



HAL
open science

L'adhésion thérapeutique en hématologie pédiatrique, de sa compréhension à la proposition d'intervention

Delphine Hoegy

► To cite this version:

Delphine Hoegy. L'adhésion thérapeutique en hématologie pédiatrique, de sa compréhension à la proposition d'intervention. Santé publique et épidémiologie. Université de Lyon, 2020. Français. NNT : 2020LYSE1257 . tel-03613089

HAL Id: tel-03613089

<https://theses.hal.science/tel-03613089v1>

Submitted on 18 Mar 2022

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.



N°d'ordre NNT : 2020LYSE1257

THESE de DOCTORAT DE L'UNIVERSITE DE LYON
opérée au sein de
l'Université Claude Bernard Lyon 1

Ecole Doctorale Interdisciplinaire Sciences-Santé N°205

Spécialité de doctorat : Epidémiologie, Santé Publique,
Recherche sur les services de santé

Soutenue publiquement le 02/12/2020, par :
Delphine Hoegy

**L'adhésion thérapeutique en hématologie
pédiatrique, de sa compréhension à la
proposition d'intervention**

Devant le jury composé de :

De Montalembert, Mariane, Professeur associé-Praticien hospitalier, Université Paris
Descartes-Assistant Publique des Hopitaux de Paris

Rapporteure

Demoré, Béatrice, Professeur des universités-Praticien hospitalier, Université de Loraine-
Centre Hospitalier Universitaire de Nancy

Rapporteure

Allenet, Benoit, Professeur des universités-Praticien hospitalier, Université Grenoble
Alpes-Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble

Examineur

Bertrand, Yves, Professeur des universités-Praticien hospitalier, Université Lyon 1-Institut
d'Hématologie et d'Oncologie Pédiatrique de Lyon

Examineur

Bleyzac, Nathalie, Praticien hospitalier, Hopital Pierre Garraud des Hospices Civils de Lyon

Invitée

Gagnayre, Rémi, Professeur des universités, Université Sorbonne Paris-Nord

Examineur

Dussart, Claude, Professeur des universités-Praticien hospitalier, Faculté de pharmacie-
Pharmacie Centrale des Hospices Civils de Lyon

Directeur de thèse

Guilloux, Ronald, Maitre de conférences des universités, Faculté de pharmacie de Lyon

Co-directeur de thèse

Janoly-Dumenil, Audrey, Maitre de conférences des universités-Praticien hospitalier,
Faculté de pharmacie-Hopital Edouard Herriot de Lyon

Co-directrice de thèse

Université Claude Bernard – LYON 1

Administrateur provisoire de l'Université	M. Frédéric FLEURY
Président du Conseil Académique	M. Hamda BEN HADID
Vice-Président du Conseil d'Administration	M. Didier REVEL
Vice-Président du Conseil des Etudes et de la Vie Universitaire	M. Philippe CHEVALLIER
Vice-Président de la Commission de Recherche	M. Jean-François MORNEX
Directeur Général des Services	M. Pierre ROLLAND

COMPOSANTES SANTE

Département de Formation et Centre de Recherche en Biologie Humaine	Directrice : Mme Anne-Marie SCHOTT
Faculté d'Odontologie	Doyenne : Mme Dominique SEUX
Faculté de Médecine et Maïeutique Lyon Sud - Charles Mérieux	Doyenne : Mme Carole BURILLON
Faculté de Médecine Lyon-Est	Doyen : M. Gilles RODE
Institut des Sciences et Techniques de la Réadaptation (ISTR)	Directeur : M. Xavier PERROT
Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques (ISBP)	Directrice : Mme Christine VINCIGUERRA

COMPOSANTES & DEPARTEMENTS DE SCIENCES & TECHNOLOGIE

Département Génie Electrique et des Procédés (GEP)	Directrice : Mme Rosaria FERRIGNO
Département Informatique	Directeur : M. Behzad SHARIAT
Département Mécanique	Directeur M. Marc BUFFAT
Ecole Supérieure de Chimie, Physique, Electronique (CPE Lyon)	Directeur : Gérard PIGNAULT
Institut de Science Financière et d'Assurances (ISFA)	Directeur : M. Nicolas LEBOISNE
Institut National du Professorat et de l'Education	Administrateur Provisoire : M. Pierre CHAREYRON
Institut Universitaire de Technologie de Lyon 1	Directeur : M. Christophe VITON
Observatoire de Lyon	Directrice : Mme Isabelle DANIEL
Polytechnique Lyon	Directeur : Emmanuel PERRIN
UFR Biosciences	Administratrice provisoire : Mme Kathrin GIESELER
UFR des Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Directeur : M. Yannick VANPOULLE
UFR Faculté des Sciences	Directeur : M. Bruno ANDRIOLETTI

« Je ne te demande ni ton nom ni ta race ni ta religion, dis-moi simplement quelle est ta souffrance », Pasteur

Remerciements

A Monsieur le Professeur Yves Bertrand,

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury. Je tiens par cette thèse à remercier votre soutien sans lequel mes projets en hématologie pédiatrique n'auraient pas pu aboutir. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

A Madame le Docteur Audrey Janoly-Dumenil,

Cela fait maintenant plus de 5 ans que nous travaillons ensemble et j'ai beaucoup appris à tes côtés. Depuis la thèse d'exercice « j'ai bien grandi » et c'est en partie grâce à ton partage au quotidien. Pour ton soutien, pour ton enthousiasme et ton énergie, Merci Audrey. Trouve ici l'expression de mes remerciements les plus sincères.

A Monsieur le Professeur Claude Dussart,

Pour tes encouragements, ton accompagnement et tes conseils avisés dans la réalisation de ce travail, je te remercie Claude. Trouve ici l'expression de mes remerciements les plus sincères.

A Monsieur le Docteur Ronald Guilloux,

C'est un vrai enrichissement professionnel que de travailler avec toi Ronald, merci pour ta grande aide dans la réalisation de cette thèse. Trouve ici l'expression de mes remerciements les plus sincères.

A Madame le Docteur Nathalie Bleyzac,

Nathalie, c'est grâce à toi que j'ai réalisé cette thèse. L'hématologie était un rêve pour moi et j'ai pu grâce à toi réaliser ces études et ce travail de thèse. Merci Nathalie d'avoir partager avec moi ta passion ; tu es pour moi un exemple à suivre. Trouve ici l'expression de ma gratitude la plus sincère.

A Madame le Professeur Mariane De Montalembert,

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail de thèse, et de me faire l'honneur de participer à DREPADO. Veuillez recevoir ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

A Madame le Professeur Béatrice Demoré,

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail de thèse en tant que rapporteure. Veuillez recevoir ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Rémi Gagnayre,

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse. Je vous remercie également pour les conseils en tant que président de mon comité de suivi de thèse, qui ont fait mûrir ce travail durant les trois dernières années. Veuillez recevoir ici l'expression de ma gratitude la plus sincère.

A Monsieur le Professeur Benoît Allenet,

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

A tous les infirmiers, médecins, psychologues, ARC, chargés de mission, avec qui j'ai travaillé et avec qui je travaille, en hématologie pédiatrique et adulte,

A Alexandra Gauthier-Vasserot, Daniela Cuzzubbo, Kamila Kebaili, Cécile Renard, Katell Michaux, Chrystèle Rochet, ...

A Giovanna Cannas, Arnaud Hot, Solène Poutrel, Romain Fort, Salima Merazga...

A l'équipe du centre de référence MCGRE de Lyon,

Merci d'avoir cru en mes projets et de les avoir intégrés aux vôtres.

A l'équipe de recherche EA 4129 Parcours Santé Systémique anciennement Santé Individu Société,

Je vous remercie pour votre soutien et l'enthousiasme que vous avez manifesté pour ce travail.

Et bien sûr... **aux patients, aux aidants et aux professionnels de santé rencontrés,**

Je vous remercie de votre confiance et de votre intérêt qui ont rendu ce travail possible.

Aux belles rencontres professionnelles,

Je remercie **l'équipe de la PUI du GHC, Madame le Docteur Christine Pivot, et tous mes confrères pharmaciens et médecins.**

Je tiens à remercier **Madame le Docteur Nora Moumjib** ainsi que Monsieur le Docteur Hans Späth et toute l'équipe du département de santé publique de la faculté de pharmacie de Lyon, pour leur accueil et leur bienveillance.

Certaines rencontres sont des exemples pour tout un parcours de vie professionnelle, merci pour cela à Audrey Janoly-Dumenil, Nathalie Bleyzac, Christelle Mouchoux, Valérie Chamouard, Renaud Roubille, Emmanuelle Pont, Cécile Neyron De Meons, Florent Puisselet, ...

Je remercie également toute l'équipe de mon master 2 de Santé Publique de Clermont Ferrand.

Et surtout, et toujours... **Aux belles rencontres avec les patients et leurs aidants,**

Merci à vous, que j'ai rencontré ou que je rencontrerai, merci pour votre partage et votre confiance ! Vous m'apprenez à être qui je suis...

A ma famille et mes amis,

A « mes Ro-Ro », ma fille Romane et mon chéri Ronan,

Pour cette famille qui est la nôtre, pour nos projets, et surtout pour votre amour de tous les instants, mon coeur tout entier vous remercie.

A mes parents,

Merci pour votre amour qui m'accompagne chaque jour.

A mes frères adorés,

Merci pour ces moments partagés, passés ou à venir, qui font de moi qui je suis aujourd'hui.

A mes amis proches et mes collègues-potes,

Marion, Lucie, Pauline, Julie, Fanny, Florence, Camille et Pauline, Marc, Laurie, Arios et Sylvain, Chacha et Romain, Michael, Teddy et Camille, Fred et Elise, Claire, Loriane et Fabrice, ...

Merci pour le quotidien partagé, de près ou de loin, à Lyon ou ailleurs.

RESUME

L'hématologie pédiatrique est une spécialité médicale prenant en charge des patients de 0 à 18 ans, atteints de maladies malignes comme la leucémie aigüe ou de maladies non-malignes comme la drépanocytose, et traités par diverses thérapeutiques. L'adhésion thérapeutique constituée par l'adhésion médicamenteuse et non-médicamenteuse, c'est-à-dire l'adhésion aux thérapeutiques non-médicamenteuses, aux recommandations diététiques, aux rendez-vous médicaux et d'imagerie. L'adhésion thérapeutique est influencée par de nombreux facteurs et est non-optimale, en hématologie pédiatrique comme pour d'autres spécialités médicales. Toutefois, ses enjeux individuels et collectifs sont importants; c'est pourquoi il est essentiel d'améliorer cette adhésion. Actuellement, plusieurs interventions existent, mais elles sont rares en hématologie pédiatrique.

La problématique de ce travail est la suivante : Alors que l'adhésion thérapeutique en hématologie pédiatrique a des enjeux importants, comment se fait-elle qu'elle soit non-optimale ? Pour cela deux études ont été menées. Elles ont utilisé la méthodologie qualitative en explorant les représentations et les vécus vis-à-vis de l'adhésion thérapeutique.

La première étude a été menée auprès d'aidants et de professionnels de santé d'enfants ayant eu une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Les résultats montrent d'une part que l'adhésion médicamenteuse et non-médicamenteuse semblent influencées par des facteurs similaires. D'autre part, l'entité familiale a toute sa place dans la prise en charge et l'adhésion médicamenteuse et non-médicamenteuse. En plus de la sortie d'hospitalisation, l'adolescence et les maladies non-malignes sont exprimées par les professionnels de santé comme des facteurs majeurs de non-adhésion lors d'une allo-greffe.

Pour comprendre l'adhésion thérapeutique là où elle semble plus problématique, la seconde étude de ce travail est menée auprès de patients adolescents et adultes atteints de drépanocytose hors allogreffe, d'aidants et de professionnels de santé. Les résultats de cette étude ont montré qu'au moment de l'adolescence a lieu une « double transition », la « transition d'état du patient » et la transition de soins pédiatrie-adulte. Cette « double transition » fait de l'adolescence un moment particulièrement « à risque » de rupture de soins, nécessitant donc une intervention d'amélioration de l'adhésion thérapeutique. Les résultats de cette étude ont montré que cette intervention doit être multifactorielle et centrée sur le patient, en intégrant les aidants.

Pour répondre à ce besoin, l'étude interventionnelle DREPADO est proposée. Il s'agit d'un programme de transition en plusieurs axes, éducatif, psychologique et social, intégré à un essai clinique contrôlé randomisé. Ce programme de transition est comparé à la prise en charge habituelle du patient. L'objectif principal de cet essai clinique est d'améliorer l'état de santé des adolescents atteints de drépanocytose dans les deux années qui suivent leur transfert en secteur adulte (mesuré sur le nombre d'hospitalisation pour complication de la maladie). Actuellement DREPADO est mis en œuvre en France métropolitaine et DOM-TOM (début octobre 2020 : 4 centres ouverts et 22 patients inclus).

Ce travail de thèse a permis de mieux comprendre la problématique de l'adhésion thérapeutique en hématologie pédiatrique et de proposer une étude interventionnelle adaptée.

ABSTRACT

Pediatric hematology is a medical specialty taking in charge patients from 0 to 18 years old, suffering of malignant and non-malignant diseases, and treated by diverse therapeutics. The therapeutic adherence includes medication adherence and non-medication adherence; that means adherence to non-medication therapeutics, dietetic recommendations, medical consultation and imagery. The therapeutic adherence is influenced by numerous factors and is non-optimal in pediatric hematology as in other medical specialties. However its individual and collective issues are essential; thus it is necessary to improve this adherence. Currently, many interventions exist, but there are rare in pediatric hematology.

The problematic of this work is the following: While therapeutic adherence in pediatric hematology has important issues, how can it be non-optimal? To answer this problematic, two studies were conducted. Qualitative methodology has been used to explore perceptions and lived experiences concerning therapeutic adherence.

The first study was conducted nearby caregivers and healthcare providers of pediatric patients having had blood stem cell allogeneic transplantation. Firstly the results show those medication and non-medication adherences are influenced by similar factors. Secondly, the familial entity has a prominent role in patient care and in medication and non-medication adherence. Moreover the hospital discharge, adolescence period and non-malignant diseases are expressed by healthcare providers as major factors of non-adherence in the context of blood stem cell allogeneic transplantation.

Thereby, to understand therapeutic adherence in a more problematic context than allogeneic transplantation the second study of this work was conducted nearby adolescent and adult patients suffering of sickle cell disease out of the context of transplantation, and also nearby caregivers, and healthcare providers. The results show a « twin transition » that takes place at the adolescence period, that means the « state of patient transition » and the pediatric-adult transition of care. This « twin transition » made the adolescence a high drop-out risk moment, requiring a therapeutic adherence improving intervention. The results of this study show that this intervention needs to be multifactorial and centered on the patient, integrating caregivers too.

To respond to this concern, the interventional study DREPADO is proposed. It is multi-axis transition program, educative, psychologic, and social, integrated into a controlled randomised clinical trial. This transition program is compared to the usual patient care. Its principal objective is to improve health status of sickle cell disease adolescents in the following two years after adult transfer (measured by number of hospitalisation for complication). Currently, DREPADO is implemented in metropolitan and DOM-TOM France (beginning October 2020: 4 opened centers and 22 included patients).

This thesis work allows to better understand therapeutic adherence in pediatric hematology and to propose an adapted interventional study.

Index des abréviations

AdMed : Adhésion médicamenteuse

AdTher : Adhésion thérapeutique

AVC : Accident vasculaire cérébrale

CIDE : Convention internationale des droits de l'enfant

CSH : Cellules souches hématopoïétiques

CVO : Crise vaso-occlusive

ETP : Educatio Thérapeutique du patient

EVA : Evaluation visuelle analogique

GVH : Graft versus host

HAS : Haute Autorité de Santé

IDE : Infirmier diplômé d'état

INPES : Institut National de Prévention et Éducation pour la Santé

OMS : Organisation mondiale de la santé

PNSP : Programme National pour la Sécurité du Patient

SDM : Syndrome drépanocytaire majeur

STA : Syndrome thoracique aigü

TMO : Transplantation de moelle osseuse

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

Sommaire des figures

- Figure 1:** Les 5 dimensions influençant l'adhésion thérapeutique p.13
- Figure 2:** Le cycle de Prochaska et DiClemente, exemple du comportement de consommation tabagique p.43
- Figure 3:** Socioecological model of adolescent and young adult readiness to transition (SMART) p.118

Sommaire des tableaux

Tableau I : Synthèse des recommandations thérapeutiques pour la prévention et le traitement des crises vaso-occlusives	<i>p.8</i>
Tableau II : Adhésion médicamenteuse en hématologie maligne pédiatrique	<i>p.18</i>
Tableau III : Adhésion médicamenteuse en hématologie non-maligne pédiatrique	<i>p.20</i>
Tableau IV : Etudes interventionnelles en hématologie pédiatrique	<i>p.48</i>
Tableau V : Comparaison des méthodologies quantitative et qualitative	<i>p.62</i>
Tableau VI : Représentations et vécus des patients en hématologie pédiatrique	<i>p.63</i>
Tableau VII : Représentations et vécus des aidants en hématologie pédiatrie	<i>p.67</i>
Tableau VIII : Etudes interventionnelles d'amélioration de la transition pédiatrie-adulte, dans le cadre de la drépanocytose	<i>p.117</i>

Table des matières

INTRODUCTION	2
CHAPITRE 1 : L'adhésion thérapeutique en hématologie pédiatrique	3
1. Hématologie et pédiatrie	3
1.1 L'hématologie	3
1.2 La pédiatrie	8
2. L'adhésion thérapeutique.....	12
2.1 Définition.....	12
2.2 Facteurs d'influence.....	13
2.3 Evaluation quantitative de l'adhésion médicamenteuse	17
2.4 Evaluation quantitative de l'adhésion non-médicamenteuse	37
2.5 Les enjeux.....	38
3. Les interventions d'amélioration de l'adhésion thérapeutique	39
3.1 Information des patients et aidants	39
3.2 Interventions éducatives	40
3.3 Interventions comportementales.....	41
3.4 Interventions cognitivo-comportementales.....	44
3.5 Les acteurs des interventions.....	45
3.6 Indicateurs d'impact des interventions.....	46
3.7 Application en hématologie pédiatrique.....	46
Synthèse chapitre 1	51
CHAPITRE 2 : Concepts méthodologiques.....	52
1. Représentations et vécus.....	52
1.1 Définition de « comportement »	52
1.2 Les représentations	53
1.3 Les vécus	54
2. Méthodologie quantitative	55
2.1 Le questionnaire, exemple de l'IPQ et du BMQ	55
2.2 Avantages et inconvénients	56
3. Méthodologie qualitative.....	57
3.1 Récueil de données	57
3.2 Analyse des données	58
3.3 Avantages et inconvénients	59
4. Méthodologies quantitatives et qualitatives.....	59

4.1 Méthodologie mixte.....	59
4.2 Critères qualités	60
4.3 Comparaison entre méthodologies quantitative et qualitative	61
5. Etudes qualitatives de compréhension de l'adhésion thérapeutique en hématologie pédiatrique	62
5.1 Point de vue des patients.....	62
5.2 Point de vue des aidants.....	65
5.3 Point de vue des professionnels de santé	69
Synthèse chapitre 2	70
CHAPITRE 3 : Contributions.....	71
1. Etude n°1 : post-allogreffe de CSH	71
1.1 Article EJON 2019	71
1.2 Réflexions post-publication : Vers l'étude suivante	79
2. Etude n°2 : drépanocytose.....	80
2.1 Article JAN 2020-1	81
2.2 Réflexions post-publication : Une « double transition »	95
2.3 Article JAN 2020 – 2.....	95
2.4 Réflexions post-publication : Vers l'intervention.....	116
3. Proposition d'intervention DREPADO	119
3.1 Article Trials 2020	119
3.2 Réflexions post-publication.....	142
CONCLUSION	144
REFERENCES.....	146

INTRODUCTION

L'hématologie pédiatrique est une spécialité médicale prenant en charge des patients de 0 à 18 ans, atteints de maladies malignes comme la leucémie aiguë ou de maladies non-malignes comme la drépanocytose, et traités par diverses thérapeutiques. L'adhésion thérapeutique constituée par l'adhésion médicamenteuse et non-médicamenteuse est influencée par de nombreux facteurs. Quantifier l'adhésion médicamenteuse est complexe, et ce d'autant plus en pédiatrie ; de nombreuses méthodes existent et ainsi les données diffèrent beaucoup d'une étude à l'autre : de 37 à 98% pour les maladies malignes d'hématologie pédiatrique et de 16 à 89 % pour les maladies non malignes. L'adhésion non-médicamenteuse prend en compte l'adhésion aux thérapeutiques non médicamenteuses et également l'adhésion aux recommandations diététiques, aux rendez-vous médicaux et d'imagerie, par exemple. Concernant sa quantification, un nombre restreint d'étude est disponible. Ainsi l'adhésion thérapeutique est majoritairement non-optimale, en hématologie pédiatrique comme pour d'autres spécialités médicales. Toutefois, ses enjeux individuels et collectifs sont importants; c'est pourquoi il est essentiel d'améliorer cette adhésion. Actuellement, plusieurs interventions existent, mais elles sont rares en hématologie pédiatrique.

Alors que l'adhésion thérapeutique en hématologie pédiatrique a des enjeux importants, comment se fait-elle qu'elle soit non-optimale ? Ce travail de thèse s'intéressera à répondre à cette problématique, à travers le plan suivant.

La première partie de ce manuscrit présentera les éléments contextuels de ce travail, à travers quatre sous-parties : l'hématologie, la pédiatrie, puis l'adhésion thérapeutique et les interventions d'amélioration existantes. La seconde partie concernera les concepts méthodologiques du travail, en abordant les représentations et vécus, les méthodologies quantitatives et qualitatives puis les études qualitatives de compréhension de l'adhésion thérapeutique en hématologie pédiatrique. La troisième et dernière partie de ce manuscrit sera dédiée aux contributions de ce travail de thèse. Ainsi elle présentera les deux études qualitatives de compréhension de l'adhésion thérapeutique menées puis la proposition d'étude interventionnelle.

CHAPITRE 1 : L'adhésion thérapeutique en hématologie pédiatrique

Quelques rappels seront énoncés concernant les maladies et thérapeutiques d'hématologie, puis concernant la pédiatrie et enfin concernant l'adhésion thérapeutique et les interventions d'amélioration de cette adhésion.

1. Hématologie et pédiatrie

L'hématologie pédiatrique est une spécialité médicale qui étudie le sang, les organes hématopoïétiques et leurs maladies, chez l'enfant de 0 à 18 ans.

L'hémostase est une partie de la spécialité d'hématologie qui ne sera pas abordée dans ce manuscrit.

1.1 L'hématologie

Dans cette partie nous aborderons l'hématologie à travers deux exemples de maladies et thérapeutiques : tout d'abord la leucémie aiguë et l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques puis une maladie chronique, la drépanocytose.

1.1.1 Exemple de la leucémie aiguë et de l'allogreffe de cellules souches

Les leucémies représentent le premier cancer pédiatrique, avec 450 à 500 nouveaux cas par an en France, parmi lesquels les leucémies aiguës (LA) sont les plus fréquemment retrouvées (1).

La LA comme toutes les hémopathies malignes se caractérisent par l'accumulation de cellules hématopoïétiques échappant à la régulation normale et n'ont pour la plupart aucune étiologie identifiée. Elles résultent de mutations qui se produisent dans un clone cellulaire, au hasard des accidents survenus sur l'ADN. Les LA sont définies par une prolifération de précurseurs hématopoïétiques peu différenciés incapables d'achever leur maturation, ce sont des « cellules blastiques » ou « blastes ». Progressivement la moelle osseuse fabriquant les trois lignées cellulaires (globules rouges, globules blancs, plaquettes) est envahie par ces cellules blastiques qui se divisent pour donner naissance à des cellules identiques à elles-mêmes, pouvant occuper l'ensemble du volume de la moelle puis s'essaimer par voie sanguine dans les autres organes.

Le diagnostic se fait par des manifestations pouvant être de trois ordres :

- signes d'insuffisance médullaire : à type de pâleur et asthénie dues à une anémie, infection et fièvre dues à une granulopénie, purpuras et hémorragies dues à une thrombopénie.

- signes de prolifération : spénomégalie et adénopathie, tumeurs osseuses retrouvées à la radiographie et/ou douleurs osseuses, et surtout des blastes circulants.

- signes de thromboses, pouvant être retrouvés surtout dans les LA avec hyperleucocytose. Ces manifestations imposent la réalisation d'un myélogramme qui révèle en général un envahissement blastique massif de la moelle osseuse (2).

Il existe plusieurs types de LA, classifiées en deux grandes catégories selon l'OMS : lymphoïdes et myéloïdes. En pédiatrie, les LA lymphoïdes ou lymphoblastiques (LAL) sont plus fréquentes que chez l'adulte (80%) et de meilleur pronostic ; les LA myéloïdes ou myéloblastiques au contraire sont plus rares et de moins bon pronostic chez l'enfant que chez l'adulte (1).

Le degré d'urgence de la prise en charge dépend des manifestations cliniques retrouvées. Dans tous les cas il y a nécessité d'une prise en charge en urgence en hospitalisation et en centre spécialisé. Avant toute prise en charge il faudra qualifier cytologiquement et cytochimiquement (morphologie), immunophénotypiquement, moléculairement et cytogénétiquement la LA. Elle peut être traitée par chimiothérapies injectables par plusieurs cures (induction, consolidation, etc) par des combinaisons de molécules de classes différentes, ou/et par l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) aussi appelée greffe allogénique ou transplantation de moelle osseuse (TMO) (2).

