points forts et leurs limites.</p> <p>Une troisième publication présente la construction d'un autoquestionnaire pour répondre à nos besoins de mise à disposition d'un outillage de routine clinique (simple, auto-administré, réalisable en pratique courante, y compris en ambulatoire), pour cibler les patients en difficulté avec la prise de leur traitement médicamenteux et identifier des leviers mobilisables pour l'accompagnement éducatif. Le questionnaire a été développé pour une population de patients chroniques atteints de diabète de type 2, d'insuffisance cardiaque ou de bronchopneumopathie obstructive chronique. Après génération des items et la phase de réduction du nombre d'items, le questionnaire QUILAM contient une échelle visuelle analogique et 14 items de type likert. Il s'agit de la première échelle disponible en langue française visant à identifier les freins et les leviers de l'adhésion médicamenteuse des patients atteints de maladie chronique. Quatre dimensions sont décrites : les représentations générales, les représentations spécifiques, l'organisation et la relation avec les soignants. Le QUILAM est relativement simple et facilement intégrable à la routine clinique avec une bonne acceptabilité et une durée de passation de 5 à 10 minutes. Le test-retest rapporte une bonne corrélation intra-classe entre J0 et J15 pour chaque item.</p> <p>D'autres recherches sont nécessaires pour finaliser la validation psychométrique du questionnaire : (validité structurelle, cohérence interne, cohérence externe, sensibilité du questionnaire à la suite d'une intervention).</p> <p>Cet outil sera utilisé pour ouvrir la communication avec le patient sur ce défi quotidien qu'est la prise des médicaments. Nous proposons au final plusieurs types d'interventions intégrées aux soins qui pourront être envisagées par l'équipe pluriprofessionnelle qui gravite autour du patient atteint de maladie chronique selon les freins et leviers à l'adhésion médicamenteuse identifiés.</p>	

SUMMARY	<p align="center">How to qualify medication adherence difficulties : New taxonomy in french and construction of a screening tool.</p>
<p>The evolution of chronic diseases implies the consideration of the patient to be active and collaborative in the multidisciplinary healthcare team. Medication non-adherence is a silent epidemic that affects 50% of patients with chronic disease.</p> <p>A first publication reports on the work done using the Delphi method with French-speaking members of the International Society for Medication Adherence (ESPACOMP) for the translation of the 7 terms and definitions of the ABC taxonomy of medication adherence. The objective is to promote a standardized taxonomy of medication adherence among French-speaking researchers and clinicians. Medication adherence, which describes medication-taking behavior, is defined according to three operational and quantifiable parameters: A. initiation, B. implementation, and C. Persistence.</p> <p>A second publication reports a review on measures of medication adherence in chronic patients commonly used in current practice, in research projects, for epidemiological or interventional studies. For each method, the review presents descriptions of the measures and their strengths and limitations.</p> <p>A third publication presents the construction of a self-questionnaire to meet our needs for the provision of a clinical routine tool (simple, self-administered, feasible in current practice, including outpatient), to target patients in difficulty with their drug treatment and to identify levers that can be mobilized for educational support.</p> <p>The questionnaire was developed for a population of chronic patients with type 2 diabetes, heart failure or chronic obstructive pulmonary disease. After item generation and the item reduction phase, the QUILAM questionnaire contains a visual analogue scale and 14 likert type items. This is the first scale available in French to identify the barriers and levers of medication adherence in patients with chronic disease. Four dimensions are described: general representations, specific representations, organization and relationship with caregivers. It is relatively simple and easily integrated into the clinical routine with a good acceptability and a 5 to 10 minutes passation time. The test-retest reports a good intra-class correlation between J0 and J15 for each item.</p> <p>Further research is needed to finalize the psychometric validation of the questionnaire (structural validity, internal consistency, external consistency and sensitivity following an intervention).</p> <p>This tool will be used to open communication with the patient about the daily challenge of taking medication. After identification of patients at risk, several types of interventions integrated into care can be considered by multidisciplinary team working around the chronically ill patient according to the barriers and levers to medication adherence identified.</p>	