L'allogreffe de CSH consiste à remplacer la moelle osseuse du patient par des CSH d'un autre individu, au contraire de la greffe autologue ou autogreffe qui est la greffe des CSH du patient lui-même. Cette allogreffe est indiquée dans des maladies hématologiques malignes comme les leucémies aiguës et non malignes comme la drépanocytose (2). Elle permet la reconstitution hématopoïétique puis immunitaire par une moelle osseuse saine.

Dans un premier temps il s'agit de détruire la moelle osseuse du patient donc d'éradiquer la moelle osseuse malade, par chimiothérapie ou radiothérapie : « le conditionnement de greffe ». Dans un second temps, des CSH appelées le « greffon », sont administrées par voie veineuse, de la même façon qu'une transfusion. L'origine de ce greffon de CSH peut être familiale, ou provenir des « fichiers de donneurs de moelle osseuse », ou encore d'origine placentaire par don de cordon placentaire. Ce greffon n'est pas fonctionnel immédiatement parce-que les CSH sont en cours de « homing ». Les cellules souches injectées (le greffon) vont aller progressivement se loger dans la moelle osseuse, où elles résident classiquement, pour plus tard se différencier. Ainsi, les cellules sanguines matures ne sont pas disponibles immédiatement après injection du greffon. Les trois lignées hématopoïétiques ne sont plus présentes, ni au niveau central dans la moelle osseuse ni au niveau périphérique dans le sang. Le patient est alors en « phase d'aplasie ». Durant cette phase, les cellules luttant contre les infections, à savoir les lymphocytes, les macrophages et les polynucléaires neutrophiles ne

sont plus disponibles dans le sang et les organes. Le patient est donc vulnérable vis-à-vis de tout type d'infections, du fait de son état neutropénique et lymphopénique (2).

En France en 2017, 1777 patients de tout âge ont reçu une allogreffe de CSH, sachant que les patients de moins de 18 ans représentent 12.8%, soient 229 allogreffes de CSH pour 224 patients dans 20 centres (3).

L'allogreffe de CSH est suivie par une thérapeutique immunosuppressive. Débutée la veille de l'injection de CSH, cette thérapeutique est essentielle, mais entraîne une « immunosuppression » ou « immunodépression » qui est source d'infections diverses (bactériennes, virales, fongiques) pouvant être sévères (4). Cependant, cette thérapeutique est essentielle car sans immunosuppresseur le greffon va entraîner une défaillance multi viscérale qui provoquera la mort du patient. En effet, une réaction ou maladie du greffon contre l'hôte, dite « réaction de Graft versus Host » (GVH) va se produire. Le système immunitaire du donneur va réagir contre le receveur. Les lymphocytes T du donneur vont reconnaître comme extérieures à son système HLA les cellules HLA des organes du receveur. La thérapeutique immunosuppressive post-allogreffe de CSH diffère selon les pratiques. A Lyon dans le cadre de l'allogreffe de CSH en pédiatrie, elle est constituée essentiellement par de la ciclosporine. Elle débute la veille de la greffe par voie intraveineuse (Sandimmun^R). Puis un relais par voie orale (Neoral^R) est effectué au cours de l'hospitalisation. Cette thérapeutique se prolonge en ambulatoire, pendant environ 6 mois pour les maladies non-malignes et 3 mois pour les maladies malignes. En association ou substitution à la ciclosporine, les autres immunosuppresseurs communément utilisés sont le méthotrexate et le tacrolimus.

L'allogreffe de CSH est indiquée dans des maladies hématologiques malignes comme les leucémies aiguës, mais également dans des maladies non malignes comme la drépanocytose (2). En 2017, la part des maladies malignes dans les indications d'allogreffe de CSH des patients de moins de 18 ans était de 67.8% (3).

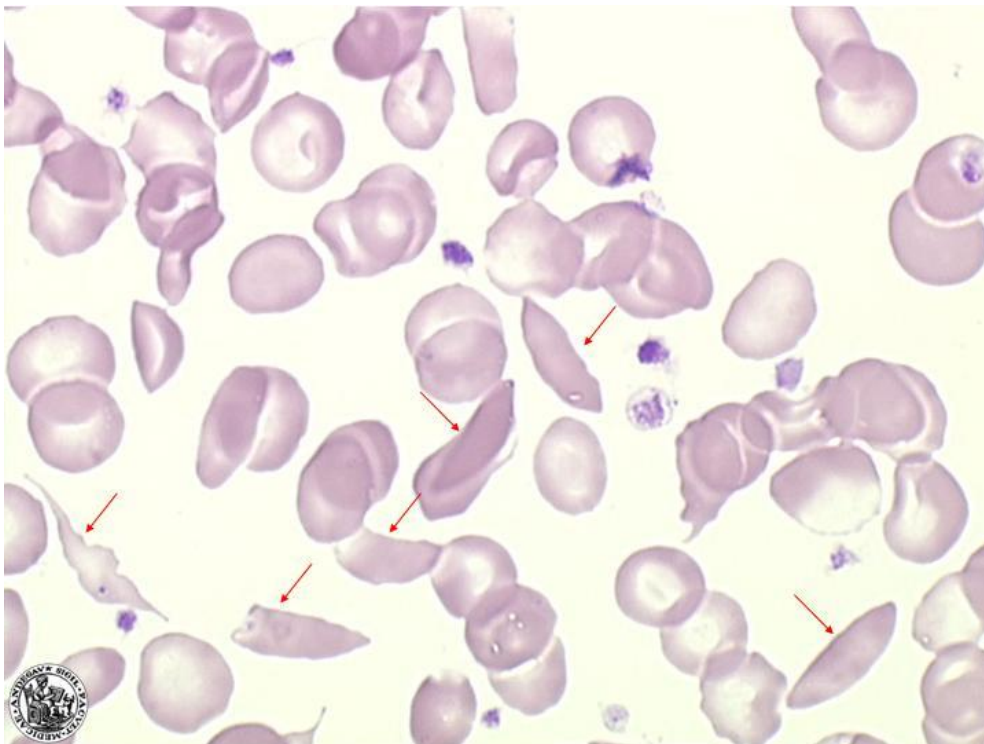
1.1.2 Exemple de maladie chronique d'hématologie, la drépanocytose

Maladie génétique très répandue dans le monde, elle concerne 300 000 naissances par an. Les derniers chiffres indiquent qu'en France 466 enfants atteints de drépanocytose sont nés en 2015, soit une prévalence d'un enfant atteint pour 1736 naissances. Il s'agit de la maladie génétique la plus fréquente en France (5).

Systématisé en France en 2000, le dépistage néonatal de la drépanocytose permet de débiter la prise en charge dès le plus jeune âge. Il est ciblé, c'est à dire réalisé systématiquement pour les populations dites « à risque ». Maladie génétique de l'hémoglobine, elle fait partie des hémoglobinopathies et se définit par une mutation du gène de la β -globine aboutissant à la formation d'hémoglobine S ou C. Il existe plusieurs formes de drépanocytose dont les plus

fréquentes sont les suivantes : les homozygoties SS, les doubles hétérozygoties SC et les doubles hétérozygoties S- β thalassémiques. Elles sont appelées « syndrome drépanocytaire majeur » (SDM) (2).

En milieu désoxygéné, ou en présence de cytokines libérées par une infection ou une inflammation, l'hémoglobine S contenue dans les globules rouges de patients atteints de drépanocytose se polymérise et entraîne la falciformation des globules rouges, ce qui les rend rigides et fragiles. Ainsi, les globules rouges déformés en faucilles, les drépanocytes, se détruisent et sont en partie éliminés par la rate ce qui entraîne une anémie hémolytique chronique.



(6)

Les globules rouges falciformés non éliminés, par une adhérence accrue à la paroi endothéliale, bouchent les vaisseaux sanguins et provoquent ainsi des ischémies : les crises vaso-occlusives (CVO). Les CVO sont les complications les plus fréquentes de la drépanocytose et peuvent toucher tous les organes. Selon leur localisation, les CVO peuvent entraîner un risque vital pour le patient, comme le syndrome thoracique aigu (STA) (2).

La douleur est le principal symptôme d'une CVO. Souvent difficile à évaluer par les professionnels de santé, la douleur ressentie lors d'une CVO est le plus souvent très intense, décrite par les patients comme « pire qu'une fracture » ou comparable à « des coups de marteau ». La fatigue liée à l'anémie chronique exacerbe les douleurs du patient atteint de drépanocytose ; ces douleurs peuvent être ressenties de façon quotidienne. Elle dépend de l'organe atteint et du patient, notamment de son expérience de la douleur. Bien qu'il existe des outils tels que l'Evaluation Visuelle Analogique (EVA), la douleur ressentie est difficilement

objectivable et quantifiable. C'est pourquoi il n'existe que peu de données sur la fréquence et l'intensité des douleurs ressenties par les patients atteints de drépanocytose.

D'autres complications sévères de la drépanocytose peuvent également survenir, comme les accidents vasculaires cérébraux (AVC). La fréquence et l'intensité (durée, nombre d'organes atteints, antalgiques nécessaires) des complications, comme les CVO, STA et AVC, révèlent la sévérité clinique de la maladie et ainsi la stratégie thérapeutique à adopter.

La physiopathologie de la drépanocytose et les complications qui en découlent créent des dommages d'organes qui les altèrent avec le temps. Ainsi aujourd'hui, l'espérance de vie moyenne d'un patient atteint de drépanocytose est de 58 ans dans les pays développés (3).

La prise en charge aiguë des complications de la drépanocytose telles que les CVO sévères, STA, AVC nécessite une hospitalisation en urgence. Les thérapeutiques ou traitements spécifiques peuvent être des transfusions, des saignées-transfusions ou des échanges érythrocytaires. La prise en charge implique également une hyper-hydratation par voie intraveineuse et une oxygénothérapie du patient. La prise en charge antalgique (palier 1, 2, 3) est également primordiale lors de complications aiguës. D'autres médicaments per os sont nécessaires à la prise en charge chronique du patient. Par exemple : l'acide folique prévient la carence due à l'anémie chronique ; les chélateurs ferriques (déférasirox, déféroxamine) peuvent être utilisés pour éviter une hémochromatose secondaire aux transfusions chroniques (7-9).

La thérapeutique consiste en la prévention primaire et secondaire des complications telles que les CVO. Dès le plus jeune âge, des mesures préventives sont au centre de la prise en charge du patient. Il s'agit de la vaccination (pneumocoque, méningocoque, grippe), la prévention des infections et les autres recommandations médicales comme l'hydratation abondante, éviter les milieux désoxygénés (altitude) et les grandes variations de température. Chez les enfants, étant donné le risque important d'infections, une antibioprofylaxie quotidienne (oracilline per os) est instaurée dès le plus jeune âge. Ainsi les ischémies entraînées par les infections sont limitées.

Selon la sévérité clinique et la forme de la maladie (SS, SC, S- β thalassémique), une prévention secondaire s'avère nécessaire. Elle peut être constituée d'échanges érythrocytaires, de transfusions ou de saignées, qui sont des actes réalisés lors d'une hospitalisation de jour ; ou/et d'hydroxycarbamide qui est un médicament administré per os en ambulatoire. Etant donnée son efficacité, il s'agit du traitement médicamenteux de première intention dans la stratégie thérapeutique. La synthèse des recommandations thérapeutiques pour la prévention et le traitement symptomatique des CVO est disponible dans le Tableau I ci-dessous.

Un bilan annuel comportant plusieurs examens d'imagerie permet de dépister les complications spécifiques de la maladie. Ce bilan évolue avec l'âge du patient et selon le risque de complications.

Tableau I : Synthèse des recommandations thérapeutiques pour la prévention et le traitement des CVO*

Prévention primaire	Symptomatique	Prévention secondaire
Antibioprophylaxie (oracilline per os) et Vaccination Acide Folique	A domicile : -Antalgiques de palier 1 (paracetamol) (si douleurs non calmées, et selon âge, codéine). -Absence de douleurs abdominales, AINS (ibuprofène) -Présence de douleurs abdominales, antispasmodique (phloroglucinol).	Hydroxyurée ou hydroxycarbamide 10 à 15 mg/kg/24 h (per os)
-hypoxie : effort excessif et inhabituel, altitude (à partir de 1 500 m environ), vêtements trop serrés, etc -Variations de température (bain en eau froide) -fièvre -déshydratation (vomissements, diarrhée) -stress -prises d'excitants, d'alcool, de tabac ou de drogues illicites	A l'hôpital : Paracetamol, MEOPA, nalbuphine, ±AINS, morphine	Programme d'échanges érythrocytaires ou Programme transfusionnel ou Saignées

*La prise en charge est différente pour un STA ou un AVC.

L'allogreffe de CSH dans le cadre de la drépanocytose n'est pas intégrée dans ce tableau car elle n'est indiquée que dans des formes sévères. Actuellement les indications faisant l'objet d'un consensus professionnel sont les suivantes : existence d'une vasculopathie cérébrale symptomatique ou non, échec d'un traitement par hydroxyurée (récidive d'un STA ou CVO malgré une bonne « observance » au traitement).

1.2 La pédiatrie

Nous aborderons tout d'abord dans cette partie le soin pédiatrique, un soin évoluant avec l'enfant, puis la triade patient-aidant-professionnel de santé.

1.1.2 Le soin pédiatrique, un soin évoluant avec l'enfant

Le soin pédiatrique doit s'adapter aux stades de développement de l'enfant, notamment par une communication adaptée du soignant (6). Pour assurer un soin de qualité, cette communication ne peut se faire sans impliquer la famille du patient.

Les stades de développement

L'enfant comprend le monde différemment selon qu'il avance en âge. La pensée se construit par de grandes étapes, que Piaget appelle « les stades de développement ». Ces stades sont au nombre de 4 principaux : de la naissance à environ 2 ans, puis de 2 à 7 ans, de 7 à 12 ans, et de 12 à 16 ans. Au cours de ces stades, les besoins, les apprentissages, le développement de l'enfant sont évolutifs, car l'enfant passe d'un état de forte dépendance, à son environnement et à ses parents, à un état d'autonomie (10).

Jusqu'à 2 ans, il s'agit du stade « sensori-moteur » : l'intelligence de l'enfant est liée à l'action, à la pratique. Il apprend notamment à marcher et à parler, et ainsi il gagne en indépendance et en autonomie. Il apprend peu à peu le fonctionnement de son corps et à la fin de ce stade il va avoir des « représentations mentales », c'est à dire une idée des personnes et des objets. Puis de 2 à 7 ans, l'enfant multiplie les prises d'initiative. Il est dans l'âge du jeu et de la liberté. Il s'agit du stade « pré-opérateur » : les acquisitions au niveau de la fonction symbolique sont nombreuses et les « théories de l'esprit » vont se mettre en place. Ainsi à la fin de ce stade, l'enfant va pouvoir garder un secret, ou comprendre que si l'on cache ses cartes en jouant l'autre joueur ne peut pas deviner lesquelles sont-elles.

Puis de 7 à 12 ans a lieu une première étape d'affirmation de soi, dans un espace social. Il est loin d'être un « bébé » et a besoin qu'on le considère comme tel. Il s'agit du stade « opératoire concret ». Les théories de l'esprit deviennent plus subtiles et il peut désormais envisager d'autres points de vue que les siens.

Enfin de 12 à 16 ans, il s'agit du stade « formel ». L'enfant devient alors adolescent. Il n'est plus obligé de passer par du concret, il peut réfléchir sur des notions « en soi » (le bien, le mal, etc) ou par exemple des théorèmes mathématiques. C'est le moment de l'abstrait. A la fin de ce stade, il ne changera plus radicalement sa vision du monde. L'adolescence est une période de passage vers l'état d'adulte, où l'adolescent traverse une période de forts remaniements psychiques, où l'affirmation de soi est motrice (10). Celle-ci s'accompagne de l'apprentissage de l'autonomie de l'adolescent accompagnée d'une adaptation des rôles familiaux.

Ainsi, « les besoins de l'enfant ne trouvent pas la même expression lorsque ce dernier est nourrisson, enfant ou adolescent. » (11). La circulaire du 28 octobre 2004 concernant les schémas régionaux d'organisation des soins (12) de l'enfant et l'adolescent fixe des périodes où les enfants sont plus vulnérables et ainsi des axes de prise en charge à privilégier : « Ces périodes de plus grande fragilité sont la périnatalité, la période de socialisation (2/3 ans) et l'adolescence. Les axes de santé publique ou maladies à prendre en charge concernent la santé psychique (notamment les troubles de la personnalité, du comportement et des apprentissages), la maltraitance, les maladies chroniques, le handicap, ainsi que les maladies liées à l'environnement (allergies respiratoires et alimentaires, saturnisme, accidents domestiques). » (12).

Famille

Selon l'âge et les stades de développement, l'enfant est dans un état de plus ou moins forte dépendance à son environnement, qui est constitué essentiellement de sa famille dont ses parents. En effet, comme le dit Corman « le monde de l'enfant, c'est sa famille, et les rapports qu'il entretient avec celle-ci sont d'une importance décisive pour la compréhension de sa personnalité » (13).

La notion de « droits des enfants » (11) implique de faire entrer dans les politiques publiques la protection obligatoire des enfants et notamment le droit n°6 « droit à la compréhension et à l'amour des parents et de la société ». Dans cet objectif, la convention internationale des droits de l'enfant est ratifiée en 1989 par 196 pays membres de l'Organisation des Nations Unies (ONU) dont la France. Cette convention inclut dans son article 9 la notion suivante : « les Etats parties veillent à ce que l'enfant ne soit pas séparé de ses parents contre leur gré ».

Le soin

Qu'est ce que le soin ? Dans le domaine médical, le soin a un caractère curatif et implique donc l'urgence vitale avec la nécessaire notion de « guérison » ou de retour à la « normalité » (14). Il s'agit du concept intitulé « cure » en anglais, qui implique de guérir et non pas uniquement de soigner.

Or comme le dit Brugère, « quand les humains se portent bien ils n'en ont pas conscience et ne savent pas qu'ils sont bien portants. La santé n'a pas alors de valeur proprement dite ; elle est un état dont on ne se soucie pas, naturelle comme l'air que l'on respire. » (14). L'intrusion de la maladie dans une vie « normale », c'est à dire une vie en pleine santé, va obliger le sujet « malade » à chercher le retour à la normale. Hors les maladies chroniques empêchent un retour à la « normale » précédente. Cette fragilité ou vulnérabilité de la maladie chronique rend alors nécessaire la construction d'un nouvel équilibre, ou devrait-on dire une re-construction. En effet le sujet « malade chronique » va chercher à re-construire son identité avec la maladie, et va nécessairement intégrer dans sa vie le « prendre soin » de soi, c'est-à-dire le concept intitulé « care » en anglais.

Le mot « soin » vient du latin « somniare ». Ethymologiquement cette racine a donné les mots « songer » et « soigner ». Ainsi le mot « soin » prend le sens de « action de songer à quelqu'un » et donc implique une relation à l'autre.

« Si le soin est avant tout un acte porteur d'une intention vis-à-vis d'une personne en attente d'un mieux-être, la relation de soin est un espace particulier caractérisé par des possibilités de transformation du vécu de l'autre grâce à des échanges, de l'écoute, du partage » selon Merklings et al. (15). La base de cette relation est la confiance. Une relation partenariale entre le patient et le professionnel de santé favorise une communication ouverte et une véritable

« alliance thérapeutique » (16). Cette relation soigné-soignant a un impact direct sur les résultats cliniques, et sur l'adhésion du patient à sa prise en charge et à ses traitements (17). Dans le soin pédiatrique, cette relation est particulièrement complexe. En effet, elle doit être dynamique et évolutive selon les stades de développement de l'enfant (18), et elle doit également prendre en compte la famille (19). Un exemple démontrant l'importance de ces aspects : la certification des établissements de santé français replace les enjeux et spécificités de prise en charge pédiatrique (20), et avec eux notamment la mise à disposition, lors d'une hospitalisation, de chambre mère-enfant et également l'accompagnement en soins palliatifs avec un lieu de vie pour la famille et possibilité de présence des parents 24h/24h.

1.1.3 La triade patient-aidant-professionnel de santé

Dans le soin pédiatrique, la relation soigné-soignant dynamique et évolutive entre le patient et le professionnel de santé intègre donc nécessairement un parent (19). Ainsi la relation de soins est une triade patient-aidant-professionnel de santé. Définissons les parties prenantes de cette triade, c'est à dire le patient, l'aidant, et le professionnel de santé.

Etymologiquement, le « patient » est, en latin « *patiens* », *celui qui souffre*. Le « soigné » peut aussi être dénommé le « malade », « personne atteint ou souffrant d'une maladie ».

L'aidant est la traduction du mot anglais « *caregiver* » ou « *carer* ». Selon la confédération des organisations familiales de l'union européenne (COFACE), il s'agit de la « personne non professionnelle qui vient en aide à titre principale, pour partie ou totalement, à une personne dépendante de son entourage, pour les activités de la vie quotidienne ». Ceci est valable dans tous les soins existants. Dans le cadre de la pédiatrie, l'aidant « naturel » est défini par le code civil (articles 205 et 206) comme le parent ou tuteur légal du mineur. Juridiquement, il est titulaire de l'autorité parentale et est donc la personne responsable de la prise en charge de l'enfant. L'aidant est donc la personne « prenant soin » du malade dans le « care ».

Le professionnel de santé, parfois désigné en anglais par le mot « *caregiver* », littéralement en tant que « donneur de soins », est à distinguer de l'aidant naturel du fait de sa professionnalité. Il peut s'agir d'un professionnel médical ou paramédical, également désigné sous le terme de « soignant » en tant que « donneur de soin ». Le professionnel de santé ou soignant est donc la personne réalisant le « cure » ou / et « prenant soin » du malade dans le « care ».

La relation soigné-soignant fonctionne donc en triade entre le patient, l'aidant, et le professionnel de santé (18 ; 20-24). Ainsi, la communication soigné-soignant est largement influencée par la compréhension et coopération des parents (24). Dans les plus jeunes années de l'enfant, elle est même totalement dépendante de la « capacité des aidants à coopérer, collaborer et élaborer un partenariat » avec le professionnel, par exemple pour les recommandations de gestion du traitement (25;26).

Une étude qualitative par entretiens semi-dirigés auprès de parents d'enfants atteints de maladies rares (27) a montré que la notion la plus importante dans la communication parent-professionnel est la confiance mutuelle. Les comportements sources de cette confiance sont d'être vu comme « humain », sensible et empathique, se montrer transparent et communiquer ouvertement, soutenir le rôle proactif des parents et être disponible aux familles à tout instant (27).

La triade patient-aidant-professionnel de santé s'inscrit dans une approche systémique. Dans cette approche, selon l'OMS, chaque sphère dynamique appelée « système » fonctionne en interaction et doivent être appréhendée de façon collective, « dans une architecture dynamique faite d'interactions et de synergies » (28). L'approche systémique nécessite donc une connaissance approfondie des liens, relations et interactions existants entre les éléments constitutifs de chaque système, l'idée sous-jacente étant que « toute intervention sanitaire, de la plus simple à la plus complexe, a un effet sur le fonctionnement du système dans son ensemble » (28).

2. L'adhésion thérapeutique

L'adhésion thérapeutique sera définie ainsi que ses facteurs d'influence puis l'évaluation quantitative de l'adhésion médicamenteuse et non-médicamenteuse, et enfin seront exposés les enjeux de l'adhésion thérapeutique.

2.1 Définition

Le terme « compliance » vient du verbe anglais « to comply » qui signifie « se soumettre », « to comply with » signifiant « respecter, suivre conformément ». Le terme d'« observance » est utilisé par les francophones. Il renvoie, selon le Larousse, à l'exécution ou l'obéissance à une règle religieuse. Ces deux termes impliquent donc une notion de « soumission » du patient et de « pouvoir » ou d'« autorité » du professionnel de santé. L'observance ou compliance se définit donc ainsi : « dans quelle mesure le comportement du patient coïncide avec les conseils médicaux » (25;29) ou « suit les recommandations du professionnel de santé » (30).

Le terme d'« adhésion » décrit une action et non un état. Il n'est pas indicateur de résultat mais de processus (31). L'adhésion est selon le Larousse le processus d'« approuver quelque chose ». Il inclut donc la notion de volontariat. L'« autorité » est donnée à la relation soigné-soignant et le soigné adopte un comportement participatif et actif : il est d'accord, accepte et intègre les recommandations négociées avec le professionnel (32;33). Ainsi, l'adhésion médicamenteuse renvoie non pas uniquement à un comportement du patient mais bien à une attitude, « une volonté et une approbation réfléchie de l'individu à prendre en charge

sa maladie [...] et fait référence à des processus intrinsèques tels que les attitudes et la motivation des patients à suivre leurs traitements » (31;34).

L'adhésion médicamenteuse (AdMed) renvoie au comportement de prise des médicaments. L'adhésion thérapeutique (AdTher) inclut l'adhésion aux médicaments et l'adhésion aux thérapeutiques non médicamenteuses, et aux recommandations diététiques et d'hygiène, aux rendez-vous médicaux et d'imagerie, etc. Elle peut également être intitulée « adhésion aux soins » ou aux recommandations médicales. L'AdTher renvoie donc à un comportement plus « globalisant » que celui de prendre les médicaments prescrits, car l'attitude d'adhésion thérapeutique inclut de prendre en considération de se présenter à son suivi médical (ou/et de le réclamer), de se faire vacciner ou encore d'adapter son comportement en vue d'arrêter l'usage du tabac par exemple (35).

2.2 Facteurs d'influence

L'adhésion thérapeutique dont médicamenteuse est complexe ; elle est décrite comme multifactorielle, notamment concernant les traitements au long cours (25). Interdépendants les uns des autres ces facteurs d'influence sont regroupables en 5 dimensions : la maladie, le traitement médicamenteux, les facteurs démographiques et socio-économiques, le patient et/ou son entourage, le système de soins (25). Ces 5 dimensions ont été retrouvées pour différentes maladies, chez l'adulte comme chez l'enfant.

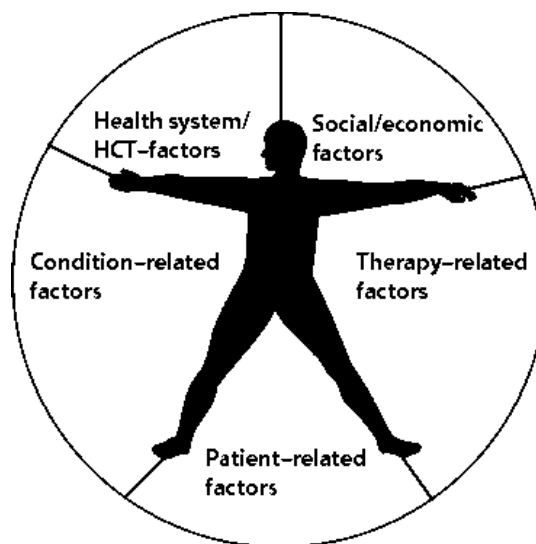


Figure 1 : Les 5 dimensions influençant l'adhésion thérapeutique (25)

La maladie

L'AdTher du patient est influencée par les réponses cognitives et émotionnelles qu'il présente vis-à-vis de sa maladie et ses symptômes (39). Une maladie entraînant des troubles cognitifs, ou de la personnalité, va donc induire une moindre adhésion au traitement (40). Une

maladie asymptomatique aura en général une adhésion médicamenteuse plus faible qu'une maladie symptomatique (29). En effet, dans le cas de maladies asymptomatiques le patient a plus de difficulté à entrevoir la nécessité des médicaments car il ne « se sent pas » malade, comme c'est le cas chez des adolescents séropositifs pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (41). De la même façon, l'adhésion est plus élevée lorsqu'elle est corrélée à une perception d'« efficacité du traitement », comme chez des enfants atteints de thalassémies sous chélateurs ferriques (42). Les connaissances spécifiques qu'a le patient sur sa maladie, ses symptômes et risques de complication influencent largement l'AdTher : une augmentation des connaissances spécifiques du patient ou de l'aidant d'enfant atteint de drépanocytose par exemple est corrélée avec une augmentation de l'adhésion médicamenteuse et une diminution des hospitalisations aux urgences (43).

Les traitements

L'AdTher et plus particulièrement l'AdMed est évidemment liée aux médicaments: l'apparence, la couleur, le goût et la taille de la forme galénique vont jouer un rôle non-négligeable dans le fait de les prendre ou non (44-46). Le mauvais goût d'un médicament peut d'ailleurs contribuer à proposer une nouvelle formulation galénique, pour augmenter l'adhésion, comme ça a été le cas pour le déférasirox (orodispersible 125mg et 500mg prise *a jeun* est devenu comprimé pelliculé 90mg, 180mg, 360mg) (47). La voie d'administration ainsi que la complexité du plan de prises influencent également l'AdMed (21 ;48). Cependant, pour ce qui est des effets indésirables, la relation entre ceux-ci et l'AdMed n'est pas encore clairement définie pour les adolescents et jeunes adultes atteints de cancer (49), mais elle l'est chez des enfants traités pour hyperactivité (50) et chez l'adulte pour l'akinésie des neuroleptiques (45). Les médecines alternatives et complémentaires (MAC) c'est à dire la phytothérapie, aromathérapie, homéopathie, médecine chinoise, etc sont également sources de non-adhésion aux médicaments d'allopathie (51). La durée du traitement est un autre facteur important à prendre en compte dans la réflexion sur l'AdMed : lorsque la durée du traitement augmente, l'AdMed diminue (52-54). C'est pourquoi la problématique de l'AdMed et l'AdTher est aussi pregnante dans les maladies chroniques (25).

Les facteurs sociodémographiques

Des facteurs liés à l'environnement sociodémographique peuvent également influencer le comportement d'AdTher. Tout d'abord l'adhésion du patient pédiatrique diminue lorsque son âge augmente. En effet, les adolescents et jeunes adultes sont ceux qui présentent la plus faible AdTher (21 ; 24 ; 49; 54 ; 55). Par ailleurs, le sexe du patient ne peut être lié de façon systématique à une probabilité d'adhésion ou de non-adhésion (49; 56), même si certaines études montrent que, par exemple en post-greffe rénale les garçons sont plus sujets à la non-

adhésion médicamenteuse que les filles (57). Le statut socioéconomique joue également un rôle dans le comportement d'AdTher comme après une transplantation hépatique pédiatrique où la non-adhésion (aux prises d'immunosuppresseurs, aux rendez-vous médicaux et aux tests biologiques) est corrélée à un statut socioéconomique bas (58). Ceci est à corrélérer avec le niveau de littératie en santé, c'est-à-dire la compétence des individus à accéder, comprendre, évaluer et utiliser l'information en vue de prendre des décisions concernant leur santé (59). Des facteurs liés à l'environnement sociodémographique, comme une « zone criminelle » d'habitation ou un environnement stressant (60) sont également corrélés à une moindre adhésion médicamenteuse. A noter qu'en France, la barrière économique directe d'accès aux soins (suivi médical et thérapeutiques) n'est pas une réalité, comme c'est le cas dans d'autres pays (47 ; 61). Certaines études mettent en avant également la structure familiale comme facteur d'influence. En effet, l'adhésion médicamenteuse est plus faible dans des familles monoparentales que dans des familles nucléaires (traditionnelles : un père et une mère), par exemple après une transplantation hépatique pédiatrique ($p < 0.0186$) (61) ou lors d'un traitement d'entretien de LA ($p = 0.001$) (54). La question de l'origine ethnique et culturelle est aujourd'hui controversée selon les populations, les maladies et les thérapeutiques (46;54). Cependant, d'un point de vue socio-anthropologique, la lecture du monde ou la représentation de la santé, de la maladie, des soins et des thérapeutiques varient de façon évidente selon les groupes ethniques et culturels (62).

Le patient

De nombreux déterminants internes et externes sont à l'origine de la prise du traitement par le patient (63;64). L'état psycho-émotionnel de l'individu peut influencer largement son adhésion. En effet, chez des enfants atteints de diabète de type 1, il existe une corrélation entre leur estime de soi globale, leur AdMed et leur adhésion au contrôle glycémique (65). C'est également le cas chez des adolescents et jeunes adultes atteints de cancer (66). De plus, selon la théorie du « Health locus of control » ou lieu de maîtrise de la santé, la perception que le patient a du contrôle ou de la maîtrise de sa propre santé peut se situer en interne (les actions du patient) ou en externe (hérédité, âge, soignants) (67). Même si le rôle de ce « locus of control » n'est pas clair chez les adolescents (49;68), on peut penser que si le patient considère les événements en lien avec sa santé et maladie comme dépendants de forces extérieures, l'AdTher sera moindre (68). Ainsi, le sentiment d'efficacité personnelle ou la perception qu'a un individu sur ses propres capacités d'action est souvent différent de l'efficacité réelle (69). Ainsi, un sentiment d'efficacité personnelle élevé est corrélé à une meilleure AdTher (70). En plus de l'état psycho-émotionnel, l'état cognitif du patient joue un grand rôle dans le comportement d'adhésion. En effet, sans compréhension des informations et des recommandations médicales (71) et sans connaissance spécifique sur sa maladie,

l'AdTher sera difficile (43). Evidemment, ceci est également à rapprocher du niveau de littératie, et d'autant plus du niveau de littératie en santé. Chez des patients adultes, un moindre niveau de littératie en santé est corrélé à des résultats cliniques moindres (60;72;73). En pédiatrie, un niveau faible de littératie en santé des parents est corrélé avec l'utilisation fréquente des services d'urgences pédiatriques (74) et avec des enfants en moins bonne santé (75).

Parmi les ressources externes au patient, la plus prégnante est certainement le soutien social (76). En effet, l'entourage influence largement les comportements d'AdTher du patient. Deccache A. parle ainsi de « compliance personnelle », qui se définit par le rapport entre « ce que le patient fait » et « ce que le patient a décidé, en se basant sur ce que le médecin a dit de faire ou la grand-mère... » (77). En pédiatrie les parents ou tuteurs légaux sont les responsables de la prise en charge de l'enfant. L'AdTher dépend donc d'un « aidant dévoué, persistant, et adhérent » (33). On comprend ainsi pourquoi, tout particulièrement dans les populations pédiatriques, l'adhésion est largement dépendante de l'environnement social et familial du patient (49). Le parent est la personne responsable de la prise en charge de son enfant et ainsi la personne influençant, voire déterminant l'AdTher du patient. C'est pourquoi, quand on parle d'adhésion thérapeutique (AdhTer) chez l'enfant il est nécessaire de s'intéresser à « l'adhésion familiale » (78). De plus, le soutien que reçoit le patient est un facteur important affectant les comportements en santé (25). Lorsque l'enfant grandit et acquiert l'habileté cognitive de la gestion de son traitement, le besoin de supervision parentale reste toujours présent. En cela le fonctionnement familial influence l'AdMed du patient (49). Une méta-analyse pendant la période post-transplantation d'organes solides montre qu'une cohésion familiale faible et une détresse parentale importante diminue l'AdMed du patient (24). Les conflits familiaux entre parents et enfants augmentent également le risque de non-adhésion thérapeutique (66;79). La problématique est tout à fait particulière pour les adolescents et jeunes adultes (21;24). En effet, en phase de développement, l'adolescent vit une période de bouleversement. Certains facteurs individuels peuvent donc influencer l'AdTher de façon exacerbée, comme l'estime de soi, l'image corporelle, l'identification aux autres, la « rébellion » envers la conformité sociale et envers l'autorité parentale, la prise de risque (49). La transition quant à la responsabilité du traitement est souvent difficile, passant d'une dépendance parentale totale à une autonomie complète (79). La période de coresponsabilité est une période floue entraînant une diminution d'AdMed de par l'impossibilité de désignation claire du responsable de l'administration des traitements (21;80). De plus, cette transition de gestion complète du traitement est compliquée à appréhender : elle dépend de l'âge de l'enfant mais surtout de sa maturité et de sa personnalité (25). Les enfants ont besoin de temps pour acquérir leur autonomie vis-à-vis de leurs maladies et traitements : une gestion complète par l'adolescent peut prendre une dizaine d'années (81). Un facteur important de

l'AdMed est donc l'organisation psycho-cognitive, mais également matérielle de la prise du traitement.

Le système de soins

L'AdTher est influencée par le système de soins. Qu'il s'agisse d'adulte ou d'enfant, la relation soigné-soignant est la composante majeure de la satisfaction et de la confiance qu'éprouvent les patients envers leur prise en charge (82). Bien que cette relation puisse être très différente selon les patients et selon les médecins, l'impact d'une bonne relation sur le suivi du traitement est évident (41). La première étape dans l'acquisition de la confiance du patient est la cohérence des soins (83), l'harmonisation des messages des différents soignants (84) ainsi que leur disponibilité (40 ; 85). Pour favoriser une meilleure AdTher, la prise en charge se doit d'être rapide et la fréquence de suivi régulière (86), et cela par un même médecin (87). Cependant, la consultation médicale est souvent vécue comme stressante, autant chez les adultes (88) que chez les enfants (89;90), ce qui entraîne une diminution de la compréhension des informations délivrées (88). En effet, 50% des informations et recommandations médicales sont oubliées pratiquement immédiatement par les patients. La seconde étape dans l'acquisition de la confiance du patient est une posture empathique et une écoute active du soignant. Ceci facilite une communication libre et favorise ainsi une relation de confiance entre soignant et soigné (91). Ainsi, une situation de participation active du patient à sa prise en charge et une position d'égalité avec le soignant favorisera l'AdMed (92).

L'AdTher est également influencée par l'organisation du système de soins et ainsi les moments de transitions de soins sont à fort risque de rupture de soins (93), comme par exemple la sortie d'hospitalisation ou la transition entre le secteur pédiatrique et adulte (76 ; 94;95). En plus du fait que cette transition pédiatrie-adulte a lieu à l'adolescence, elle est source de changements de médecins et de lieux de prise en charge, et potentiellement de changements d'organisation et de protocoles de soins (96).

2.3 Evaluation quantitative de l'adhésion médicamenteuse

Afin de s'intéresser à l'évaluation quantitative de l'adhésion médicamenteuse, une recherche bibliographique a été menée en hématologie pédiatrique, résumée dans les tableaux II et III vis-à-vis des maladies malignes (tableau II) et non-malignes (tableau III).

Tableau II : Adhésion médicamenteuse en hématologie maligne pédiatrique

Etudes	Nombre (n) participants & âge	Maladie(s)	Traitement(s)	Type d'étude & méthodologie	Adhésion médicamenteuse
(97)	N=8 patients Age ≥ 11 ans	LAM, LAL, LNH	Aigue : prednisone	Dosage urinaire	37%
(21)	n= 46 patients et 40 parents Age : 2.5-23 ans (médiane 6.85)	Leucémies aiguës (56-59%), LH (12-18%), autres lymphomes (15-18%), autres maladies (4-12%)	MTX, 6MP, prednisone, procarbazine, tamoxifène	Combiné : Entretiens parents (n=22), dosages sanguins	60%
(98)	n1=21, n2=29 Ages médians : Gp1 : 15.6 +- 2.2 ans Gp 2 : 19.1 +- 4.1 ans	Gp1 : 15 LAL, 6 LH Gp2 : LH	Gp1 : prednisone Gp2 : pénicilline	Gp1 : dosages sanguins du métabolite Gp2 : dosage urinaire	Gp1 : 48% Gp2 : non pris en compte
(99)	n=24. Age : 2.9 – 17.2 ans (médiane 7.3)	LAL	entretien : 6MP	MEMS	77% (seuil 90% prises) 83% (seuil 80% prises)
(66)	n= 44 Age : 13-17 ans (médiane 15.3)	LAL, LH, LNH (et d'autres maladies d'oncologie médicale)	cotrimoxazole	Dosages sanguins	73%
(100)	n= 39 Age : 1.5-16.3 ans (médiane 4.8)	LAL	entretien : 6MP	Combiné : Questionnaire patients/aidants, dosages sanguins	46%
(101)	n1 = 73 aidants Age : 1.2-16.3 ans (médiane 4)	LAL	entretien : 6MP, MTX IM	Questionnaire	48-98%
(102)	n= 216 Age : 1mois-27 ans (médiane 8)	Leucémie, lymphome (et d'autres maladies d'oncologie médicale)	cotrimoxazole	Questionnaire patient/aidant	87%
(103)	n = 64 dont 12 patients (Age : 11-17 ans)	Leucémie aiguë	entretien : MTX, 6MP	Combiné : Questionnaire patient/parent, avis des médecins	85-92%

Etudes	Nombre (n) participants & âge	Maladie(s)	Traitement(s)	Type d'étude & méthodologie	Adhésion médicamenteuse
	31 parents d'enfants et 12 parents d'adolescents				
(54)	n=327. Age : 1-19 ans (médiane 4)	LAL	entretien : 6MP	Combiné : MEMS, dosages sanguins	90%
(104)	n= 298 Age : 2-20 ans (médiane 6)	LAL	entretien : 6MP	MEMS	80%
(105)	n=139 Age : 7-19 ans	LAL, lymphome lymphoblastique	entretien : 6MP	MEMS	86%

Abréviations : 6MP : 6mercaptopurine, IM : intramusculaire, LAM : leucémie aigue myéloïde, LAL : leucémie aigue lymphoïde, LH : lymphome hodgkinien, LNH : lymphome non-hodgkinien, MEMS : Medication Event Monitoring System, MTX : méthotrexate.

Tableau III : Adhésion médicamenteuse en hématologie non-maligne pédiatrique

Etudes	Nombre (n) participants & âge	Maladie(s)	Traitement(s)	Type d'étude & méthodologie	Adhésion médicamenteuse
(106)	N= 50 aidants (mère) Age : 6-60 mois	drépanocytose	Pénicilline	Questionnaire aidant MPR	40% 88%
(107)	N=21 patients Age médian 13.8 +- 4.2 ans	drépanocytose	Déférasirox	Combiné : Décompte des prises, Questionnaire patient/aidant	71%
(108)	N= 93 patients Age : 0.5-20ans (Médiane 7)	Drépanocytose, Beta thalassémie	Acide folique Pénicilline Hydroxyurée Prévention de l'asthme	MEMS	61% 55% 60% 54%
(109)	N=75 patients Age : 3.5-17.8 ans (médiane 11.2)	drépanocytose	Hydroxyurée	Echelle visuelle analogique Questionnaire patient (Morisky) Questionnaire médecin MPR	82% 84% 85% 49%
(110)	N = 220 patients Age : NP	drépanocytose	Hydroxyurée	Questionnaire patient VGM/taux HbF	84% 75%/71%
(111)	N=510 patients Age : 3-47 ans (médiane 19.8)	Beta thalassémie	Déféroxamine	Questionnaire patient/aidant	82%
(48)	REVUE DE LA LITTERATURE Age < 25 ans	drépanocytose	Antibioprophylaxie (13 articles) Chelation (5 articles) Hydroxyurée (5 articles) Tous (1 article)	REVUE DE LA LITTERATURE : 24 articles	16-89%

Abréviations : MEMS : Medication Event Monitoring System, MPR : Medication Possession Ratio, VGM : Volume globulaire moyen, HbF : Hémoglobine F.

L'adhésion médicamenteuse retrouvée dans ces études diffère beaucoup d'une étude à l'autre, avec des données allant de 37-98% (48;101) pour les maladies malignes (tableau II), et de 16-89% (48) pour les maladies non malignes (tableau III). Outre par la malignité de la maladie, les divergences entre étude peuvent s'expliquer également par les différents âges d'intérêt et les méthodes utilisées pour quantifier cette adhésion.

Pour approfondir cela une revue systématique de la littérature a été réalisée ; en considérant les données d'adhésion médicamenteuse et les méthodologies utilisées pour quantifier celle-ci. Le périmètre choisi s'étend au-delà de l'hématologie pédiatrique : seront considérées toutes les transplantations pédiatriques, greffe de CSH (allo et auto) et greffe d'organe(s) solide(s). Cette revue systématique de la littérature est présentée ci-dessous (112).

Medication adherence in pediatric transplantation and assessment methods: a systematic review

This article was published in the following Dove Press journal:
Patient Preference and Adherence

Delphine Hoegy^{1,2}
Nathalie Bleyzac^{3,4}
Philip Robinson⁵
Yves Bertrand^{3,6}
Claude Dussart^{1,7}
Audrey Janoly-Dumenil^{1,2}

¹EA 4129 P2S Parcours Santé Systémique – Univ Claude Bernard Lyon I, Univ Lyon I, Lyon, France; ²Pharmacy, Hôpital Edouard Herriot, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France; ³Institut d'Hématologie et d'Oncologie Pédiatrique, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France; ⁴EMR 3738, PK/PD Modeling in Oncology, université Lyon-Sud, Lyon, France; ⁵Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France; ⁶U1111-CNRS UMR 5308, University of Lyon I, ENS Lyon, Lyon, France; ⁷Central Pharmacy, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France

Background: Medication adherence is a major concern in public health. It is fully established that immunosuppressive therapy (IT) and concomitant medications affect transplant outcomes in the pediatric population, showing interest in adherence to this therapy. The aim of the present review was to report on medication adherence in pediatric population post-transplantation. This will enable us to know the situation in this particular population.

Methods: A literature search was performed using the MEDLINE database. Studies that were published from January 1999 to January 2016 in English language and which investigated medication adherence in pediatric transplantation were included. The type of organ and the methods used to assess medication adherence were studied.

Results: A total of 281 records were identified, from which 34 studies were selected: 38% (n=13) on kidney transplantation, 32% (n=11) on liver transplantation, and 23% (n=10) on the transplantation of other organs. Medication adherence was found to be lower than 80% in two-thirds of the studies (64%), and varied from 22% to 97%. This wide range was explained in part by the important heterogeneity of assessment methods among studies. The methods used were objective, non-objective, or combined both types. Most studies did not fully describe the data collected: the time since transplantation, the period over which adherence was assessed, the population, the medications, and the threshold discriminating adherence and non-adherence.

Conclusion: The present study found poor medication adherence in the pediatric population post-transplantation. There was a wide range of medication adherence, explained largely by the heterogeneity of assessment methods. Future studies must consider the characteristics of each methodology, but also the threshold defining adherence should be chosen on the basis of clinical outcomes, and describe all data collected to gain precision. To improve adherence in this population, it is essential to identify factors influencing medication (IT and concomitant medications) adherence.

Keywords: medication adherence, patient compliance, child, transplantation

Introduction

Adherence is defined “as the extent to which a person’s behavior [...] corresponds with agreed recommendations from a health care provider”. Medication adherence averages 50% among adults suffering from chronic diseases, and as poor medication adherence compromises the therapeutic approach it is a major concern in public health.¹


In adults, immunosuppressive therapy (IT) adherence averages 48% after renal transplantation, which is the most frequent transplant procedure.² In adults and pediatric populations, IT is recognized as essential after solid organ transplantation (SOT)^{3,4} and hematopoietic stem cell transplantation (HSCT).⁵ IT is part of treatment regimen post-transplantation that includes concomitant medications to prevent infection. After SOT in pediatric patients, the risk of biopsy-proven acute rejection is doubled, the risk of

Correspondence: Delphine Hoegy
P2S, EA 4129, universités Lyon I & III,
5 place d'Arsonval, 69003, Lyon, France
Email delphine.hoegy@chu-lyon.fr

submit your manuscript | www.dovepress.com
DovePress    
<http://dx.doi.org/10.2147/PPA.S200209>

Patient Preference and Adherence 2019:13 705–719

705

 © 2019 Hoegy et al. This work is published and licensed by Dove Medical Press Limited. The full terms of this license are available at <http://www.dovepress.com/terms.php> and incorporate the Creative Commons Attribution – Non Commercial (unported, v3.0) License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>). By accessing the work you hereby accept the Terms. Non-commercial uses of the work are permitted without any further permission from Dove Medical Press Limited, provided the work is properly attributed. For permission for commercial use of this work, please see paragraphs 4.2 and 5 of our Terms (<http://www.dovepress.com/terms.php>).

hospitalization is increased by 60%, and that of organ loss by 80% when patients considered non-adherent to IT.⁶ Medication adherence is therefore a major concern in pediatrics. In 2009, Dew et al⁴⁹ published a meta-analysis that investigated medical regimen adherence after SOT in a pediatric population; the authors included studies that reported non-adherence to IT and/or clinical appointments. The authors concluded that there was a wide range of IT adherence rates due to the heterogeneity of methodological aspects and analysis of data in published studies. However, there is no recent systematic review that has investigated adherence to both IT and concomitant medications in a pediatric population after both SOT and HSCT. The aim of the present review was therefore to report on medication adherence in pediatric populations after both SOT and HSCT. This will provide an overview in this particular population, and a special focus will be made on the assessment methods used, which can be objective methods such as drug assays, and non-objective methods such as questionnaires.^{1,7}

Methods

The MEDLINE database was searched for relevant studies published from January 1, 1999 to January 1, 2016 using the following search strategy: (“patient compliance” [Mesh] OR “medication adherence” [Mesh] OR medication compliance) AND (pediatr* OR child) AND (transplan*).

The inclusion criteria were: studies in English language, reporting on pediatric transplant patients (age <21 years at the time of transplantation), measuring medication adherence, and describing the assessment method of medication adherence. Case reports, editorials, letters, and syllabi were excluded. Systematic and non-systematic reviews, as well as meta-analysis were excluded but checked for additional studies.^{11,49} The selection was independently reviewed by two of the authors (DH and AJD), and disagreements were resolved by consensus.

The analysis of selected studies consisted of description of organs, mean time since transplantation, population, medications; the methods used to assess medication adherence were also investigated.

Results

The first search strategy found 281 records; 221 were excluded because they did not talk about medication adherence in pediatric transplantation. A further 19 studies were excluded because a measure of medication adherence was not reported, and 7 because results obtained in pediatric subjects were not reported separately from other populations (Figure 1). Thus, 34 studies were included.

Thirteen studies concerned kidney transplantation (Table 1), and 11 liver transplantation (Table 2). Other studies reported IT adherence in heart transplantation (Table 3), HSCT (Table 4), or combined results of

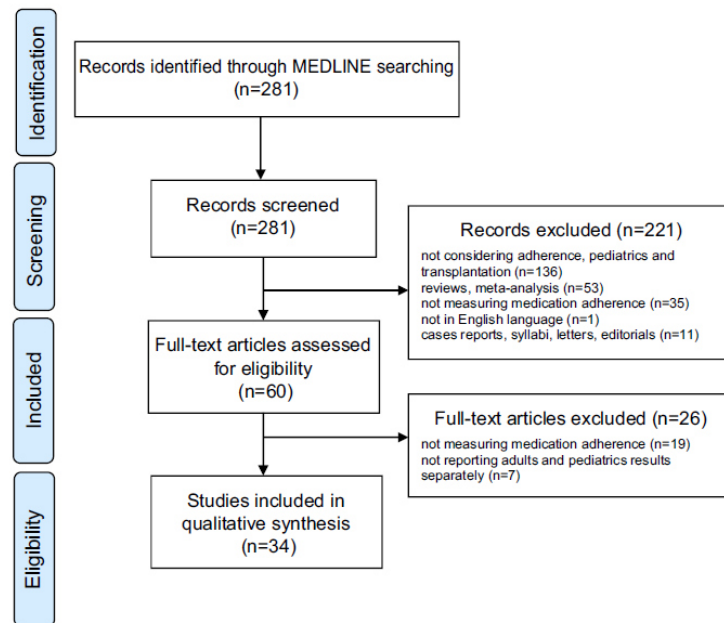


Figure 1 Review inclusion and exclusion flowchart followed PRISMA guidelines.

Patient Preference and Adherence downloaded from <https://www.dovepress.com/> by 195.254.160.194 on 07-Jun-2019
For personal use only.

Table 1 Medication adherence and assessment methods in kidney transplantation

References	Setting & Design	Population	Medications	Mean time since transplantation	Methods	Medication adherence (regarding methods)
Penkower et al, 2003 ⁸	USA Prospective, longitudinal	n=22 adolescents. Age 13–18 yr (mean 16)	Tac, CsA	4.3 yr	Interview (patient): ≤3 missed doses/month	87%
Shaw et al, 2003 ¹²	USA Retrospective	n=112. 48 child/64 adolescents Age 9–22 yr (mean 15) n ₁ =7 n ₂ =6.	Tac, CsA	5 yr	Drug assay by 2 consecutive levels (Tac<2 ng/mL, CsA<50 ng/mL)	68% Child: 81% Ado: 65% Gp 1: 60% Gp 2: 80%
Gerson et al, 2004 ¹³	USA Prospective, comparative (methods)	Age 2–21 yr (mean 11)	Tac, CsA	2 m	Gp 1: Combined: MEMS over 3 m, drug assay (with gradual physician's opinion) on 6 consecutive levels (Tac 4–12, CsA 100–250 ng/mL) Gp 2: drug assay only	84%
Feinstein et al, 2005 ¹⁴	Israel Retrospective	n=79 adolescents. Age >12 yr	Tac, CsA	ND	Combined: drug assay by levels (Tac>2, CsA>20 ng/mL) and/or questionnaire: ≤1 missed, frequency, "drug holiday"	56% (high)
Takemoto et al, 2007 ¹⁵	USA Retrospective	n=91 adolescents. Age <18 yr (n=70/46 with adults)	Tac, CsA	ND	MPR over 36 m: poor <69%, low 69–81%, medium 81–98%, high >98%. high defining adherent patients	90%
Delucchi et al, 2008 ¹⁶	Chile Prospective	n=150 adolescents. Age 10–22 yr (mean 17)	IS	5.8 yr	Combined: BM (High creatinemia), drug assay by levels; and if suspected: questionnaire (10 patients/5 caregivers)	70%
Wu et al, 2008 ⁹	China Retrospective	n=27 adolescents. Age 13–16 yr (mean 14)	Tac, CsA, Aza, pred, MMF	ND (range 5.9–14.7)	Questionnaire	62%
Zelikovsky et al, 2008 ¹⁷	USA Prospective	n=56 adolescents. Age 11–18 yr (mean 14)	IS	ND	Questionnaire: MAM >90% or MAM >80%	78% 92%
Chisholm-Burns et al, 2009 ¹⁸	USA Retrospective	Age mean 12 yr n=23 families:	Tac, CsA	ND	MPR over 36 m: Interquartile 4= adherent Interquartile 1–3= non-adherent	22%
Dobbels et al, 2010 ¹⁹	Belgium Prospective	23 adolescents/22 parents Age 11–18 yr (mean 15)	Tac (14), CsA (7), other IS (2)	3.8 yr	Combined: Questionnaire BAASIS (patient/caregiver); drug assay by levels (Tac>5, CsA>100 ng/mL); Gradual physician's opinion	26/27% 63% 52%
Ingerski et al, 2011 ²⁰	USA Prospective	n=13 adolescents. Age 14–18 yr (mean 16)	IS	65.5 m	MEMS over 1 m	74%

(Continued)

Patient Preference and Adherence downloaded from https://www.dovepress.com/ by 195.254.160.194 on 07-Jun-2019
For personal use only.

Table 1 (Continued).

References	Setting & Design	Population	Medications	Mean time since transplantation	Methods	Medication adherence (regarding methods)
Pai et al, 2012 ²¹	USA Prospective	n=48 adolescents. 2 non-transplanted patients mean age: 16	Tac, SrL	3.9 yr	MEMS over 1 m	79%
Akchurin et al, 2014 ²²	USA Retrospective	n=46 adolescents. Age ND n ₁ =25 "child to adult care transition already done" n ₂ =22 "graft loss before transition"	Tac	ND	Questionnaire MAM (patient) Drug assay by SD (Tac); ND Drug assay by <10% level/patient ≤2.5 ng/mL during 2 yr (T1=before transition, T2=after transition)	97% (SD: 2.17) 59% n ₁ =68% n ₂ =32% (T1=T2)

Abbreviations: Ado, adolescents; Aza, Azathioprine; BAASIS, Basel Adherence Assessment Scale for immunosuppressive medication; CsA, cyclosporin; IS, immunosuppressant; m, month; MACS, multidimensional adherence classification system; MAM, medication adherence measure; MEMS, medication event monitoring system; MME, mycophenolate mofetil; MPR, medication possession ratio; ND, not documented; Pred, prednisone; SrL, sirolimus; Tac, tacrolimus; T1, time 1; T2, time 2, yr, year.

different organs in the same study (multi-organ studies) (Table 5).

Among all types of organ, medication adherence ranged from 22%¹⁹ to 97%.²¹ Medication adherence was found to be lower than 80% in 22 studies, between 80% and 90% in 5 studies,^{8,12,14,23,24} and 90% or greater in 7 studies.^{16,18,21,32,34,37,42} Among these 7 studies, 3 focused on kidneys,^{16,18,21} 1 on liver,³² 1 on heart,³⁴ and 2 were multi-organ.^{37,42}

Twenty studies reported the mean time of medication adherence measurement since transplantation, which ranged from 27 days³⁵ to 9.4 years.^{31,33} The majority of these studies (n=12) examined medication adherence 5 years or later after transplantation, and among these medication adherence ranged from 27%³¹ to 97%.³⁷

The majority of studies (n=23) reported data for adolescents (≥10 years of age) only. Two studies reported data for children, in whom adherence was 30%⁴¹ and 91%.³⁴ One study stratified according to the patient's age, and concluded that medication adherence was poorer among adolescents (65%) than in children (81%).¹²

All included studies concerned IT. Twenty-two studies measured adherence to cyclosporine (CsA), 26 to tacrolimus (Tac), and 21 to both CsA and Tac. Three studies measured also concomitant medications: antibiotics, antivirals, antihypertensives for instance, without separated IT and concomitant medication adherence measures.^{35,41,42} One study compared IT to concomitant medications: IT adherence was poorer (60% vs 80%).⁴¹

Assessment methodologies

Period over which adherence was assessed

The majority of studies (n=24) reported the period over which adherence was assessed; this ranged from 7 days^{17,42} to 36 months.^{15,18} The period was related to the method used: medication event monitoring systems (MEMS) generally examined adherence over a 1–6-month period,^{13,20,21,35,37} medication possession ratio (MPR) over a 36-month period,^{15,18} and medication adherence measure (MAM) questionnaire over a 7-day period.^{17,42} Five studies^{13,20,21,35,37} examined medication adherence in a 3–6-month period: medication adherence ranged from 60%¹³ to 73%.³⁵ Eight studies^{15,18,22,23,29–31,38} examined medication adherence over a 1–2.5-year period: medication adherence ranged from 27%³⁸ to 92%.¹⁸

Patient Preference and Adherence downloaded from <https://www.dovepress.com/> by 195.254.160.194 on 07-Jun-2019
For personal use only.

Table 2 Medication adherence and assessment methods in liver transplantation

References	Setting and design	Population	Medications	Mean time since transplantation	Methods	Medication adherence (regarding methods)
Shemesh et al, 2000 ²³	USA Retrospective	n=19. Age 9–20 yr (mean 14)	Tac	ND	Combined: physician's or nurse's opinion; drug assay by SD during 1 yr	84%
Falkenstein et al, 2004 ²⁴	USA Retrospective	n=234 (n=40 with non-compliance). n=28<10 yr & n=12>10 yr n=14 adolescents.	Tac (11), CsA (29)	ND	Combined: BM (Low AST/ALT); drug assay by levels (low levels C0 and C2h)	83%
Rumbo et al, 2004 ²⁵	USA Retrospective	Age 12–17 yr n=81.	Aza	ND	Drug assay by SD (metabolite <50 pmol/8X10 ⁸ erythrocytes) during 25m	71%
Shemesh et al, 2004 ²⁶	USA Prospective	Age 0.5–21 yr (30>8 yr)	Tac, CsA	ND	Drug assay by SD Questionnaire Likert-like scale (patient/care-giver)	(SD 2.48) 70/70%
Berquist et al, 2006 ²⁷	USA Retrospective	n=97 adolescents. Age 12–18 yr (mean 15)	Tac, CsA	ND	Nurse's opinion Physician's opinion	52% 61%
Berquist et al, 2008 ²⁸	USA Retrospective	n=111 adolescents. Age 12–21 yr (mean 15)	Tac, CsA	ND	RCR	62%
Fredericks et al, 2008 ²⁹	USA Retrospective	n=38 adolescents. Age 12–18 yr (mean 15)	Tac	Non adherent: 12.4 yr Adherent: 9.6 yr	RCR	50%
Struber et al, 2008 ³⁰	USA Retrospective	n=68 adolescents. Age <21 yr	Tac	7.5 yr	Combined: questionnaire MAM (patient) Drug assay by SD (<2) during 1 yr Drug assay by SD (<3) during 2 yr or more	42%
Fredericks et al, 2010 ³¹	USA Retrospective	n=71 adolescents. Age 11–20 yr (mean 12)	Tac, CsA	9.4 yr	Drug assay by SD (Tac<2, CsA <30) and by levels (<50% out of interval) during 1 yr	30%
Masuda et al, 2010 ³²	Japan Retrospective	n=108. Age 9–21 yr (mean 18)	Tac, CsA	8 yr	Combined: Interview; and if suspected: Drug assay and BM (AST/ALT)	27% 94%
Bilhartz et al, 2015 ³³	USA Retrospective	n=48 adolescents. Age 11–20 yr (mean 16)	Tac	9.4 yr	Drug assay by SD (<2) during 6 m	67%

Abbreviations: ALT, Alanine Transaminase; AST, Aspartate Transaminase; Aza, Azathioprin; BM, Biological Markers; C0, Residual concentration; C2h, Concentration 2hours after administration; CsA, Cyclosporin; m, month; ND, Not Documented; RCR, retrospective chart review; SD, Standard Deviation; Tac, Tacrolimus; yr, year.

Table 3 Medication adherence and assessment methods in heart transplantation

References	Setting & Design	Population	Medications	Mean time since transplantation	Methods	Medication adherence (regarding methods)
Oliva et al, 2013 ³⁴	USA Retrospective	n=2030 children. Mean age: 6 yr	IS	ND	RCR	91%

Abbreviations: IS, immunosuppressant; ND, not documented; RCR, retrospective chart review; yr, year.

Table 4 Medication adherence and assessment methods in hematopoietic stem cell transplantation

References	Setting and design	Population	Medications	Mean time since transplant	Methods	Medication adherence (regarding methods)
Mc Grady et al, 2014 ³⁵	USA Prospective	n=6 adolescents. Age 12–18 yr (mean 15) malignant hematology (4), Non-malignant (1), oncology (1)	Tac, CsA, FLC, VRC, ACV, SXT	27 days	MEMS over 3 m	73%

Abbreviations: ACV, aciclovir; CsA, cyclosporin; FLC, fluconazole; m, month; MEMS, medication event monitoring system; ND, not documented; SXT, cotrimoxazole; Tac, Tacrolimus; VRC, voriconazole; yr, year.

Objective methods

Thirty-one studies assessed medication adherence using objective methods: drug assays (n=21), MEMS (n=6), MPR (n=2). A total of 21 studies used drug assays (Table 6) among which 2 did not mention the type of drug assay (level or SD).^{32,36} The 21 other studies considered either drug or metabolite levels in plasma, serum, or blood (n=10), and/or the SD that reports drug or metabolite levels over a period of time (n=11). SD studies (performed only for Tac) found medication adherence from 27%³⁸ to 90%.⁴¹ Studies using levels reported medication adherence that ranged from 27%³¹ to 84%.¹⁴ Six other studies used MEMS,^{13,20,21,35,37,40} which is a specific medication device recording date and timing of each use, and reported medication adherence ranged from 69%³⁷ to 79%²¹ (Table 6). Two studies used MPR: medication adherence reported was 56%¹⁵ and 92%.¹⁸

Non-objective methods

Twenty studies assessed medication adherence by non-objective methods: questionnaires or interviews (n=16), the opinion of physicians and/or nurses (n=4), retrospective chart review (RCR; n=3). RCR evaluated the number of patient records documenting medication non-adherence: the medication adherence reported in the 3 studies was 50%,²⁸ 62%,²⁷ and 91%.³⁴ Among the 4 studies using the opinion of physicians and/or nurses,^{13,19,23,26} 2 reported medication adherence by this method: 52%¹⁹ and 61%.²⁶ The medication

adherence, reported by the 16 studies using questionnaires and interviews ranged from 26%¹⁹ to 97%.²¹ Six studies used the MAM questionnaire,^{17,21,38,39,42,43} which is a specific and validated pediatric tool for adherence post-transplantation that evaluates the number of missed or late doses during the previous 7 days. The medication adherence from MAM questionnaire-studies ranged from 65%¹⁷ to 97%.²¹ Furthermore, a total of 7 studies reported caregiver or parent's medication adherence. Among these, 3 studies compared patient and caregiver reports and found results that were close: 26% and 27%,¹⁹ 70% and 70%,²⁶ and 86% and 88%.³⁹

Combined methods

Sixteen studies used several assessment methods and a total of 10 studies combined these to calculate medication adherence.^{13,14,16,19,23,24,32,38,41,43} With this methodology, medication adherence ranged from 22%¹⁹ to 94%,³² and 5 studies reported medication adherence greater than 80%.^{14,16,23,24,32} Four studies detailed precisely the combination of techniques.^{19,38,41,43}

One combination technique defined non-adherence as below a threshold for at least one item used.^{19,41} Two studies used a combination of drug assays, nurse/physician's opinion, and basal adherence assessment scale for immunosuppressive medication, a validated questionnaire on a 6-point scale. Medication adherence obtained with this combination technique was 22%¹⁹ and 30%.⁴¹

Patient Preference and Adherence downloaded from <https://www.dovepress.com/> by 195.254.160.194 on 07-Jun-2019
For personal use only.

Table 5 Medication adherence and assessment methods in multi-organ studies

References	Setting and design	Population	Medications	Mean time since transplantation	Methods	Medication adherence (regarding methods)
Wray et al, 2006 ³⁶	UK Prospective	n=40 adolescents. Age 12–25 yr (mean 18) Heart (33), Heart-lungs (7) n=70.	Tac, CsA	8.8 yr	Questionnaire (patient): BMQ and if intentional: drug assay	72% 82%
Maikrantz et al, 2007 ³⁷	USA Prospective	Age 7–18 yr (mean 13) heart (42), kidney (28)	IS	6 yr	MEMS (n=28) over 3 m Questionnaire (caregiver): missed doses past 3 days each month	69% 97%
Simons et al, 2009 ³⁸	USA Prospective	n=68 families: 71 adolescents/78 parents Age 11–21 yr (mean 16) kidney (47), liver (20), heart (14), lung (1)	Tac, CsA, SrL	4.8 yr	Combined: MACS: Questionnaire MAM >90%; drug assay (by SD <3 only for Tac) during 1 yr	All organs: 27% kidney: 28% liver: 25% heart: 29%
Simons et al, 2010 ³⁹	USA Prospective	n=66 families: 51 adolescents/62 parents Age 11–20 yr (mean 16) kidney (39), liver (16), heart (10), lungs (1)	Tac, CsA, SrL	ND	Questionnaire MAM >90% (caregiver/patient)	86/88% 57%
Wu et al, 2010 ⁴⁰	USA Prospective	n=55 adolescents. Mean age: 13 yr liver (32), kidney (23) n=10 children.	Tac, CsA, MMF, SrL, Pred, SXT	6.2 yr	Drug assay by levels during 16 m (<1 CsA <150, SrL <5, Tac <4ng/ mL or SD <3 only for Tac)	70%
Claes et al, 2014 ⁴¹	Belgium Prospective	Age 2–11 yr (mean 6) kidney (5), liver (5)	Tac (9), CsA (1) comedications	5.5 yr	Combined: Questionnaire BAASIS IS/come- dications (caregiver)	30% 60/80% 90% 30%
McCormick King et al, 2014 ⁴²	USA Prospective	n=72 adolescents. Age 12–21 yr (mean 18) kidney (37), liver (27), heart (5), heart & kidney (2), kidney & liver (1)	IS and other medica- tions (antihypertensive)	6.7 yr	Drug assay (by SD <2 only for Tac) during 6–12 m Nurse's opinion Questionnaire MAM (patient)	96%
Loiselle et al, 2015 ⁴³	USA Prospective Longitudinal: T1: since transplant. T2: 18 m after T1	N=66 adolescents. Age: ND (mean 15.8) kidney (39), liver (16), heart (10), heart & lung (1)	CsA, Tac, SrL	3.4 yr	Combined: MACS: Questionnaire MAM >90% (patient/caregiver); drug assay by levels (<1 level CsA <150, SrL <5, Tac <4 ng/mL or SD <3 only for Tac)	65% 82/73% 33%

Abbreviations: BMQ, Belief about Medication Questionnaire; CsA, cyclosporin; IS, immunosuppressant; MACS, multidimensional adherence classification system; m, month; MAM, medication adherence measure; MEMS, medication event monitoring system; MMF, mycophenolate mofetil; ND, not documented; Pred, prednisone; SrL, sirolimus; SXT, co-trimoxazole; Tac, tacrolimus; T, time; yr, year.

Table 6 Methods used to assess medication adherence

Methods	Number of studies concerned	References concerned	Medication adherence prevalence
Drug assays	21	12–14,16,19,21–26,29–33,36,38,39,41,43	27–90%
Questionnaire/interview	16	8,9,14,16,17,19,21,26,32,36–39,41–43	26–97%
Combined	10	13,14,16,19,23,24,32,38,41,43	22–94%
Medication event monitoring system	6	13,20,21,35,37,40	69–79%
Physician or nurse's opinion	4	13,19,23,26	30–61%
Retrospective chart review	3	27,28,34	50–91%

Another combination technique created balance scores of different methods, such as the multidimensional adherence classification system (MACS),^{38,43} which is a validated tool combining the MAM questionnaire and drug assay. Two studies used this technique: medication adherence was 27%³⁸ and 65%.⁴³

Discussion

To the best of our knowledge, this is the first time a systematic review has focused on medication adherence in a pediatric population after both SOT and HSCT. A total of 34 studies investigated medication adherence after transplantation over the last 16 years in pediatric populations, which is low considering the number of studies in other chronic diseases.⁴⁴ Irrespective of the transplanted organ, medication adherence ranged widely among studies. It remained poor with two-thirds studies (64%) describing medication adherence lower than 80%, highlighting the importance of considering medication adherence in the pediatric population post-transplantation.

Data for HSCT, a relatively frequent procedure, is reported only in one study,³⁵ whereas two studies reported data for heart-lung transplantation which is a rare procedure.^{34,36} This may be related to the short period required of IT after HSCT, as compared to the indefinite period required after SOT. Nevertheless, IT is essential for good prognosis after HSCT,⁵ and it is therefore of great interest to evaluate medication adherence after such transplantations.

All studies in this review investigated adherence to IT, underlining the importance of this concern in the post-transplantation period. Despite the need for an effective prevention of infections after transplantation, for instance, only 3 studies reported adherence to concomitant

medications such as antibiotics.^{35,41,42} In adults, Russel et al have considered that adherence to a medication – measured by MEMS – allowed the extrapolation of results to the comedications.⁴⁵ However in pediatrics, it is more appropriate to evaluate medication adherence for individual drugs^{41,46} as aspects such as medication flavor or form (syrup or pill) could cause different behaviors in children.⁷ It would be interesting that the 3 studies found in this review did compare IT adherence to concomitant medication adherence.

Most studies reported data for adolescents, which reflects a concern regarding medication adherence in this specific population after SOT and HSCT. Only one study compared data for children and adolescents, which is regrettable. This study revealed that medication adherence in children (81%) is higher than in adolescents (65%).¹² The adolescence period of life is known to decrease medication adherence by several reasons;⁷ for instance, Dobbels et al enunciate the transition to adulthood health care system as an important factor of non-adherence during adolescence.¹⁰ This is confirmed by a study included in this present review which found that IT adherence after transition (32%) is lower than before (68%).³² In addition, adolescence is a time when difficulties in the parent–patient relationship are important.⁷ Regarding it, the unfrequent comparison of adolescent and caregiver reports on medication adherence (3 studies in this review using subjective methods) would be interested to consider more.

An important aspect to consider when interpreting data is the measurement method employed. At the time of writing no “gold standard” method exists,^{1,7} which explains the heterogeneity of those used in this review. Surprisingly, 16 studies used only 1 method whereas it is known that no single method is optimal.^{1,7} For example,

Patient Preference and Adherence downloaded from <https://www.dovepress.com/> by 195.254.160.194 on 07-Jun-2019
For personal use only.

Table 7 Assessment methods and definition of medication adherence or non-adherence by authors

References	Definition of medication adherence (MA) or medication non-adherence (MNA) by authors	MA or MNA	Methods	A priori threshold of MA
Penkower et al, 2003 ⁸	How often patients missed taking prescribed medication (seven options ranging from missing medication every day to never missing medications). Nonadherent if they missed taking medications at least 3 times in a month.	MNA	Interview (patient): ≤3 missed doses/month	Not documented
Shaw et al, 2003 ¹²	Non-adherence if the patient had consistently and significantly low serum IS levels (Tac<2 ng/mL, CsA<50 ng/mL) on a minimum of 2 consecutive levels without maintenance dose change, unaccompanied by an explanation of lack of absorption	MNA	Drug assay by 2 consecutive levels (Tac<2 ng/mL, CsA<50 ng/mL)	Not documented
Gerson et al, 2004 ¹³	"Medication adherence reported as a percentage and calculated by dividing the number of recorded presumptive medication doses by the number of prescribed dose and then multiplying the quotient by 100. Also, 2 nephrologists classify as 'probably adherent' to 'possibly non-adherent' regarding the target range"	MA	Gp 1: Combined: MEMS over 3m, drug assay (with gradual physician's opinion) on 6 consecutive levels (Tac 4-12, CsA 100-250 ng/mL) Gp 2: drug assay only	Not documented
Feinstein et al, 2005 ¹⁴	"Noncompliant behavior was defined as discontinuation of 1 or more IS medications, deviation from prescribed dose or frequency, and/or 'drug holidays'. Patients self reports and/or levels served as indicator (Tac<2, CsA<20 ng/mL) of non-compliance"	MNA	Combined: drug assay by levels (Tac>2, CsA>20 ng/mL) and/or questionnaire: ≤1 missed, frequency, "drug holiday"	Not documented
Takemoto et al, 2007 ¹⁵	We modeled compliance as a time-varying variable by splitting patients into quartiles based on overall 1-3 MPR values: poor compliance when MPR fell below 69%, low for MPR between 69 and 81%, medium for MPR 81 and 98% and high when the MPR exceeded 98%	MA	MPR over 36 m: poor <69%, low 69-81%, medium 81-98%, high >98%	>98%
Delucchi et al, 2008 ¹⁶	Not documented	MNA	Combined: BM (High creatininemia), drug assay by levels; and if suspected: questionnaire (10 patients/5 caregivers)	Not documented
Wu et al, 2008 ⁹	Not documented	MNA	Questionnaire	Not documented
Zelikovsky et al, 2008 ¹⁷	"Classifying patient as adherent or not adherent is also possible by selecting cut off with regard to percent adherence"	MA	Questionnaire: MAM >90% or MAM >80%	>90% >80%
Chisholm-Burns et al, 2009 ¹⁸	We also calculated MPR quartiles and used these data to classify pediatric renal transplant recipient into binary (adherent and nonadherent) groups. MPR Quartile 4 (the highest quartile) was classified as the adherent group and MPR quartile 1 to 3 were collapsed and classified as the nonadherent group.	MA	MPR over 36 m: Interquartile 4= adherent Interquartile 1-3= non-adherent	>75%
Dobbels et al, 2010 ¹⁹	Non-adherence is defined as any self-reported non-adherence (response score 1-5) on any of the four items [BAASIS questionnaire]. the four trough blood levels for cyclosporine or tacrolimus preceding the data collection were retrieved from the medical charts, with a tacrolimus trough level below 5 ng/mL, and a cyclosporine level below 100 ng/mL on at least one measurement being indicative for non-adherence	MNA	Combined: Questionnaire BAASIS (patient/caregiver); drug assay by levels (Tac<5, CsA>100 ng/mL); Gradual physician's opinion	Not documented

(Continued)

Patient Preference and Adherence downloaded from <https://www.dovepress.com/> by 195.254.160.194 on 07-Jun-2019
For personal use only.

Table 7 (Continued).

References	Definition of medication adherence (MA) or medication nonadherence (MNA) by authors	MA or MNA	Methods	A priori threshold of MA
Ingerski et al, 2011 ²⁰	"Adherence was defined as the number of doses of oral medication taken divided by the number prescribed across the 1-month period"	MA	MEMS over 1 m	Not documented
Pai et al, 2012 ²¹	[MEMS] Adherence was defined as the number of times that doses of oral medication were taken out of the number of doses prescribed within a 30-day period. [MAM] Adherence was defined as the number of times that doses of oral medication were taken out of those prescribed during the designated seven-day time period. [drug assay] A larger SDTACRO or SDSIRO is considered indicative of poorer adherence.	MNA	MEMS over 1 m Questionnaire MAM (patient) Drug assay by SD (Tac); ND	Not documented
Akchurin et al, 2014 ²²	"Based on the percent of low tacrolimus levels, we categorized patients as nonadherent if they had more than 10% of low levels during the period of observation and as adherent otherwise"	MNA	Drug assay by <10% level/patient S2.5 ng/mL during 2 yr (T1=before transition, T2=after transition)	>90%
Shemesh et al, 2000 ²³	"higher SD, and therefore, increased variability between individual levels overtime, is a fairly specific but not a sensitive measure of nonadherence in our population"	MNA	Combined: physician's or nurse's opinion; drug assay by SD during 1 yr	Not documented
Falkenstein et al, 2004 ²⁴	Not documented	MNA	Combined: BM (Low AST/ALT); drug assay by levels (low levels CO and C2h)	Not documented
Rumbo et al, 2004 ²⁵	Not documented	MNA	Drug assay by SD (metabolite <50 pmol/8X10 ⁶ erythrocytes) during 25 m	Not documented
Shemesh et al, 2004 ²⁶	"[SD] higher SD means a higher degree of difference between individual levels, which suggests less consistent medication taking and, therefore, less adherence [questionnaire] scale, 1 "I always take my medications as prescribed;" 2 "I mostly take my medications as prescribed;" 3 "I sometimes take my medications as prescribed;" and 4 "I rarely take my medications as prescribed".	MA	Drug assay by SD Questionnaire Likert-like scale (patient/caregiver) Nurse's opinion Physician's opinion	Not documented
Berquist et al, 2006 ²⁷	"non-adherence was defined prior to data collection as any documented report by a patient, parent or health care provider of non-adherence to immunosuppressive medication taking by the patient that was formally recorded in the patient's legal medical record. Any patient with at least one episode of chart-documented non-adherence to taking the immunosuppressive medication after 1 yr post-transplantation was considered to be non-adherent in our study."	MNA	RCR	Not documented

(Continued)

Patient Preference and Adherence downloaded from <https://www.dovepress.com/> by 195.254.160.194 on 07-Jun-2019
For personal use only.

Table 7 (Continued).

References	Definition of medication adherence (MA) or medication non-adherence (MNA) by authors	MA or MNA	Methods	A priori threshold of MA
Berquist et al, 2008 ²⁸	"non-adherence was defined as patient admission of not having taken the immunosuppressive(s) medication or not having attended an annual clinic visit in 2005. Any patient with at least one episode of not taking the immunosuppressive medication as prescribed by the healthcare provider after the six month post-transplantation visit was considered to be non-adherent. This definition included patients who changed the dose, those who took fewer doses, and a subgroup who made the independent decision to stop their immunosuppression completely without the healthcare provider's knowledge" "Adherence was defined as s.d. <2"	MNA	RCR	Not documented
Fredericks et al, 2008 ²⁹	Not documented	MA	Drug assay by SD (≤ 2) during 1 yr	SD <2 for Tac
Stuber et al, 2008 ³⁰	Not documented	MNA	Drug assay by SD (≤ 3) during 2 yr or more	Not documented
Fredericks et al, 2010 ³¹	"adherence was defined as a tacrolimus SD <2 and cyclosporine SD <30, and/or <50% of immunosuppressant blood values out of the target range." "Noncompliance was defined as not taking the immunosuppressant medication" Not documented	MA	Drug assay by SD (Tac <2, CsA <30) and by levels (<50% out of interval) during 1 yr	SD <2 for Tac
Masuda et al, 2010 ³²	Not documented	NMA	Combined: Interview; and if suspected: Drug assay and BM (AST/ALT)	Not documented
Bilartz et al, 2015 ³³	Not documented	MA	Drug assay by SD (≤ 2) during 6 m	SD <2 for Tac
Oliva et al, 2013 ³⁴	"Patient was defined to be NA when first reported to be so, irrespective of subsequent reports of adherence." "Daily adherence was calculated by dividing the number of pill bottle openings per day by the number of prescribed doses for that day. Weekly and monthly adherence values were calculated by computing the mean of daily adherence values across the specified time frame."	MNA	RCR	Not documented
Mc Grady et al, 2014 ³⁵	Those patients who reported forgetting to take their medications regularly in response to a specific question on the BMQ questionnaire were considered to be unintentionally non-adherent. The second response was non-adherence which had been specified in the medical notes and which had been documented by the consultant cardiologist as intentional non-adherence	MA	MEMS over 3 m	Not documented
Wray et al, 2006 ³⁶	Not documented	MNA	Questionnaire (patient): BMQ and if intentional: drug assay	Not documented

(Continued)

Patient Preference and Adherence downloaded from <https://www.dovepress.com/> by 195.254.160.194 on 07-Jun-2019
For personal use only.

Table 7 (Continued).

References	Definition of medication adherence (MA) or medication nonadherence (MNA) by authors	MA or MNA	Methods	A priori threshold of MA
Maikranz et al, 2007 ³⁷	Adherence as assessed by MEMS was calculated as the number of recorded doses divided by the number of prescribed doses over the 3-month study period. Self-reported adherence was calculated as the percent of prescribed dose that were successfully administered for each medication.	MA	MEMS (n=28) over 3 m Questionnaire (caregiver): missed doses past 3 days each month	Not documented
Simons et al, 2009 ³⁸	"MACS places each patient into one of four categories based on parent/self report and immunosuppressant levels [Table 3]"	MNA	Combined: MACS: Questionnaire MAM >90%; drug assay (by SD <3 only for Tac) during 1 yr	>90% SD<3 for Tac
Simons et al, 2010 ³⁹	"The final dichotomous categorization of drug levels, as "adherent" or "non-adherent" was determined by the presence of one or more out-of-range blood levels of tacrolimus with SD>3"	MNA	Questionnaire MAM >90% (caregiver/patient) Drug assay by levels during 16 m (<1 CsA <150, SrL<5, Tac <4 ng/mL or SD<3 only for Tac)	>90% SD<3 for Tac
Wu et al, 2010 ⁴⁰	"For each day of monitoring, a continuous measure of medication adherence was calculated by dividing the number of bottle openings by the number of prescribed dosage per day"	MA	MEMS over 87 days	Not documented
Claes et al, 2014 ⁴¹	When combining those 3 elements, the patient was considered nonadherent if he or she scored non-adherent in at least 1 of 3 of the following measures. (.) A score of 1 or higher on at least 1 of 4 questions [BAASIS] is considered as non-adherence. (.) A standard deviation of at least 2 is indicative of non-adherence (.) Average or bad [adherence; as scored by nurses] were therefore considered as medication nonadherent	MNA	Combined: Questionnaire BAASIS/comedications (caregiver) Drug assay (by SD<2 only for Tac) during 6–12 m Nurse's opinion	SD<2 for Tac
McCormick King et al, 2014 ⁴²	"Percentage of missed and late doses were calculated by dividing the total number of missed or late doses by the total number of prescribed doses in the previous 7 days"		Questionnaire MAM (patient)	Not documented
Loiselle et al, 2015 ⁴³	"Participants who missed or were late in taking 10% or more of their prescribed doses in the past week were classified as "non-adherent" (.) Based on these empirically derived out-of-target ranges, participants were coded as "non-adherent" if they had at least one serum levels that fell out of the target ranges (high or low levels for CsA, SrL, Tac, or >3 s.d. for Tac) and adherent if all levels were within the specified ranges."	MNA	Combined: MACS: Questionnaire MAM >90% (patient/caregiver), drug assay by levels (<1 level CsA <150, SrL <5, Tac <4 ng/mL or SD<3 only for Tac)	>90% SD<3 for Tac

Abbreviations: Ado, adolescents; ALT, alanine transaminase; AST, aspartate transaminase; Aza, azathioprine; BAASIS, Basel Adherence Assessment Scale for immunosuppressive medication; BM, biological markers; C0, Residual concentration; C2h, concentration 2 hrs after administration; CsA, cyclosporin; IS, immunosuppressant; m, month; MACS, multidimensional adherence classification system; MAM, medication adherence measure; MEMS, medication event monitoring system; MMF, mycophenolate mofetil; MPR, medication possession ratio; ND, not documented; Pred, prednisone; RCR, retrospective chart review; SrL, sirolimus; Tac, tacrolimus; T1, time 1; T2, time 2; yr, year.

drug assays will not detect patients who take their medications only before clinical visits. Conversely, MEMS is a longitudinal method taking into account “drug holidays” (when a patient discontinues medication of his/her own accord). Nevertheless, patients cannot be blinded to MEMS; it interferes with daily life and causes anxiety.⁴⁵ In pediatric patients, all these methods have additional drawbacks. For instance, MEMS-based studies may be too difficult to be feasible in pediatric patients who are unable to take pills,^{20,21,35,40} and drug assay methods are invasive so this may be a limiting factor in pediatric patients.⁴⁶ Yet, 23 of the 34 studies used this method, which could indicate that this is not a drawback too hard to surpass. In this review, only 10 studies (32%) used combined methods – 4 were published before 2005 and 6 after 2008 – suggesting that this is yet to become the preferred method. Among these studies, only a minority described precisely the combination method although this is essential to interpret data as the different combination techniques have different aims. One of the combination techniques has a high sensitivity: it underestimates medication adherence but misses less frequently non-adherent patients.^{19,41} Whereas the other combination technique used a well-balanced score (MACS),^{38,43} which allows categorization of patients according to their adherence.⁴⁷

An additional difficulty for the interpretation of data in the present review is the definition of medication adherence which differed between each selected study, as synthesized in the Supplementary material (Table 7). It is interesting to note that many studies did not define a threshold discriminating medication adherence and non-adherence, and when they did so this was rarely based on clinical outcomes. Generally, 80% of taken medication is the arbitrary threshold discriminating medication adherence and non-adherence.¹ To be relevant this threshold should be correlated to clinical outcomes, which was a posteriori investigated in 2 studies included herein; these found a close relationship between IT adherence and graft survival ($p=0.017$;¹⁸ $p=0.02$ ⁴⁸) and also mortality ($p=0.009$).⁴⁸ Also, Stuber et al³⁰ constructed ROC curve to try answering about the appropriate SD cut-off for Tac.

Limitations

This review included studies from the MEDLINE database only. Given the topic of this review, studies are essentially published in PubMed and research on other database is unlikely to have added additional relevant articles. An additional point is that this review is not a meta-analysis. Dew Ma et al published a meta-analysis

in 2009 focusing on medication adherence after pediatric SOT only.⁴⁹ The authors recognized that there was a lack of studies in certain transplantation types (lung, intestine) and noted the heterogeneity in published articles concerning methodological aspects and the analysis of data. This still seems to be the case 10 years later.

Conclusion

This review revealed the poor medication adherence in the pediatric population post-transplantation, and underlined also the wide range of medication adherence reported in the literature. The heterogeneity of assessment methods explained at least in part this wide range found. Future studies must weigh the advantages and disadvantages of each methodology and describe all data collected to gain precision. It is also essential that the threshold discriminating adherence and non-adherence must be chosen on the basis of clinical outcomes. Beyond the observation of poor medication adherence, there is an obvious need to improve this situation. For that it is essential to identify factors of medication non-adherence to propose adapted interventions and so try to improve medication adherence in adolescents and children after SOT and HSCT.

Disclosure

The authors report no conflicts of interest in this work.

References

1. Sabaté E. *Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action*. Geneva: World Health Organization; 2003. http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/. Accessed June 20, 2015.
2. Chisholm MA, Vollenweider LJ, Mulloy LL, et al. Renal transplant patient compliance with free immunosuppressive medications. *Transplantation*. 2000;70:1240–1244.
3. Neu AM. Special issues in pediatric kidney transplantation. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2006;13:62–69. doi:10.1053/j.ackd.2005.10.001
4. Kerkar N, Emre S. Issues unique to pediatric liver transplantation. *Clin Liver Dis*. 2007;11:323–335. doi:10.1016/j.cld.2007.04.001
5. Locatelli F, Zecca M, Rondelli R, et al. Graft versus host disease prophylaxis with low-dose cyclosporine-A reduces the risk of relapse in children with acute leukemia given HLA-identical sibling bone marrow transplantation: results of a randomized trial. *Blood*. 2000;95:1572–1579.
6. Connelly J, Pilch N, Oliver M, et al. Prediction of medication non-adherence and associated outcomes in pediatric kidney transplant recipients. *Pediatr Transplant*. 2015;19:1–8. doi:10.1111/ptr.12479
7. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*. 2005;353:487–497. doi:10.1056/NEJMra050100
8. Penkower L, Dew MA, Ellis D, Sereika SM, Kitutu JMM, Shapiro R. Psychological distress and adherence to the medical regimen among adolescent renal transplant recipients. *Am J Transplant*. 2003;3:1418–1425. doi:10.1046/j.1600-6135.2003.00226.x

9. Wu ZX, Yang SL, Wu WZ, et al. The long-term outcomes of pediatric kidney transplantation: a single-centre experience in China. *Pediatr Transplant*. 2008;12:215–218. doi:10.1111/j.1399-3046.2007.00814.x
10. Dobbels F, Van Damme-Lombaert R, Vanhaecke J, De Geest S. Growing pains: non-adherence with the immunosuppressive regimen in adolescent transplant recipients. *Pediatr Transplant*. 2005;9:381–390. doi:10.1111/j.1399-3046.2005.00356.x
11. Dobbels F, Ruppert T, De Geest S, Decorte A, Van Damme-Lombaerts R, Fine RN. Adherence to the immunosuppressive regimen in pediatric kidney transplant recipients: a systematic review. *Pediatr Transplant*. 2010;14:603–613. doi:10.1111/j.1399-3046.2010.01299.x
12. Shaw RJ, Palmer L, Blasey C, Sarwal M. A typology of non-adherence in pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Transplant*. 2003;7:489–493.
13. Gerson AC, Furth SL, Neu AM, Fivush BA. Assessing associations between medication adherence and potentially modifiable psychosocial variables in pediatric kidney transplant recipients and their families. *Pediatr Transplant*. 2004;8:543–550. doi:10.1111/j.1399-3046.2004.00215.x
14. Feinstein S, Keich R, Becker-Cohen R, Rinat C, Schwartz SB, Frishberg Y. Is noncompliance among adolescent renal transplant recipients inevitable? *Pediatrics*. 2005;115:969–973. doi:10.1542/peds.2004-0211
15. Takemoto SK, Pinsky BW, Schnitzler MA, et al. A retrospective analysis of immunosuppression compliance, dose reduction and discontinuation in kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2007;7:2704–2711. doi:10.1111/j.1600-6143.2007.01966.x
16. Delucchi A, Gutierrez H, Arrellano P, Slater C, Meneses M, López I. Factors that influence nonadherence in immunosuppressant treatment in pediatric transplant recipients: a proposal for an educational strategy. *Transplant Proc*. 2008;40:3241–3243. doi:10.1016/j.transproceed.2008.03.125
17. Zelikovskiy N, Schast AP, Palmer J, Meyers KEC. Perceived barriers to adherence among adolescent renal transplant candidates. *Pediatr Transplant*. 2008;12:300–308. doi:10.1111/j.1399-3046.2007.00886.x
18. Chisholm-Bums MA, Spivey CA, Rehfeld R, Zawaidh M, Roe DJ, Gruessner R. Immunosuppressant therapy adherence and graft failure among pediatric renal transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009;9:2497–2504. doi:10.1111/j.1600-6143.2009.02793.x
19. Dobbels F, Decorte A, Roskams A, Van Damme-Lombaerts R. Health-related quality of life, treatment adherence, symptom experience and depression in adolescent renal transplant patients. *Pediatr Transplant*. 2010;14:216–223. doi:10.1111/j.1399-3046.2009.01197.x
20. Ingerski L, Perrazo L, Goebel J, Pai ALH. Family strategies for achieving medication adherence in pediatric kidney transplantation. *Nurs Res*. 2011;60:190–196. doi:10.1097/NNR.0b013e318215fdfe
21. Pai AL, Rausch J, Tackett A, Marsolo K, Drotar D, Goebel J. System for integrated adherence monitoring: real-time non-adherence risk assessment in pediatric kidney transplantation. *Pediatr Transplant*. 2012;16:329–334. doi:10.1111/j.1399-3046.2012.01657.x
22. Akchurin OM, Melamed ML, Hashim BL, Kaskel FJ, Del Rio M. Medication adherence in the transition of adolescent kidney transplant recipients to the adult care. *Pediatr Transplant*. 2014;18:538–548. doi:10.1111/petr.12289
23. Shemesh E, Lurie S, Stuber ML, et al. A pilot study of posttraumatic stress and nonadherence in pediatric liver transplant recipients. *Pediatrics*. 2000;105:E29. doi:10.1542/peds.105.2.e29
24. Falkenstein K, Flynn L, Kirkpatrick B, Casa-Melley A, Dunn S. Non-compliance in children post-liver transplant. Who are the culprits? *Pediatr Transplant*. 2004;8:233–236. doi:10.1111/j.1399-3046.2004.00136.x
25. Rumbo C, Shneider BL, Emre SH. Utility of azathioprine metabolite measurements in post-transplant recurrent autoimmune and immune-mediated hepatitis. *Pediatr Transplant*. 2004;8:571–575. doi:10.1111/j.1399-3046.2004.00230.x
26. Shemesh E, Shneider BL, Savitzky JK, et al. Medication adherence in pediatric and adolescent liver transplant recipients. *Pediatrics*. 2004;113:825–832.
27. Berquist RK, Berquist WE, Esquivel CO, et al. Adolescent non-adherence: prevalence and consequences in liver transplant recipients. *Pediatr Transplant*. 2006;10:304–310. doi:10.1111/j.1399-3046.2005.00451.x
28. Berquist RK, Berquist WE, Esquivel CO, Cox KL, Wayman KI, Litt IF. Non-adherence to post-transplant care: prevalence, risk factors and outcomes in adolescent liver transplant recipients. *Pediatr Transplant*. 2008;12:194–200. doi:10.1111/j.1399-3046.2007.00809.x
29. Fredericks EM, Magee JC, Opari-Arrigan L, Shieck V, Well A, Lopez MJ. Adherence and health-related quality of life in adolescent liver transplant recipients. *Pediatr Transplant*. 2008;12:289–299. doi:10.1111/j.1399-3046.2008.00901.x
30. Stuber ML, Shemesh E, Seacord D, Washington J, Hellemann G, McDiarmid S. Evaluating non-adherence to immunosuppressant medications in pediatric liver transplant recipients. *Pediatr Transplant*. 2008;12:284–288. doi:10.1111/j.1399-3046.2008.00923.x
31. Fredericks EM, Dore-Stites D, Well A, et al. Assessment of transition readiness skills and adherence in pediatric liver transplant recipients. *Pediatr Transplant*. 2010;14:944–953. doi:10.1111/j.1399-3046.2010.01349.x
32. Masuda Y, Mita A, Ohno Y, et al. Noncompliance with medications in pediatric patients after living-donor liver transplantation. *Transplant Proc*. 2010;42:4191–4192. doi:10.1016/j.transproceed.2010.09.087
33. Bilhartz JL, Lopez MJ, Magee JC, Shieck VL, Eder SJ, Fredericks EM. Assessing allocation of responsibility for health management in pediatric liver transplant recipients. *Pediatr Transplant*. 2015;19:538–546. doi:10.1111/petr.12466
34. Oliva M, Singh TP, Gauvreau K, Vanderpluym CJ, Bastardi HJ, Almond CS. Impact of medication non-adherence on survival after pediatric heart transplantation in the U.S.A. *J Heart Lung Transplant*. 2013;32:881–888. doi:10.1016/j.healun.2013.03.008
35. McGrady ME, Williams SN, Davies SM, Pai ALH. Adherence to outpatient oral medication regimens in adolescent hematopoietic stem cell transplant recipients. *Eur J Oncol Nurs*. 2014;18:140–144. doi:10.1016/j.ejon.2013.11.007
36. Wray J, Waters S, Radley-Smith R, Sensky T. Adherence in adolescents and young adults following heart or heart-lung transplantation. *Pediatr Transplant*. 2006;10:694–700. doi:10.1111/j.1399-3046.2006.00554.x
37. Maikranz JM, Steele RG, Dreyer ML, Stratman AC, Bovaird JA. The relationship of hope and illness-related uncertainty to emotional adjustment and adherence among pediatric renal and liver transplant recipients. *J Pediatr Psychol*. 2007;32:571–581. doi:10.1093/jpepsy/jsl046
38. Simons LE, McCormick ML, Mee LL, Blount RL. Parent and patient perspectives on barriers to medication adherence in adolescent transplant recipients. *Pediatr Transplant*. 2009;13:338–347. doi:10.1111/j.1399-3046.2008.00940.x
39. Simons LE, McCormick ML, Devine K, Blount RL. Medication barriers predict adolescent transplant recipients' adherence and clinical outcomes at 18-month follow-up. *J Pediatr Psychol*. 2010;35:1038–1048. doi:10.1093/jpepsy/jsq025
40. Wu YP, Aylward BS, Steele RG. Associations between internalizing symptoms and trajectories of medication adherence among pediatric renal and liver transplant recipients. *J Pediatr Psychol*. 2010;35:1016–1027. doi:10.1093/jpepsy/jsq014
41. Claes A, Decorte A, Levchenko E, Knops N, Dobbels F. Facilitators and barriers of medication adherence in pediatric liver and kidney transplant recipients: a mixed-methods study. *Prog Transplant*. 2014;24(4):311–321. doi:10.7182/pit2014873

42. McCormick King ML, Mee LL, Gutiérrez-Colina AM, Eaton CK, Lee JL, Blount RL. Emotional functioning, barriers, and medication adherence in pediatric transplant recipients. *J Pediatr Psychol*. 2014;39:283–293. doi:10.1093/jpepsy/jst074
43. Loiselle KA, Gutierrez-Colina AM, Eaton CK, et al. Longitudinal stability of medication adherence among adolescent solid organ transplant recipients. *Pediatr Transplant*. 2015;19:428–435. doi:10.1111/ptr.12480
44. Kim SH, Gerver SM, Fidler S, et al. Adherence to antiretroviral therapy in adolescents living with HIV: systematic review and meta-analysis. *Aids*. 2014;28:1945–1956. doi:10.1097/QAD.0000000000000316
45. Russell CL, Conn VS, Ashbaugh C, Madsen R, Hayes K, Ross G. Intrasubject medication adherence patterns. *Clin Nurs Res*. 2007;16:153–163. doi:10.1177/1054773806296429
46. Chisholm MA, Mulloy LL, DiPiro JT. Comparing renal transplant patients' adherence to free cyclosporine and free tacrolimus immunosuppressant therapy. *Clin Transplant*. 2005;19:77–82. doi:10.1111/j.1399-0012.2004.00301.x
47. Simons LE, Gilleland J, Blount RL, et al. Multidimensional Adherence Classification System (MACS): initial development with adolescent transplant recipients. *Pediatr Transplant*. 2009;13:590–598. doi:10.1111/j.1399-3046.2008.01038.x
48. Chartrand C, Servando ES, Chartrand S. Risk factors for acute rejection after pediatric heart transplantation. *Transplant Proc*. 2001;33:1732–1734.
49. Dew MA, Dabbs AD, Myaskovsky L, et al. Meta-analysis of medical regimen adherence outcomes in pediatric solid organ transplantation. *Transplantation*. 2009;88(5):736–746. doi:10.1097/TP.0b013e3181b2a0e0

Patient Preference and Adherence downloaded from <https://www.dovepress.com/> by 195.254.160.194 on 07-Jun-2019
For personal use only.

Patient Preference and Adherence

Dovepress

Publish your work in this journal

Patient Preference and Adherence is an international, peer-reviewed, open access journal that focusing on the growing importance of patient preference and adherence throughout the therapeutic continuum. Patient satisfaction, acceptability, quality of life, compliance, persistence and their role in developing new therapeutic modalities and compounds to optimize clinical outcomes for existing disease

states are major areas of interest for the journal. This journal has been accepted for indexing on PubMed Central. The manuscript management system is completely online and includes a very quick and fair peer-review system, which is all easy to use. Visit <http://www.dovepress.com/testimonials.php> to read real quotes from published authors.

Submit your manuscript here: <https://www.dovepress.com/patient-preference-and-adherence-journal>

Comme présenté dans cette revue systématique de la littérature en transplantation pédiatrique (112), de nombreuses méthodes de quantification de l'AdMed existent et cette adhésion est complexe à quantifier, et ce d'autant plus en pédiatrie. Cette revue montre également que l'AdMed est non-optimale post-transplantation pédiatrique, ce qui est retrouvé pour d'autres maladies chroniques en pédiatrie (113). Il est donc essentiel de l'améliorer.

2.4 Evaluation quantitative de l'adhésion non-médicamenteuse

Evaluer l'adhésion non-médicamenteuse consiste à observer l'adhésion aux recommandations médicales, mais aussi aux consultations, aux examens d'imagerie, etc. Les mots-clés de recherche correspondants dans la littérature sont les suivants : « clinic or medical or appointment attendance », ou « continuity of care » / « no-show patients », « patient dropout », etc. Ils appartiennent à la famille MeSH (Medical Subject Headings) « treatment adherence and compliance », définie par : « *Extent to which the patient follows prescribed treatment such as keeping APPOINTMENTS AND SCHEDULES and MEDICATION ADHERENCE for desired therapeutic outcome. It implies active responsibility shared by patient and health care providers.* » Cette ramification MeSH a été introduite récemment (2018) donc peu d'articles y sont rattachés.

Ainsi trois études en hématologie pédiatrique ont été sélectionnées. La première étude identifiée s'intéresse à la décision des parents de débiter et de poursuivre les chimiothérapies intraveineuses curatives pour le traitement du cancer hématologique ou solide de leur enfant : 35.2% parents décident ne pas débiter cette thérapeutique et 10.3% de ne pas la poursuivre (114). La seconde étude proposée s'intéresse à la période post-allogreffe de CSH, en mesurant notamment l'adhésion aux rendez-vous médicaux (100%), aux recommandations médicales (se laver les mains, bains de bouche, faire de l'exercice physique) et aux recommandations diététiques : Aucune quantification en pourcentage n'a pu être extraite mais les résultats montrent que l'adhésion n'est pas optimale et qu'elle est différente selon la recommandation mesurée (115). La troisième étude identifiée s'intéresse à l'adhésion aux rendez-vous médicaux dans le cadre de la drépanocytose : sur une période de 8 mois, 46% des rendez vous sont honorés (116).

Bien qu'un nombre plus restreint d'études semble disponible pour l'adhésion thérapeutique non-médicamenteuse que pour l'adhésion médicamenteuse, celle-ci paraît complexe à quantifier, par la diversité des aspects à mesurer. Cependant, elle semble non-optimale dans les trois exemples donnés ici. Tout comme l'AdMed, il paraît donc essentiel de l'améliorer.

2.5 Les enjeux

Individuels

Pour toutes les spécialités médicales, l'AdTher a des enjeux individuels d'ordre biomédical et psychosocial (25;31). D'un point de vue biomédical, une non-adhésion aux médicaments et aux thérapeutiques non-médicamenteuses compromet leur efficacité à court et/ou long terme, et ainsi augmente la morbi-mortalité des patients (25;31). D'un point de vue psychosocial, le retentissement individuel d'une augmentation de la morbidité peut être important, en diminuant la qualité de vie effective (114) ou/et en diminuant le ressenti positif des patients vis-à-vis de leur maladie (117).

En hématologie pédiatrique, l'AdMed et donc l'AdTher est essentielle. Prenons deux exemples : les immunosuppresseurs post-allogreffe de CSH et la maladie chronique. Aucune étude corrélant l'adhésion médicamenteuse des immunosuppresseurs post-allogreffe de CSH en pédiatrie aux résultats cliniques n'a été identifiée. Cependant, son utilisation doit être très rigoureuse car sa concentration dans le sang est corrélée aux GVH (118), et aux rechutes post-allogreffe de CSH (119;120) Si l'immunosuppresseur post-allogreffe de CSH n'est pas pris de façon optimale, le pronostic du patient est donc mis en jeu. Concernant une maladie chronique comme la drépanocytose, l'adhésion à l'hydroxyurée est associée à la réduction du risque de CVO, d'hospitalisations et de passages aux urgences liés à la maladie (121). Une autre étude portant sur des jeunes atteints de drépanocytose conclut que l'utilisation accrue des soins de santé est associée à une faible adhésion à l'hydroxyurée, et à des scores moins bons dans le domaine de la qualité de vie : plus de fatigues et de douleurs, plus de dépression et d'isolement social, moins de mobilité physique (38). Dans une autre étude, la qualité de vie des patients adolescents et jeunes adultes atteints de drépanocytose s'amointrit lorsque l'adhésion à l'hydroxyurée diminue (122).

Cet enjeu individuel essentiel pose la question de « l'optimal à atteindre ». Comme discuté dans la revue systématique de la littérature réalisée (*chapitre 1 ; 2.3 « Evaluation qualitative de l'adhésion médicamenteuse »*) (112), la définition de l'adhésion et de la non-adhésion diffère entre les études et l'optimal à atteindre également. Pour être pertinent, ceux-ci doivent être mis en lien avec les résultats cliniques (112).

Collectifs

Pour toutes les spécialités médicales, l'enjeu individuel de l'AdTher a un retentissement collectif d'ordre financier, avec un coût global estimé de 25 à 100 millions de dollars par an aux Etats-Unis (33). Une adhésion médicamenteuse importante (définition non donnée) est associée à un nombre d'hospitalisations moins important et donc à un moindre coût global en santé (36). Comme le dit Dunbar-Jacob, la non-adhésion avec des rendez vous médicaux

régulièrement annulés représente un des problèmes les plus coûteux des soins ambulatoires, à la fois en ressources humaines et économiques dépensées (37).

En hématologie pédiatrique quelques études sont disponibles, notamment concernant la maladie chronique: Candrilli et al. (121) montre par exemple que l'adhésion à l'hydroxyurée dans le cadre de la drépanocytose est associée à une réduction des coûts globaux en santé, des coûts liés à la maladie et des coûts liés aux CVO.

3. Les interventions d'amélioration de l'adhésion thérapeutique

Nous aborderons tout d'abord des moyens d'améliorer l'adhésion thérapeutique des patients : l'information primordiale des patients et aidants, et les interventions éducatives, comportementales et cognitivo-comportementales. Puis seront abordés les acteurs et les indicateurs d'impact de ces interventions. Enfin les interventions existantes en hématologie pédiatrique seront décrites.

3.1 Information des patients et aidants

Délivrer l'information au patient ou à ses représentants légaux est une obligation déontologique et légale, selon la loi du 4 mars 2002 (titre II *Démocratie sanitaire*) et selon le Code de la Santé Publique (CSP) (article L 1111-2). Mieux communiquer avec le patient nécessite de faciliter l'information donnée, notamment lors de l'entrée et la sortie d'hospitalisation du patient (123 ;124). L'information orale est primordiale, et le document écrit est un complément intéressant. Véritable aide, il permet au patient de s'y reporter et d'en discuter avec les personnes de son choix (125).

Dans le soin pédiatrique, ce sont les titulaires de l'autorité parentale, c'est-à-dire les parents ou tuteurs légaux, qui exercent le droit du mineur à l'information. Cependant, afin de promouvoir un partenariat entre parents et patients pédiatriques, il est nécessaire de fournir les informations à la fois aux patients et aux parents, dans un même temps. Dans son document de 2011 « Enjeux et spécificités de la prise en charge pédiatrique » et dans la charte de l'enfant hospitalisé (article 4), la Haute Autorité de Santé (HAS) resitue l'importance en pédiatrie de l'information donnée à la fois à l'enfant et à son parent : « les enfants et leurs parents ont le droit de recevoir une information sur la maladie et les soins, adaptée à leur âge et compréhension afin de participer aux décisions les concernant ».

Mais est-ce qu'une simple information permet au patient et à son aidant de prendre les décisions sur son état de santé, d'accepter ou refuser les soins proposés ? Et ainsi est ce qu'elle seule suffit à promouvoir l'adhésion thérapeutique ? En somme donner toutes les « cartes en main » suffit-il pour « jouer » ? Faut-il déjà que l'information soit comprise. Plus le niveau de littératie en santé est bas, plus il s'agira d'être vigilant en personnalisant et adaptant l'information donnée (126).

Plus qu'une simple information structurée et compréhensible pour les patients, des interventions permettent d'améliorer l'AdThe. Elles peuvent être regroupées en 4 catégories : les interventions éducatives, les interventions comportementales, les interventions cognitivo-comportementales et multimodales (127). Ces dernières ne seront pas présentées ici car elles utilisent les stratégies des 3 catégories précédemment citées.

3.2 Interventions éducatives

Les interventions éducatives ont pour objectifs l'apport de connaissances et compétences au patient sur sa maladie et ses thérapeutiques. L'objectif d'amélioration ou de promotion de l'AdThe est indirect. Une des interventions éducatives les plus connues en France est l'Education Thérapeutique du Patient (ETP).

Définition de l'ETP

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) définit l'ETP en 1998, comme « devant aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique » (128). Puis le cadre légal français inscrit l'ETP dans le parcours de soins du patient et lui donne pour objectif de rendre le patient plus autonome en facilitant l'adhésion aux traitements prescrits et en améliorant sa qualité de vie (129). La Haute Autorité de Santé (HAS) et l'Institut National de Prévention et Éducation pour la Santé (INPES) parlent plutôt de « reconstruction d'identité et de conciliation des projets de vie et des exigences de la prise en charge thérapeutique » (130-132). En effet, le terme « Éducation » vient du latin « Educere » et signifie « conduire hors de, faire sortir ». On retiendra donc la définition suivante : « l'éducation thérapeutique du patient a pour but d'aider le patient à apprendre à vivre avec sa maladie, ou devrait-on dire, à apprendre à intégrer sa maladie à sa vie. C'est un moyen intéressant d'encouragement et d'accompagnement des patients dans des attitudes favorables vis-à-vis de sa santé et prise en charge médicale » (25).

Ainsi, la démarche d'ETP propose de travailler sur les capacités d'apprentissage en offrant au patient et à son aidant des connaissances ou « savoirs », des capacités ou « savoirs-être », et des compétences ou « savoirs-faire » (128). De plus, l'ETP intègre dans son concept le respect du temps du patient et de ses objectifs : « prendre le patient là où il est, pour l'emmener là où il veut aller ».

La démarche d'ETP s'appuie ainsi sur 3 piliers :

- Une identification des besoins individuels du patient. En effet, lors d'un bilan éducatif biopsychosocial ou bilan éducatif partagé (BEP) des objectifs éducatifs personnels sont identifiés et une offre d'ETP est proposée co-construite entre le patient et le professionnel de santé (133).

- Un environnement sécurisant, motivant et didactique qui passe par une équipe pluridisciplinaire. Pour cela, un apprentissage progressif et une pédagogie adaptée favorisera le développement et la conservation de comportements et attitudes d'autogestion (133).
- Une alliance thérapeutique entre le patient et le professionnel de santé. Ainsi renforcer le partenariat soignant-soigné va permettre au patient d'être co-acteur de sa sécurité. Cette relation permettra au patient de prendre conscience de l'impact de ses actions et choix et favoriser le maintien de ses décisions et attitudes en santé dans un rôle pro-actif (134). Pour cela, le soignant se doit d'être à l'écoute, dans une posture empathique et de faciliter la parole du patient et la réponse à ses interrogations (134).

Chaque enfant est un apprenant différent. Il est donc nécessaire de prendre en compte son passé social et son expérience de la maladie. Les outils utilisés devront être choisis afin de coller au mieux à l'univers de l'enfant (135). De plus, l'ETP pédiatrique doit permettre à l'enfant et à l'adolescent d'acquérir des compétences adaptées à son stade de développement (136). Ainsi, elle nécessite d'être dynamique et présente tout au long du parcours de prise en charge du patient (137). Elle nécessite également de prendre en compte les spécificités de communication et la relation avec l'environnement qu'a le patient, et notamment concernant le relationnel (la dépendance à l'adulte, et les autres personnes qui interviennent dans la vie de l'enfant, comme les enseignants par exemple) (22). Ainsi les parents de par leur rôle particulier dans la prise en charge doivent pouvoir bénéficier de l'ETP (138). Ceci permettra de renforcer les actions directes et indirectes des parents sur les comportements et attitudes en santé de leurs enfants, ne serait-ce qu'en favorisant le dialogue « intrafamilial » (128) et en promouvant un partenariat entre parents et enfants (25). Ainsi, l'ETP en pédiatrie vise « l'autonomie familiale » et intègre la relation triadique patient-parent-professionnel de santé, avec un « partage évolutif des compétences entre parents et enfants » (128).

3.3 Interventions comportementales

Les interventions comportementales sont quant à elles basées sur des actions incitatives, par des messages-textes (textos) envoyés sur le téléphone portable des patients (127), ou par la technique de l'entretien motivationnel (EM) basé sur le modèle de Prochaska et DiClemente.

Interventions comportementales diverses

Différents types d'interventions comportementales existent. Elles peuvent utiliser la technologie numérique, comme internet ou les téléphones portables.

Les sites internet à destination des patients et aidants permettent notamment de délivrer de l'information et d'échanger en temps réel ou en différé avec des professionnels de santé et/ou des pairs (patients ou parents). Mayer et al. (139) propose un site internet pour aider les

patients et leurs familles à s'adapter au moment particulier qu'est l'allogreffe de CSH et à s'adapter à toutes les recommandations médicales qui en découlent. Il est actuellement testé au sein d'un essai clinique contrôlé randomisé. Il s'agit d'une véritable plateforme d'informations pédagogiques, créée par une équipe pluridisciplinaire (cliniciens, chercheurs et parents d'enfants ayant eu une allogreffe de CSH) (139) après une étude de besoins réalisée par focus group.

Appelés serious game, des jeux disponibles sur téléphone mobile ou sur ordinateur sont de véritables outils éducatifs, comme « Lumine » qui contient un jeu de découverte de la maladie et la prise en charge et une plate-forme d'informations destinés aux enfants d'onco-hématologie et leurs parents (140).

Les applications numériques sur téléphone mobile au service des patients (et aidants) sont également des interventions pouvant améliorer l'AdTher. Il existe notamment des applications de suivi des patients par télémedecine comme « Léa Santé » en hématologie maligne à domicile ou « Drépacare » en hématologie non-maligne. Il peut s'agir d'applications dont l'objectif est la communication avec un professionnel de santé (en temps réel ou en différé), ou par exemple l'envoi d'ordonnance directement au pharmacien pour préparation de celle-ci, ou encore le rappel des prises médicamenteuses (par exemple par envoi de messages textes ou par un objet connecté changeant de couleurs).

L'entretien motivationnel

L'entretien motivationnel (EM) a été conceptualisé dans les années 80 par William Miller et Stephen Rollnick pour le traitement des dépendances à l'alcool (141). Il est aujourd'hui utilisé dans de nombreuses disciplines médicales, dont l'addictologie et la santé mentale, et également dans le secteur social et éducatif. Il s'agit d'une « conversation collaborative qui permet de renforcer la motivation propre d'une personne et son engagement vers un changement de comportement », qui est d'autant plus adapté lorsque la personne est ambivalente avec ce changement de comportement.

L'EM est basé sur une relation soigné-soignant de confiance, entre la personne meneur d'entretien (soignant) et la personne entrevue (soigné). La posture de la personne meneur d'entretien est primordiale pour sa réussite : elle doit être empathique mais également bienveillante, altruiste, partenariale, dans un esprit de non-jugement.

Toutes les ressources pour changer doivent émerger de la personne entrevue et lui appartiennent. Le meneur d'entretien n'est là que pour les faire émerger (141). Pour cela il est nécessaire de poser des questions ouvertes, valoriser, refléter et résumer ce qui a été dit, informer également et conseiller la personne entrevue en partant de ses ressources. Toutefois, l'EM est directif c'est à dire qu'il a un objectif déterminé, mais le « réflexe correcteur »

d'avancer des arguments contrecarrant ceux de la personne ambivalente est à éviter, pour favoriser son autonomie et rester centré sur ses idées et arguments.

Un exemple d'application de l'EM pour améliorer l'adhésion de patients pédiatriques est l'intervention FLEX (intégrée et évaluée au sein d'un essai clinique contrôlé randomisé) à destination d'adolescents atteints de diabète de type 1 (142). Elle consiste en un EM, évaluée notamment par l'HbA1c des patients et leur qualité de vie.

Le modèle de Prochaska et Di Clemente

L'EM se base sur le modèle transthéorique du changement de comportement de Prochaska et DiClemente (143). L'exemple le plus courant est celui de l'arrêt de la consommation de tabac ; les étapes de changement décrites dans ce modèle sont les suivantes :

- La pré-contemplation ou pré-intention : le sujet fumeur n'a aucune pensée de sevrage tabagique
- La contemplation ou intention : il pense à arrêter de fumer
- La préparation ou prise de décision : il planifie l'arrêt de fumer
- L'action : il est activement engagé dans le changement
- Le maintien : il a fait des changements, mais reconnaît qu'il doit demeurer vigilant en cas de rechute

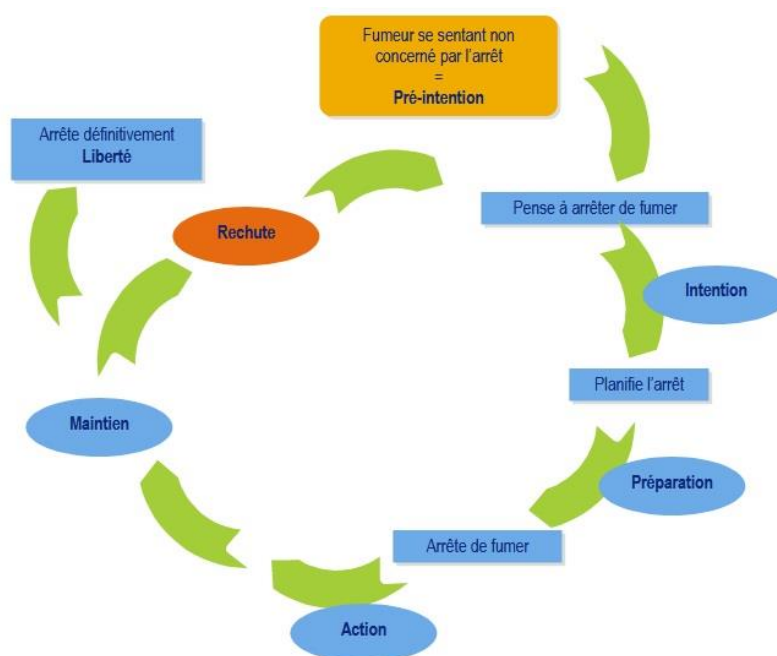


Figure 2 : Le cycle de Prochaska et DiClemente, exemple de la consommation de tabac (143)

Lorsque la personne sort de ce cercle, elle a changé le comportement en question (ici la consommation de tabac) et en est « libre ». Ceci n'arrive pas dès le premier essai. La rechute, qui peut arriver à n'importe quel moment de ce cercle, est plutôt la règle que l'exception : elle est elle-même une étape qui rapproche du changement final (143).

3.4 Interventions cognitivo-comportementales

Les interventions cognitivo-comportementales quant à elles intègrent tout à la fois des aspects comportementaux, comme vu précédemment, et des aspects cognitifs. Nous pouvons citer les thérapies cognitivo-comportementales et l'hypnothérapie.

Les thérapies cognitivo-comportementales

Elles prennent leurs origines avec la théorie « behavioriste » ou « comportementaliste » de John Watson, psychologue des années 20, comme quoi les comportements se produisent en réponse à un stimulus. Plusieurs expériences de conditionnement et contre-conditionnement des comportements auront lieu jusqu'à l'approche « cognitiviste » de Ellis et Beck des années 70. Albert Ellis énonce que pour résoudre ses problèmes le patient doit les trouver puis s'engager dans une restructuration cognitive. Aaron Beck quant à lui amène la théorie des « pensées automatiques », qui peuvent être « travaillées » par exemple pour amener le patient dépressif à guérir. L'opposition est marquée entre les « comportementalistes » qui pensent que la cognition peut évoluer simplement suite à la mise en place de comportements adaptés et les « cognitivistes » qui sont persuadés que changer la cognition suffit à changer le comportement. Albert Bandura va faire la jonction entre ces deux courants de pensée en mettant l'accent sur les relations entre l'homme et son milieu, dans un apprentissage social : il insiste sur le rôle des phénomènes cognitifs qui évaluent et contrôlent les comportements humains (69). Enfin, Steven Hayes va introduire l'émotion dans cette théorie, émotion qui est à l'interface entre l'action et son contexte.

Les thérapies cognitivo-comportementales (TCC) permettent aujourd'hui la mise à disposition d'outils pour « faire face à », en anglais « to cope with », par le travail du lien entre cognitions (pensées), affects (émotions) et comportements. Elles vont permettre au patient de contrer les cognitions automatiques négatives en élaborant de nouvelles pensées et ainsi le placer dans un rôle proactif. Elles sont utilisées notamment dans le cadre du traitement des douleurs chroniques ou en santé mentale. En pédiatrie, des études ont montré que les TCC augmentent par exemple l'AdMed et l'adhésion aux rendez-vous médicaux des enfants et adolescents atteints de migraines (144), et qu'elles ont un intérêt dans le traitement des troubles obsessionnels compulsifs d'enfants de 7 à 17 ans (145).

Hypnothérapie

L'hypnose ericksonienne prend racine dans l'approche comportementaliste de John Watson et dans l'approche centrée sur le patient de Carl Rogers. Elle se définit comme une « expérience relationnelle basée sur la suggestion mettant en jeu des mécanismes physiologiques et psychologiques permettant à l'individu de mieux vivre, d'atténuer ou de supprimer une pathologie aiguë ou chronique » (146). Erickson ne parle d'inconscient que comme une métaphore, ce qui se rapproche de la notion de « boîte noire » de Watson : des données non conscientes, qui agissent sans que l'on ait besoin d'aller voir exactement ce qu'elles sont, ni de savoir comment elles fonctionnent réellement, et qui peuvent servir de ressources. Ainsi, le rapprochement net entre l'hypnose ericksonienne et les pratiques cognitivo-comportementales est plausible.

L'hypnose est notamment intéressante pour les patients atteints de douleurs chroniques, comme la drépanocytose par exemple. En effet elle peut agir sur toutes les composantes de la douleur, c'est-à-dire somatosensorielle, émotionnelle et affective, et cognitivocomportementale (146). De plus, dans le cadre de la drépanocytose, elle permet de prendre en charge des douleurs aiguës et chroniques et leurs anticipations négatives (147). Ainsi, un essai contrôlé randomisé a montré l'efficacité de l'hypnose thérapeutique sur la gestion de la douleur des patients adultes atteints de drépanocytose (148).

L'hypnose est utilisée et utilisable dès le plus jeune âge. Selon l'âge et le stade de développement de l'enfant, les inductions utilisées ne seront pas les mêmes : par exemple de 0 à 2 ans pourra être utilisée toute stimulation sensorielle, ou de 7 à 11 ans la couleur favorite ou l'activité favorite seront privilégiées (149). Cependant, bien qu'un intérêt ait été montré dans la prise en charge des douleurs par exemple, à notre connaissance, aucune étude n'a montré l'intérêt de l'hypnothérapie pour promouvoir ou améliorer l'AdTher.

3.5 Les acteurs des interventions

Les acteurs des interventions cités ci-dessus peuvent être des professionnels de santé ou des patients. Les professionnels de santé sont pour ces interventions à considérer comme des acteurs de santé publique, quelque soit leur corps de métier. Ainsi il peut s'agir de médecin, pharmacien, infirmier, psychologue, etc. Des formations spécifiques sont nécessaires pour mener certaines interventions, par exemple une formation à l'ETP, une formation à l'hypnothérapie, etc.

Les patients quant à eux peuvent également être acteurs d'interventions citées ci-dessus, notamment l'ETP. Les termes « patient-expert » et « patient-ressource » sont deux exemples éloquentes de mots portant le sens de patient-acteur (150 ;151). Ce fut l'apparition de l'infection à VIH dans les années 1960 et ainsi le mouvement des personnes atteintes qui a véritablement initié le rôle actif du patient. Les « groupements » de patients, notamment en

associations, comme Act-up et AIDES pour le VIH, ont milité pour permettre aux malades de prendre la parole. Ceci a permis qu'actuellement ces « groupements » de patients occupent une place reconnue dans plusieurs systèmes de santé dont le système de santé français. Les savoirs ont été déstabilisés, mettant en miroir savoirs « savant » et « profane », savoirs « scientifique » et « de sens commun », savoirs « théorique » et « pratique » (152). Il s'instaure une « démocratie sanitaire » où le savoir acquis de l'expérience, dit le « savoir expérientiel » ou « savoir de l'expérience » est de plus en plus reconnu. Le patient « expert » devient « ressource » pour ses pairs, et cela notamment en étant intervenant en ETP, aux côtés des professionnels de santé. Dans cet esprit d'ailleurs, Catherine Tourette-Turgis a créé en France l' « Université des patients ».

3.6 Indicateurs d'impact des interventions

Les indicateurs d'impact des interventions sont hétérogènes, et les interventions sont donc difficilement comparables entre elles. Ils peuvent être des indicateurs directs de l'adhésion médicamenteuse et non-médicamenteuse par une quantification de celles-ci (*Chapitre 1 ; 2.3 « Evaluation quantitative de l'adhésion médicamenteuse » et 2.4 « Evaluation quantitative de l'adhésion non-médicamenteuse »*), ou « indirects ». Ces derniers peuvent s'intéresser à l'AdTher ou à ses enjeux : - Des marqueurs biologiques et cliniques d'efficacité des traitements, comme l'HbA1c pour l'insuline chez les patients atteints de diabète (142). - La qualité de vie des patients (126 ;153). - L'utilisation par les patients des ressources du système de soins (nombre d'hospitalisations en urgence, de réhospitalisations), ou la participation aux décisions sur la prise en charge (31). - Le coût-efficacité d'une intervention de promotion de l'adhésion (154). - Des indicateurs psychosociaux permettent d'évaluer : les connaissances spécifiques des patients et leurs aidants sur leur maladie, symptômes et risques de complication (126 ;138;153) ; pratiques ou compétences « techniques » vis-à-vis de la maladie et des thérapeutiques (155) ; sentiment d'auto-efficacité personnelle (156) ; motivation des patients à s'engager et maintenir leur implication dans leur prise en charge et dans la gestion des médicaments (157).

Dans certains cas, on retrouve dans la littérature une corrélation entre l'AdMed et ces indicateurs « indirects » (126 ;155 ;156).

3.7 Application en hématologie pédiatrique

Les interventions présentées ci-dessus s'ancrent dans l'« approche centrée sur la personne » de Carl Rogers, psychologue des années 50, dont l'hypothèse est la suivante : « *Chaque individu a en lui des capacités considérables de se comprendre, de changer l'idée qu'il a de lui-même, ses attitudes et la manière de se conduire ; il peut puiser dans ses*

ressources pourvu que lui soit assuré un climat fait d'attitudes psychologiques facilitatrices que l'on peut déterminer. » (158)

Le tableau IV synthétise la recherche bibliographique d'études interventionnelles éducatives, comportementales et cognitivo-comportementales en hématologie pédiatrique.

Tableau IV : Etudes interventionnelles en hématologie pédiatrique

Etudes	Hypothèse(s)	Design et méthodologie	Population (maladie, nombre & âge)	Interventions	Résultats	Axes d'améliorations proposées par les auteurs
159	Une intervention psychoéducatrice familiale (parent-enfant et autre personne voulant participer) améliorerait les connaissances, l'ajustement et le fonctionnement familial	Essai clinique contrôlé randomisé Evaluation pré, post et suivi à 6 mois (pas de suivi pour le bras contrôle)	Drépanocytose N=39 Age 7-16 ans (médian 10) Inclusion sur critères de gravité des données évaluées	6 sessions de 1h/ semaine : - information maladie, - éducation sur la gestion maladie, - gestion douleur, - expression des émotions, - relation-ressources, - résumé des séances	Amélioration des connaissances ($p < 0.01$), maintenues à 6 mois après l'intervention	- sessions davantage pluridisciplinaires - sessions davantage précises et focalisées - sessions davantage étalées dans le temps - sessions se déroulant à domicile
160	Une intervention familiale psychologique sur la gestion de la douleur réduirait la douleur due aux CVO, le nombre de CVO et augmenterait l'assiduité scolaire, les connaissances et le sentiment d'auto-efficacité des patients	Essai clinique contrôlé randomisé Exclusion des patients sous traitements (hydroxyurée ou échange) Evaluation pré, post et suivi à 12 mois. Evaluation CVO : carnet de suivi, recours aux soins < 24h	Drépanocytose Groupe « pain » : N=27 Groupe « disease » : N=26 Age 12-18 ans (médian 14)	Groupe « pain » : intervention d'apprentissage de la relaxation Groupe « disease » : 4 sessions de 90 minutes chacune : - informations sur la maladie et sa gestion, - apprentissage d'une communication effective avec les professionnels de santé	Pas de différence statistiquement significative entre les 2 groupes concernant les CVO mais différences concernant les autres critères	-randomisation contrôlé avec un seul type d'interventions -modification des critères d'inclusion : inclure les patients sous traitement, qui sont des patients douloureux -interventions plus brèves – instauration d'un suivi téléphonique - sessions se déroulant à domicile
161	Une intervention éducative (parent-enfant et autre personne voulant participer) améliorerait les connaissances et l'utilisation des services de soins	Etude de cohorte Evaluation pré, post (2 mois après)	Drépanocytose N=43 parents N= 57 patients Age 11.6 +- 7.2	Intervention éducative, basée sur un power point sur « votre enfant à la drépano » avec discussion et brochures d'information données : - génétique et diagnostique, - symptômes, - complications, - stratégies thérapeutiques (antibioprophylaxie, vaccin pneumocoque), - facteurs aggravants et pronostics, - gestion de la douleur à la maison	Augmentation des connaissances de la famille ($p = 0.003$). Diminution du nombre d'hospitalisations ($p = 0.025$), mais pas du nombre de passage aux urgences ($p = 0.07$) à 2 mois	- interventions plus nombreuses et diverses - effets à long terme - augmentation des supports d'informations - nécessité de prise en compte de la faible littératie (besoins de répétitions et d'outils d'information adaptés)

Etudes	Hypothèse(s)	Design et méthodologie	Population (maladie, nombre & âge)	Interventions	Résultats	Axes d'améliorations proposées par les auteurs
162	Identifier et évaluer l'efficacité d'une intervention d'amélioration de l'adhésion médicamenteuse aux chelateurs ferriques	REVUE DE LA LITTERATURE	Drépanocytose et βthalassémie 16 essais cliniques contrôlés randomisés Age 11 – 41 ans	Psychologiques, psychosociales, éducatives, multicomposantes	Adhésion semble meilleure dans les essais cliniques (biais de sélection possible)	Etude de cohorte et suivis en temps réel sont nécessaires pour évaluer les stratégies d'intervention et les comparer entre elles. L'évaluation d'autres indicateurs que l'adhésion médicamenteuse est essentielle, comme la qualité de vie. Trouver des stratégies adaptées pour chaque tranche d'âge serait également intéressantes.
163	Une intervention améliorerait l'adhésion médicamenteuse	REVUE DE LA LITTERATURE Diverses méthodes de quantification de l'adhésion à l'hydroxyurée ont été utilisées (le plus souvent MPR ou analyses biologiques)	Drépanocytose 9 études	Intervention pour la plupart multidimensionnelle : comportementale et technologique. Ciblée sur les patients, les familles, les communautés ou le système de soins	Cibler l'amélioration des connaissances seules ne fonctionne pas, il faut l'associer avec un « reminder » ou/et avec l'amélioration du sentiment d'auto-efficacité	Trop peu d'étude sur le sujet (en essor car la majorité des 9 études ont été publiées dans les 5 ans)

Abréviation : CVO : crise vaso-occlusive

Cette recherche bibliographique montre que peu d'interventions existent actuellement. Toutes ces études s'intéressent aux hémoglobinopathies et à la drépanocytose. Deux de ces études sont des revues de la littérature (162;163), deux autres sont des essais cliniques contrôlés randomisés (159;160) et une autre est une étude de cohorte (161).

Ces interventions sont pour la plupart multidimensionnelles. Les trois études hors revues de la littérature proposent au patient pédiatrique atteint de drépanocytose (159-161), une intervention intégrant un axe éducatif et cognitivo-comportemental de gestion et expression de la douleur. Une de ces études propose une intervention aux patients et également leurs parents (161).

Les indicateurs utilisés pour évaluer ces interventions sont tantôt l'adhésion médicamenteuse (162 ;163), tantôt d'autres indicateurs comme les connaissances des patients, le nombre de complications de la maladie (159-161), ou le sentiment d'auto-efficacité des patients (160), ou l'utilisation des services de soins (161).

Les auteurs de ces articles proposent des axes d'amélioration : plus d'études dans le domaine, intégrant des interventions réalisées et évaluées sur de longues périodes par des indicateurs autres que l'adhésion médicamenteuse, et des interventions réalisées au domicile des patients.

Synthèse chapitre 1

L'hématologie pédiatrique s'intègre dans le soin pédiatrique qui est nécessairement dynamique, évolutif avec l'enfant et intègre les parents à la relation soigné-soignant. Il s'agit d'une spécialité médicale qui s'occupe de patients de 0 à 18 ans atteints de diverses maladies malignes et non-malignes, de la leucémie aiguë à la drépanocytose.

En hématologie pédiatrique comme pour d'autres spécialités médicales, l'adhésion thérapeutique inclut l'adhésion médicamenteuse et non-médicamenteuse c'est-à-dire aux thérapeutiques non-médicamenteuses, aux recommandations médicales, aux rendez vous médicaux, etc. Cette adhésion est complexe car influencée par de nombreux facteurs qui appartiennent à 5 dimensions : les facteurs liés au patient, liés à la maladie, liés à la thérapeutique, liés au système de soins, et les facteurs socio-démographiques. Bien que son évaluation quantitative soit complexe, l'adhésion thérapeutique en hématologie pédiatrique est non-optimale. L'enjeu individuel médical et psychosocial et l'enjeu collectif financier sont importants, il est donc essentiel d'améliorer cette adhésion thérapeutique. Pour cela, il existe une grande variété d'interventions d'amélioration possibles (informatives, éducatives, comportementales, etc). Cependant les interventions déployées en hématologie pédiatrique restent rares actuellement et s'intéressent pour la plupart à la drépanocytose.

La problématique de ce travail est donc la suivante :

Alors que l'adhésion thérapeutique en hématologie pédiatrique a des enjeux importants, comment se fait-elle qu'elle soit non-optimale ?

Les sous-questions de recherche attenantes sont les suivantes :

1- Comment comprendre cette adhésion thérapeutique ?

2- Grâce à cette compréhension de l'adhésion, quelle intervention d'amélioration proposer ?

CHAPITRE 2 : Concepts méthodologiques

Pour répondre à la problématique, sera exposé l'intérêt d'explorer les représentations et les vécus des individus. Puis seront discutées les méthodologies quantitative et qualitative permettant ces études. Enfin seront exposées des études en hématologie pédiatrique.

1. Représentations et vécus

Après avoir défini le terme « comportement », nous exposerons l'intérêt d'explorer les représentations et les vécus pour comprendre l'AdTher.

1.1 Définition de « comportement »

Le terme « comportement » a connu dans l'Histoire plusieurs définitions. Si l'on se place du point de vue des « behavioristes » comme John Watson, un comportement est une réaction motrice à un stimulus extérieur. En s'ancrant dans la définition « behavioriste » du comportement, le changement de comportement ne peut se concevoir que d'un point de vue extérieur : on observe ce que fait ou non le patient de l'extérieur pour agir dessus (comportementaliste) ; faire changer la cognition suffit à changer le comportement (cognitiviste). Cependant, cette définition semble réductrice : une composante intérieure à l'individu existe également dans chaque comportement ; l'individu est doué d'intentionnalité (164). La définition de l'AdTher en tant qu'attitude plutôt que comportement fait d'ailleurs ressortir cette intentionnalité, car l'attitude est un « état d'esprit », elle désigne une intention et n'est pas directement observable (31).

Ainsi comprendre un comportement et aller vers son changement passe nécessairement par la connaissance des points de vue des individus. Ceci est d'ailleurs en cohérence avec au moins deux des interventions présentées au *chapitre 1 ; 3*. « *Les interventions d'amélioration de l'adhésion thérapeutique* » : l'ETP et les entretiens motivationnels. En effet, un des 3 piliers de l'ETP consiste à identifier les besoins individuels du patient avant l'intervention (16) et le modèle transthéorique du changement de Prochaska et DiClemente, vu au *chapitre 1 ; 3.3 « Intervention comportementale »*, a comme postulat que toutes les ressources pour changer doivent émerger de l'individu et non d'un tiers.

Pour prendre en compte cette dimension cachée mais centrale du comportement d'AdTher, la proposition est de prendre en compte les points de vue des individus en s'intéressant aux représentations et vécus.

1.2 Les représentations

Le concept de « représentation mentale » peut se résumer par cette phrase de Bourion : « Les représentations mentales appartiennent à la connaissance ordinaire et dirigent la vie quotidienne » (165). L'émergence du concept est le fruit d'un cheminement parallèle dans plusieurs champs scientifiques, dès la définition d'existence par Kuhn en 1960. Les représentations mentales d'un individu sont les idées qu'il se fait des personnes et des objets ; elles créent sa « vision du monde ». Ainsi une situation peut prendre des sens différents suivants les représentations de celui qui la vit.

Intégrant l'idée de « représentation mentale », un autre concept intéressant est celui de « représentations sociales ». Ensemble organisé d'informations, d'opinions, d'attitudes, de croyances et de pratiques à propos d'un objet donné, elles sont « socialement produites et fortement marquées par des valeurs correspondant au système socio-idéologique et à l'histoire du groupe » social. Il s'agit d'un concept français de psychologie sociale qui présente quatre fonctions principales : identitaire, justificatrice, orientatrice, et de savoir (166). A la base des raisonnements même intimes, des émotions vécues, et des perceptions corporelles, les « représentations sociales » peuvent se dénommer également « perceptions » (terme souvent utilisé par les anglophones) ou « conceptions ». Boutry parle du « prisme du référentiel social » (167). Elles définissent l'identité sociale c'est-à-dire l'identité d'un groupe, permettant de justifier les choix et comportements, guider les pratiques et les comportements et permettent également de comprendre et d'expliquer la réalité, de donner un sens (168). Les « représentations sociales » contribuent à induire ou inhiber des comportements (169). De plus, la prise de conscience des représentations sociales par les individus peut avoir un impact sur le comportement concerné (dimension méta-cognitive) (170).

Les représentations sociales de la santé, de la maladie, des soins et des thérapeutiques varient de façon évidente selon les groupes ethniques et culturels (62). L'exploration des représentations ou perceptions permet d'expliquer les comportements en santé (171), dont celui d'adhésion thérapeutique (172).

Selon son stade de développement, un enfant peut « avoir des représentations mentales », c'est à dire une idée des personnes et des objets, et les « représentations sociales » influencent nécessairement ses comportements. En pédiatrie, les représentations de la maladie et des thérapeutiques ont été explorées pour quelques maladies, dans différents objectifs. Ainsi, une étude établit le lien entre la perception qu'a le patient de son diabète de type 1 et son HbA1c (HbA1c) (173). Une autre étude met en lien les représentations des patients et celles de leurs aidants (135). Ou encore une troisième étude vis-à-vis d'adolescents atteints d'asthme exprime l'importance de la famille dans la gestion quotidienne de leur maladie (80).

1.3 Les vécus

L'expérience est directement associée au vécu de l'individu, et donc aux représentations qu'il a du monde. La notion d'expérience vécue est définie par Jodelet : « la façon dont les personnes ressentent, dans leur for intérieur, une situation et la façon dont elles élaborent, par un travail psychique et cognitif, les retentissements positifs ou négatifs de cette situation et des relations et actions qu'elles y développent » (152). Ainsi deux dimensions de l'expérience vécue peuvent être différenciées :

- « Le « vécu » renvoie à un état que le sujet éprouve et ressent de manière émotionnelle dont sont exemplaires les cas de l'expérience esthétique ou amoureuse » ;
- « À côté de cette dimension vécue, l'expérience comporte une dimension cognitive dans la mesure où elle favorise une expérimentation du monde et sur le monde et concourt à la construction de la réalité selon des catégories ou des formes qui sont socialement données. » (152).

Le savoir acquis de l'expérience, dit le « savoir expérientiel » ou « savoir de l'expérience » est une notion ayant émergé dans les années 1970 (174). C'est dans une idée de « formation expérientielle » que le vécu « *in vivo* » et même plutôt « *in situ* » d'une maladie se métamorphose en savoirs et qu'un malade se transforme en « expert » (175). Ainsi la « formation expérientielle » consiste en ce que « les adultes se forment aussi en dehors de lieux et de systèmes de formation institués, en vivant des expériences, [et elle est ainsi] le produit d'expériences qui n'ont pas comme finalité première la formation » (Bonvalot, 1991, p.321) » (175).

L'étude des expériences vécues permettent d'accéder aux savoirs expérientiels, qui peuvent tout aussi bien concerner les patients (176), les aidants (177) et les professionnels (178). Ceci est valable pour le comportement d'AdTher, étudié par exemple par Crosby et al. (116) grâce à des focus group auprès d'adolescents atteints de drépanocytose. D'ailleurs, concernant les enfants et les adolescents, on peut se demander si un savoir expérientiel leur est attribuable. L'enfant peut-il comme l'adulte vivre des formations expérientielles ? Et si oui, selon les stades de développement, ces savoirs expérientiels sont-ils propres à l'enfant ou sont-ils partagés avec son aidant (parent) ? Cette dernière question est complexe et reste entière.

Comme exposé ci-dessus, explorer les représentations et les vécus des individus permet d'accéder à une fine compréhension de l'AdTher. Ceci peut notamment passer par l'identification de facteurs d'influence de l'AdTher. Quelques études de ce type existent dans la littérature hors hématologie pédiatrique, catégorisant les facteurs d'influence en tant que freins ou leviers à l'AdTher (179-181).

Pour se faire, plusieurs méthodologies existent : quantitative, qualitative et mixtes.

2. Méthodologie quantitative

Seront exposés ici l'exemple du questionnaire en méthodologie quantitative d'étude des représentations et vécus, puis ses avantages et inconvénients.

2.1 Le questionnaire, exemple de l'IPQ et du BMQ

Le questionnaire peut être un outil de méthodologie quantitative. Il est soit rempli seul par le patient (auto-questionnaire) soit en entretien avec le professionnel de santé (hétéro-questionnaire). Contenant des questions ouvertes ou fermées, et plus ou moins orientées, il peut être utilisé pour recueillir des données telles que les représentations des individus.

Deux exemples seront donnés à propos des représentations : l'« Illness Perception Questionnaire » (IPQ) et le « Belief about Medication Questionnaire » (BMQ) sont des questionnaires auto-administrés, comprenant une échelle de Likert pour chaque réponse, ce qui permet l'établissement d'un score par item et d'un score total.

- L'IPQ (182) et l'« Illness Perception Questionnaire-Revised » (IPQ-R) (183) sont un exemple de questionnaire permettant l'étude des perceptions ou représentations de la maladie, validé en français (184).

L'IPQR comporte 5 dimensions : l'identité de la maladie, c'est à dire une description des symptômes perçus, la cause de la maladie, sa temporalité c'est à dire par exemple combien de temps ils pensent qu'elle va durer, les conséquences de la maladie, le contrôle sur la maladie (183). Il a été utilisé en pédiatrie principalement chez des adolescents (185 ;186).

- Le BMQ est un exemple de questionnaire permettant l'étude des perceptions ou représentations vis à vis des médicaments (187), validé en français (188).

Il est divisé en trois parties : la première évalue la nécessité des médicaments prescrits (« necessity scale »), la seconde partie les préoccupations à prendre les traitements prescrits (« concerns scale »), et la troisième partie concerne les croyances générales sur les médicaments notamment les nuisances possibles (« harm scale ») et la prescription abusive par les médecins (« overuse scale ») (187). Il a été utilisé en pédiatrie, notamment pour les adolescents mais également pour les enfants de 8 à 12 ans (189-192).

En hématologie pédiatrique, une étude auprès de patients enfants, adolescents et adultes atteints de thalassémie a montré que les thérapeutiques chroniques utilisées dans cette maladie (chélation et transfusion) sont perçues comme nécessaires par les répondants du BMQ, qu'ils soient enfants (10-17 ans) ou adultes, et cette nécessité augmente avec l'âge. De plus, les parents interrogés ont répondu une nécessité perçue plus importante que leurs enfants vis à vis de ces thérapeutiques, ainsi qu'une préoccupation sur le long terme plus

importante (193). Une autre étude, menée auprès d'adolescents (13-18 ans) atteints de drépanocytose traités par hydroxyurée a montré que 62% des répondants percevaient comme nécessaire ce médicament mais 71% avaient des préoccupations concernant une prescription abusive par le médecin et les effets indésirables de ce médicament (38). Dans cette étude, aucune corrélation entre ces résultats et l'adhésion à l'hydroxyurée (mesurée par « Visual Analog Scale ») n'a pu être montrée (38).

Deux études portant sur l'hydroxyurée suggèrent que la représentation que se font les patients (mesurée par BMQ et/ou IPQ-R) auraient une influence sur leur AdMed (mesurée par questionnaire) : les patients les plus « observants » perçoivent plus les conséquences négatives de la maladie et donc l'intérêt de prendre leurs médicaments (122;194). Au contraire, les émotions négatives sur la maladie constituent un frein à l'adhésion médicamenteuse (194).

D'autres questionnaires sont disponibles, et certains comme l'outil CONNECT permettent d'évaluer l'expérience des patients. CONNECT évalue l'expérience de la maladie à travers 6 dimensions. Il a été récemment adapté pour la pédiatrie et est utilisable chez le patient et chez le parent (195).

2.2 Avantages et inconvénients

Avantages

Un questionnaire est un moyen rapide de collecter des données, si tant est que le public participant soit abordable facilement.

Il est également flexible, c'est à dire que le public peut être large, facilement recruté tout en restant anonyme, notamment par les moyens technologiques actuels (internet, etc).

Suivant la taille de l'échantillon de participants, les résultats sont rapidement disponibles.

Inconvénients

Puisque la plupart du temps les questions posées seront fermées, un des principaux inconvénients du questionnaire est que les résultats seront peu approfondis.

De plus, il n'est pas possible avec un questionnaire de s'assurer que la personne a bien compris la question posée. Même si le mieux est qu'un questionnaire soit validé psychométriquement avant d'être utilisé, ceci ne préjuge en rien de l'interprétation de la question, ni des émotions éprouvées à sa lecture. La validation psychométrique dans la langue utilisée par le participant est essentielle mais parfois difficile à réaliser car nécessite un grand nombre de personnes.

Enfin, la recherche quantitative en général chiffre le réel. Elle permet peu l'expression des ressentis et commentaires du patient. Il y a également peu de place en recherche quantitative pour l'exploration de nouvelles hypothèses (196;197).

En pédiatrie

Récolter des données par questionnaire auprès d'enfants se doit d'être adapté aux stades de développement et à sa maturité. En effet, le questionnaire écrit ne sera pas utilisable si l'enfant ne sait pas lire. Il sera possible par exemple d'utiliser des questionnaires verbaux, ou alors des questionnaires accompagnés de pictogrammes ou supports imagés pour expliquer certains mots. De la même façon, au niveau de la compréhension du langage il sera plus évident d'utiliser des questions explicites ou encore des phrases positives que négatives.

3. Méthodologie qualitative

Seront exposés ici la récolte et l'analyse de données en méthodologie qualitative puis leurs avantages et inconvénients.

3.1 Récueil de données

Dans un premier temps il s'agit de récolter les données. Pour cela différents types d'entretiens sont possibles (171) :

- Approfondis ou non-directifs ou non-dirigés : ils recueillent des données détaillées sur des thèmes définis à l'avance, mais avec une expression libre de la personne entrevue.
- Semi-dirigés ou semi-directifs : ils utilisent un guide d'entretien ou trame comportant des questions ouvertes regroupées autour de thèmes à aborder.

L'entretien semi-dirigé est réalisé en individuel, en face à face avec le (ou les) chercheur(s). Il permet d'aborder des thèmes fixés au préalable, dans une discussion mobilisant l'écoute active avec relances, reformulations et questions ouvertes (198; 199).

- Dirigés ou directifs : ils s'apparentent aux questionnaires, à la différence que la transmission se fait oralement. Le guide d'entretien est donc fait de questions principalement fermées.
- En groupe nominal : ils recueillent des données individuelles par expression verbale et écrite.
- En groupes ou « focus groups » : ils font appel aux interactions de groupe.

Ce procédé permet de stimuler différents points de vue par la discussion et dynamique de groupe. Les échanges favorisent l'émergence des opinions et d'expériences. Pour réaliser un focus group, il est nécessaire d'être deux chercheurs : un observateur et un modérateur de groupe. Muni d'un guide d'entretien, le modérateur est chargé de recentrer la discussion. L'observateur prendra des notes manuscrites et pourra également relancer ou approfondir la discussion. La limite majeure du focus group est de l'ordre de la dynamique de groupe, c'est à dire qu'il peut y avoir pour certains participants de la réticence à s'exprimer ou/et la présence d'un « leader » d'expression.

3.2 Analyse des données

Il existe plusieurs types d'analyses des données collectées (200;201) :

- L'approche phénoménologique

Elle décrit une expérience de vie et son vécu ; et a pour objectif de comprendre les phénomènes subjectifs comme la douleur, le deuil, la qualité de vie, etc. Ainsi, elle cherche à découvrir le sens qui habite l'expérience et refléter sa compréhension avec des mots (202).

- L'analyse de discours

L'analyse de discours est une des disciplines de l'étude du discours (rhétoriques, sociolinguistiques, analyse des conversations, etc). L'analyste regarde l'interaction ou l'articulation entre le texte et ses conditions de production (lieu social). L'organisation rhétorique et l'argumentaire d'un texte ou d'un discours va produire un récit descriptif des multiples significations possibles du texte (203).

- La théorie ancrée ou « grounded theory »

Elle vise à générer de façon inductive une théorisation ou compréhension nouvelle des phénomènes, en procédant à la conceptualisation et la mise en relation progressive de thèmes ou catégories. Le mot « ancré » est utilisé pour spécifier le fait que la théorisation se fait par l'ancrage dans ces données de terrain (201).

- L'approche inductive

Elle a pour objectif de repérer les données brutes fondamentales, significatives à la question posée. Elles sont présentées en catégories ou thèmes et sous-catégories ou sous-thèmes. Elle peut également être appelée « approche thématique ».

Pour tout type d'analyse, il s'agit tout d'abord de préparer les données brutes par la retranscription dans un même format, sans reformulation ni simplification. Ces données brutes sont le matériel de l'étude dit *verbatim*. Puis il s'agit d'utiliser la lecture détaillée des données brutes afin de faire émerger des catégories (204;205). Elles doivent être fréquentes, dominantes et significatives. Pour cela dans un premier temps il s'agit de repérer des segments de *verbatim* ou unités de « sens », puis dans un second temps de les regrouper en catégories en comparant les similarités, différences et oppositions entre les catégories. Puis enfin de réduire et d'organiser ces catégories (196; 201; 204; 205).

Quelle que soit l'analyse choisie, la qualité d'une étude de recherche qualitative repose en grande partie sur la capacité de l'analyste à donner du sens au *verbatim*. En effet, l'analyse ne doit pas être une opération standardisée. Elle peut donc se faire de façon « manuelle », ou « par logiciel ». De nombreux outils informatiques ont été développés, comme Tropes^R, NVivo^R, Lexica^R. Ils sont une véritable aide à l'analyse, mais ne doivent pas prévaloir sur la structure logique du chercheur : les logiciels ne peuvent pas faire l'analyse à la place du chercheur (206; 207). Chaque logiciel de recherche qualitative a ses avantages et

inconvenients. Le choix de l'un ou de l'autre se fait en général sur l'habilité de l'analyste à s'en servir.

3.3 Avantages et inconvenients

Avantages

La recherche qualitative est souvent peu coûteuse financièrement du point de vue du nombre de participants.

Elle offre une grande flexibilité en matière de temps et de lieu, parce qu'il n'y a pas besoin d'interroger un grand nombre de personnes en même temps.

De plus elle est riche en informations approfondies : elle permet donc d'étudier des sujets en profondeur et en détail. La recherche qualitative permet également l'expression des ressentis et commentaires du patient. Enfin, en explorant sans *a priori*, elle permet l'émergence de nouveaux thèmes ou/et de nouvelles hypothèses (196; 197).

Inconvenients

Cependant la recherche qualitative est coûteuse en ressource humaine. En effet, elle mobilise un grand investissement de la part du chercheur : de la réalisation des entretiens à la retranscription ; et elle nécessite deux chercheurs *a minima* pour l'analyse. Ainsi, la recherche qualitative est souvent longue.

En pédiatrie

Récolter des données par entretien auprès d'enfants nécessite une habilité relationnelle et communicationnelle du meneur d'entretien et nécessite également que l'enfant soit apte à comprendre le langage utilisé par le chercheur. Utiliser des outils ludiques et imagés permettrait de faciliter cette collecte de données par entretien (208).

4. Méthodologies quantitatives et qualitatives

Seront exposées ici les méthodes mixtes, brièvement, ainsi que les critères qualités d'une méthodologie quantitative puis qualitative et enfin la comparaison entre ces deux méthodologies.

4.1 Méthodologie mixte

Un troisième courant méthodologique émerge : il s'agit de la méthodologie mixte qui allie une méthodologie qualitative et quantitative. Elle est intéressante notamment pour répondre aux questions de recherche complexes en santé (209; 210).

Dans le domaine de la sociologie et de la psychologie, les chercheurs associent depuis de nombreuses années les méthodologies qualitative et quantitative. La première des raisons avancées est de combiner les forces de ces deux méthodologies. Il existe de très nombreuses façons de combiner ces deux méthodologies, et les raisons pour le faire sont également

variées ainsi que les éléments guidant ce choix. La question de l'intégration des résultats des deux types de méthodologies est un enjeu. Trois intégrations sont possibles : l'approche complémentaire, l'approche par tension dialectique, ou par assimilation (209).

Après recherche bibliographique, aucun article en hématologie pédiatrique utilisant les méthodes mixtes n'a été retrouvé.

4.2 Critères qualités

Méthodologie quantitative

En méthodologie quantitative, quatre critères qualité sont reconnus pour évaluer la qualité des outils de recherche de données et par extension la qualité des recherches : la validité interne c'est-à-dire le degré de correspondance entre les données et la réalité, la validité externe ou degré de généralisation, la fiabilité ou cohérence de l'étude et l'objectivité c'est-à-dire la tentative de minimiser les biais du chercheur (209).

Les critères qualités sont dépendants du type d'étude, par exemple les critères CONSORT pour un essai clinique contrôlé randomisé, et STROBE pour une étude observationnelle. Il existe des check-lists disponibles sur le site www.equator-network.org, recommandés d'autant plus pour des publications scientifiques de rang A.

Méthodologie qualitative

En méthodologie qualitative, les critères qualités actuels sont listés dans la check-list COREQ (Consolidated criteria for reporting qualitative research) (211) en 3 dimensions : Equipe de recherche et réflexions, Conception de l'étude, et Analyse et Résultats.

Le 1^{er} domaine « Equipe de recherche et réflexions » comprend notamment les caractéristiques du chercheur comme sa formation et disponibilité à la recherche menée, ainsi que ses relations avec les personnes entrevues. En effet le positionnement et l'impartialité du meneur d'entretien sont essentiels pour la liberté d'expression des personnes entrevues. Il est important de noter tout biais éventuels à ce niveau. L'habileté du meneur d'entretien va impacter grandement la qualité de la recherche, notamment vis à vis de la reformulation réalisée.

Le 2^e domaine « Conception de l'étude » intègre le cadre théorique, la sélection des participants, le contexte, le recueil de données. Ceci permet une description exhaustive du protocole utilisé pour une reproduction éventuelle de l'étude. Une recherche qualitative nécessite peu de participants pour obtenir des résultats interprétables, mais ce nombre doit être suffisant pour permettre une bonne représentativité de la population étudiée. La récolte de données s'arrête soit lorsque la faisabilité l'impose, soit lorsque le chercheur estime qu'il arrive à saturation des données (redondance des entretiens). Les entretiens sont

obligatoirement enregistrés pour s'assurer de l'habileté du meneur d'entretien et permettre l'analyse des données.

Enfin le 3^e domaine « Résultats » porte sur l'analyse et la rédaction du rapport d'analyse. Le principe de triangulation de l'analyse nécessite le codage des données par plus d'un chercheur. Si elle est additionnée à l'analyse manuelle, l'analyse par logiciel permet la triangulation « théorique » et augmente ainsi l'objectivité de la méthode. En effet, ces étapes sont très subjectives et soumises à la sensibilité et aux connaissances du chercheur ; la triangulation des chercheurs s'efforce d'augmenter l'objectivité de la méthode (212). Afin d'obtenir une étude valide et reproductible, il est important de respecter ces critères qualité (171;213).

Méthodologie mixte

Il existe peu de critères qualité pour les méthodes mixtes. Quelques travaux récents proposent des pistes de réflexion : Les critères de convergence, c'est-à-dire l'utilisation des mêmes critères pour toutes les composantes de la recherche (quali et quanti), les critères distincts entre les composantes quali et quanti, et les critères « sur mesure » c'est-à-dire de nouveaux critères (209).

4.3 Comparaison entre méthodologies quantitative et qualitative

Dans le cadre de la recherche en santé, c'est la quantification qui prédomine encore actuellement, mais depuis une dizaine d'années celle-ci s'oriente également vers la recherche qualitative et rejoint ainsi les sciences humaines et sociales comme la psychologie, la sociologie, et la recherche éducative. La recherche qualitative permet de fournir une description, comprendre une situation et expliquer un comportement (171;200).

Tableau V : Spécificités des méthodologies quantitative et qualitative

	Méthodologie quantitative	Méthodologie qualitative
Objectif	Compte et classification ; modélisation	Description détaillée ; exploration des significations
Collecte de données	Rapide n>30 Exemple : questionnaire	Long n<30 Exemple : entretiens semi-dirigés
Analyse de données	Quantifiable, numérique, statistique	Catégorisation des unités de sens, mise en relation des thèmes, théorisation
Résultats	Objectivité ; Chiffre le réel	Objectivité – nécessaire démarche compréhensive à partir des données ; Expression des ressentis

Ainsi la méthodologie quantitative permet de repérer rapidement des thèmes, et cela sur une cohorte importante. La méthodologie qualitative permet quant à elle de découvrir des thèmes inexplorés au préalable et de les approfondir.

C'est pourquoi la méthodologie qualitative semble être la méthodologie la plus adaptée pour répondre à la problématique de ce travail de compréhension de l'adhésion thérapeutique.

5. Etudes qualitatives de compréhension de l'adhésion thérapeutique en hématologie pédiatrique

Comme vu au *chapitre 1 ; 2.2 « La triade patient-aidant-professionnel de santé »*, en pédiatrie, la triade patient-aidant-professionnel est à la base du soin et du comportement d'adhésion thérapeutique (AdTher). Il convient donc de recueillir le point de vue de chacun pour comprendre cette AdTher.

Une recherche bibliographique a été menée, retrouvant peu d'article. Cette recherche a donc été élargie à l'exploration des représentations et vécus concernant les maladies et thérapeutiques d'hématologie pédiatrique.

5.1 Point de vue des patients

Concernant le point de vue des patients, les dix articles contributifs relevés sont présentés dans le tableau VI. Ainsi deux études concernent l'allogreffe de CSH (214;215), deux études concernent les traitements d'entretien des LAL (216 ;217) et six études concernent la drépanocytose (116;176;218-221).

Tableau VI : Représentations et vécus des patients en hématologie pédiatrique

Etudes	Maladie & Thérapeutique (AdTher)	Objectif(s)	Nombre (n) participants & âge	Méthodologie	Principaux résultats
216	LAL – traitement entretien 6MP (AdTher)	Comprendre le rôle du développement adolescent sur le comportement d'adhésion médicamenteuse	N=6 Age : 16-23 ans	Focus group. Approche thématique (peu de détails)	-Désir de normalité -Egocentrisme -Pensées concrètes -Implication parentale
217	LAL – traitement entretien 6MP (AdTher)	Comprendre les comportements d'adhésion médicamenteuse	N=17 patients, 21 parents Age : 6-28 ans (médiane 16 ans)	Entretiens semi-dirigés et focus group. Grounded theory	-Reconnaître le traitement -Prendre le contrôle -Gérer sur la durée - Manquer de faire la connexion entre traitement et guérison
215	Non précisé- Allogreffe de CSH	Explorer l'expérience et le vécu de la greffe pour mieux comprendre les préoccupations, émotions, et attentes	N=6 Age : 6-17 ans (en présence de la mère de l'enfant)	Entretiens semi-dirigés (Guide disponible). Analyse phénoménologique	-Réjouissance liée à la greffe -Resserrage des liens familiaux -Passage difficile : isolement, peur
214	Drépanocytose - Allogreffe de CSH	Comprendre le processus psychologique de guérison d'enfants drépanocytaires par l'exploration des représentations sur la maladie, la greffe, et la guérison	N=28 patients et 25 pères, 26 mères Age : 4-24 ans (médiane 14 ans)	Entretiens semi-dirigés : un individuel et un familial. Approche thématique	-Greffe : impact bénéfique sur ressentis intérieurs mais bouleversement des représentations d'un rapport à soi-même, aux autres et au monde (réorientation du processus de développement de l'enfant, et vie des familles ; isolement de la greffe et menace de mort de la maladie) -Guérison : travail psychique par étapes, et jamais fixée (problématique liée à la maladie peut intervenir à tout moment). Le temps de guérison psychique est à distinguer de celui somatique
176	Drépanocytose – pas de précision	Identifier les barrières à l'autogestion de la maladie chez adolescents et jeunes adultes	N=17 Age : 13-24 ans	Entretiens semi-dirigés. Méthode selon Bardin	-Emotions : colère, tristesse, peur -Harcèlement et stigmatisation : challenges concernant marcher, parler, se comporter, et l'étiquette-patient -Facteurs cognitifs : doutes relatifs médicaments, hydratation, hérédité et maternité -Adhésion médicamenteuse : peur des effets indésirables, colère déclenchée par obligation de prendre médicaments -Problèmes familiaux : plaintes de ne pas gagner la confiance maternelle pour vivre de façon indépendante

Etudes	Maladie & Thérapeutique (AdTher)	Objectif(s)	Nombre (n) participants & âge	Méthodologie	Principaux résultats
116	Drépanocytose – traitement chronique	Identifier les barrières à l'adhésion aux visites médicales et les stratégies d'amélioration	N=49 Age : 13-21 ans	Focus group (n=13) et entretiens semi-dirigés (n=32). Approche inductive	-activités en « compétition » vis-à-vis de la consultation -statut médical -relation avec le soignant -expériences cliniques désagréables et l'oubli Stratégies d'amélioration : -calendriers/rappels aux parents et patients -nécessité disponibilité et flexibilité des rendez-vous (tard le soir) -interventions (appel téléphonique, texte-message)
221	Drépanocytose – pas de précision	Explorer le vécu des adolescents	N=6 Age : 18-19 ans	Entretiens semi-dirigés. Approches inductive et déductive	-Concept de soi positif -Peur de la mort -Etre normal -Bonnes relations entre paires, et avec enseignants -Famille surprotectrice -S'adapter à la maladie -Non-divulgation -Soutien familial et des paires -Rester en bonne santé
219	Drépanocytose – pas de précision	Décrire les perceptions des patients vis à vis de leur expérience de la maladie	N=29 Age : 18-35 ans	Entretiens semi-dirigés. Approche inductive	4 thèmes principaux : -lutte pour obtenir et maintenir une qualité de vie satisfaisante -stratégies de maintien d'auto-soins -interruptions des rôles familiaux, sociaux et au travail -difficultés d'accès à des soins de santé nécessaires
218	Drépanocytose – pas de précision	Identifier les expériences de vie d'adolescents vis à vis de leur maladie	REVUE DE LA LITTÉRATURE 40 articles. Age : 12-19 ans	Méthodes quantitative, ou qualitative, ou méthodes mixtes	9 thèmes principaux : -connaissances et compréhension de la maladie -expériences des symptômes -auto-gestion -attitude vis à vis du traitement -expériences vis à vis du système de soins -relations sociales -différence et lutte pour la normalité -expériences scolaires -bien-être émotionnel et adaptation
220	Drépanocytose et β thalassémie – pas de précision	Comprendre l'expérience des patients vis-à-vis de leur maladie	N= 26 (drépanocytose) et 25 (β thalassémie) Age : 10-19 ans	Entretiens semi-dirigés. Approche thématique (peu de détails)	-S'adapter à la maladie chronique : L'aspect incertain, l'importance de l'information médicale, la place de la religion, facteurs sociaux et émotionnels -S'adapter à la réponse des autres

Abréviations: 6MP : 6-mercaptopurine ; CSH : cellules souches hématopoïétiques ; HU : hydroxyurée ; LAL : leucémie aigue lymphoblastique.

Deux études ont pour objectif la compréhension de l'AdMed (à la 6-mercaptopurine, traitement d'entretien des LAL) (216;217). Les autres études explorent les perceptions, les vécus et/ou expériences (215 ;218 ;219 ;221), l'expérience des patients vis-à-vis de leur maladie (220), le processus psychologique de guérison d'enfants atteints de drépanocytaires par l'exploration des représentations sur la maladie, la greffe, et la guérison (214). Seules deux études s'intéressent à identifier les barrières à l'autogestion de la maladie (116) et à l'adhésion aux visites médicales et les stratégies d'amélioration (176).

Quatre de ces études s'intéressent aux adolescents et jeunes adultes (12-24 ans).

Parmi les 6 études explorant les perceptions, les vécus et/ou expériences, cinq études s'intéressent à la drépanocytose.

Deux de ces 6 études relatent des résultats relatifs aux traitements (176;218) comme les doutes des patients sur leurs connaissances des médicaments ou encore des facteurs d'adhésion médicamenteuse comme la peur des effets indésirables ou une colère déclenchée par l'obligation de prendre des médicaments (176). La revue de la littérature présente dans le tableau ci-dessus (218) relève d'ailleurs deux articles où les adolescents entrevus parlent de leur faible adhésion aux médicaments (218). En termes de résultats également, dans les études sur la drépanocytose, « l'adaptation à la maladie » est un thème récurrent.

Aucune de ces études n'a donc pour objectif la compréhension complète de l'AdTher.

5.2 Point de vue des aidants

Concernant le point de vue des aidants, comme vu *chapitre 1 ; 2.2 « La triade patient-aidant-professionnel de santé »*, le parent est responsable de la prise en charge de son enfant, ainsi il influence voire détermine l'AdTher du patient. Ainsi, explorer les perceptions et vécus qu'ont les parents de la santé, maladie et thérapeutique de leurs enfants est une alternative appréciable et intéressante, et d'autant plus chez les jeunes enfants (222). C'est une façon de faire parler ceux qui ne le peuvent pas (135).

Cependant, même si les points de vue entre l'enfant et son parent peuvent être très proches, des différences existent toujours (52; 80; 81; 135; 217). De plus il a été montré que les représentations ou perceptions des parents peuvent influencer le discours des enfants, mais sans que cela ait un impact majeur sur leur véritable représentation. En effet, une étude met en évidence l'utilisation du mot « amputation » par un enfant atteint de diabète de type 1 ; il est supposé que l'utilisation de ce mot reflète ici le mimétisme parental car cet enfant comprend ce mot mais aucune peur n'y est associée (135). Il convient donc de garder à l'esprit que les représentations des parents ne sont pas celles de leurs enfants. En toute logique c'est également le cas pour l'expérience vécue et les savoirs expérientiels.

Les six articles contributifs en hématologie pédiatrique sont présentés dans le tableau VII. Trois études portant sur l'allogreffe de CSH (214; 223; 224) ont été identifiées, une étude

sur le traitement d'entretien des LAL (217) et deux études portant sur la drépanocytose (225; 177). Deux études s'intéressent uniquement aux aidants (225; 177).

Les deux articles suivants s'intéressent aux points de vue des patients et aidants et sont donc présents dans les tableaux VI et VII : Pradère et al. et Landier et al. (214; 217).

Tableau VII : Représentations et vécus des aidants en hématologie pédiatrie

Etudes	Maladies & Thérapeutique (AdTher – si traité)	Objectif(s)	Nombre (n) participants & Age	Méthodologie	Principaux résultats
214	Drépanocytose - Allogreffe de CSH	Comprendre le processus psychologique de guérison d'enfants drépanocytaires par l'exploration des représentations sur la maladie, la greffe, et la guérison	N=28 patients et 25 pères, 26 mères Age des patients : 4-24 ans (médiane 14 ans)	Entretiens semi-dirigés : un individuel et un familial. Approche thématique	-Greffe : impact bénéfique sur ressentis intérieurs mais bouleversement des représentations d'un rapport à soi-même, aux autres et au monde (réorientation du processus de développement de l'enfant, et vie des familles ; isolement de la greffe et menace de mort de la maladie) -Guérison : travail psychique par étapes, et jamais fixée (problématique liée à la maladie peut intervenir à tout moment). Le temps de guérison psychique est à distinguer de celui somatique
223	Non précisé - Allogreffe de CSH	Explorer les expériences et le vécu de l'allogreffe de CSH	N=20 parents Age des patients : non précisé	Entretiens semi-dirigés (et auto-questionnaire) >4 ans post-greffe. Approche thématique	- maladie et traitement : rôle important dans la vie de l'aidant (pendant de nombreuses années) -diagnostic : rupture dans la vie -le retour à la vie normale : dépendance vis-à-vis du système de soins, stratégies d'adaptation
224	2 LAL, 5 LAM, 4 Anémies médullaires - Allogreffe de CSH	Explorer les expériences et le vécu de l'allogreffe de CSH	N = 11 aidants Age des patients : 1-17 ans (médiane 10.5)	Entretiens semi-dirigés (en couple pour 6) (guide disponible) 2-54 mois (médiane 11.5). Analyse inductive	-Stress psychologique (séparation, implication, enfant-infections) -Vie familiale perturbée (changement style de vie, fardeau financier) -Adaptation modèle parental (assumer le fardeau tout seul, lien avec la religion, aider l'enfant à s'ajuster, éviter relation interpersonnelle, support marital mutuel) -Ressources familiales (médicale, famille étendue, socioéconomique, d'autres familles de patients)
217	LAL – traitement entretien 6MP (AdTher)	Comprendre les comportements d'adhésion médicamenteuse	N=17 patients, 21 parents Age des patients : 6-28 ans (médiane 16 ans)	Entretiens semi-dirigés et focus group. Grounded theory	-Reconnaître le traitement -Prendre le contrôle -Gérer sur la durée - Manquer de faire la connexion entre traitement et guérison
225	Drépanocytose – thérapeutique chronique	Explorer ce qui influence la décision de décliner ou accepter la proposition de traitement par HU	N=16 parents (8 refus, 8 acceptations) Age : 2-18 ans	Entretiens semi-dirigés par téléphone (guide disponible). Analyse inductive	Acceptation de l'HU : - la maladie est grave -les parents réclament la prescription de l'HU et l'acceptent comme une thérapie préventive Refus de l'HU :

Etudes	Maladies & Thérapeutique (AdTher – si traité)	Objectif(s)	Nombre (n) participants & Age	Méthodologie	Principaux résultats
					<ul style="list-style-type: none"> -ne considèrent pas que leur enfant ait une maladie grave (ils verront plus tard, s'il y a de plus graves complications), -ne questionnent pas les médecins sur l'HU, ou alors l'expérience passée de l'HU a été terrible -Confusion : vis-à-vis peur d'utiliser une chimio (amalgame avec le fait d'avoir un cancer) -Système de soins : confiance, recommande l'équipe mais ne pose pas de questions sur l'HU
177	Drépanocytose	Explorer la perception du stigma de la drépanocytose	N= 20 parents Age des patients : 12-18 ans (médiane 14.5 ans)	Focus group. Analyses inductive et déductive	<ul style="list-style-type: none"> -Stigma perçu extérieurement : dans le domaine académique, sportif, médical et social -Stigma ressenti intérieurement : détresse émotionnelle du parent, de l'adolescent -Suggestions d'amélioration : éducation sur la maladie aux pairs des adolescents, aux professionnels scolaires, à la société, prendre possession de la maladie

Abréviations : CSH : cellules souches hématopoïétiques ; HU : hydroxyurée ; LAL : leucémie aïgue lymphoblastique ; LAM : leucémie aïgue myéloïde.

Seule une étude a pour objectif la compréhension de l'AdMed (à la 6-mercaptopurine, traitement d'entretien des LAL) (217). Une autre étude s'intéresse à explorer ce qui influence la décision d'accepter ou décliner la proposition du traitement par hydroxyurée (225). Les autres études explorent les expériences et le vécu de l'allogreffe de CSH (223 ;224), la perception du stigma de la drépanocytose (177), et le processus psychologique de guérison d'enfants drépanocytaires par l'exploration des représentations sur la maladie, la greffe, et la guérison (214). Aucune étude ne s'intéresse à identifier les facteurs d'influence de l'AdTher ou/et AdMed.

Aucune étude n'a donc pour objectif la compréhension complète de l'AdTher.

5.3 Point de vue des professionnels de santé

Concernant le point de vue des professionnels de santé, très peu d'études sont disponibles, en hématologie pédiatrique. Une étude de compréhension de l'AdTher en hématologie pédiatrique a été retrouvée : son objectif est d'identifier des freins et leviers à la prise en charge de la drépanocytose en urgences, par méthodologies quantitative (questionnaire) et qualitative (entretiens et focus group) (226). Cette étude retrouve comme freins à la prise en charge : nombre important de patient, manque de protocole de prise en charge, communication pauvre avec professionnels, stigma de la maladie. Cette étude retrouve comme leviers à la prise en charge : un plan personnalisé de prise en charge de la douleur, se sentir à l'aise avec la prescription d'opioïdes, les dossiers médicaux informatisés (226).

Hors adhésion thérapeutique, une étude a été retrouvée en hématologie pédiatrique (227). Elle s'intéresse à la drépanocytose et plus particulièrement aux points de vue des professionnels de santé concernant la visibilité/invisibilité de cette maladie (227).

Aucune étude n'a donc pour objectif la compréhension complète de l'AdTher.

Synthèse chapitre 2

Pour comprendre un comportement comme celui d'adhésion thérapeutique, il est intéressant d'explorer les représentations et les vécus des individus, pour accéder à la composante intérieure et l'intentionnalité du comportement et aux savoirs expérientiels des individus.

Pour mener ces explorations, la méthodologie qualitative semble la plus appropriée car elle permet de fournir une description, comprendre une situation et expliquer un comportement. Ces explorations permettent notamment d'identifier des freins et leviers à l'adhésion et de proposer une intervention d'amélioration de cette adhésion.

Ainsi, **explorer les représentations et vécus de la triade patient-parents-professionnels de santé par une méthodologie qualitative permettrait de mieux comprendre la complexe adhésion thérapeutique en hématologie pédiatrique pour proposer une intervention d'amélioration de celle-ci.** A notre connaissance, il n'existe pas d'articles scientifiques ayant cet objectif en hématologie pédiatrique.

CHAPITRE 3 : Contributions

Pour comprendre l'adhésion thérapeutique (AdTher) et ainsi proposer une intervention, deux études ont été réalisées successivement. L'étude n°1 de cette thèse concerne la période post-allogreffe de CSH et a amené à réaliser l'étude n°2 de cette thèse qui porte sur la drépanocytose. Ces travaux de compréhension de l'AdTher ont amené à proposer une étude interventionnelle intitulée DREPADO.

1. Etude n°1 : post-allogreffe de CSH

L'étude n°1 concernant la période post-allogreffe de CSH avait pour objectif d'explorer les perceptions ou représentations et le vécu de l'adhésion médicamenteuse notamment aux médicaments immunosuppresseurs, afin d'identifier les freins et leviers à l'AdMed. L'étude a été proposée aux parents et professionnels de santé d'enfants ayant eu une allogreffe de CSH. Elle n'a pas été réalisée auprès de patients, du fait de la difficulté de mener un entretien auprès d'enfant de moins de 12 ans.

1.1 Article EJON 2019



Contents lists available at ScienceDirect

European Journal of Oncology Nursing

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ejon

Medication adherence after pediatric allogeneic stem cell transplantation: Barriers and facilitators



Delphine Hoegy^{a,b,c,f,*}, Nathalie Bleyzac^{a,b,d,1}, Chrystèle Rochet^a, Humbert De Freminville^c, Cécile Rénard^a, Kamila Kébaili^a, Yves Bertrand^{a,e}, Claude Dussart^{b,c}, Audrey Janoly-Dumenil^{b,c,f}

^aInstitute of Pediatric Hematology and Oncology, Lyon, France

^bLyon Public Hospices, Lyon, France

^cEA4129, Systemic Health Pathway Laboratory, Lyon, France

^dEMR 3738, Therapeutic Optimization in Oncology and Hematology/Oncology, Lyon, France

^eUniversity of Lyon I, Villeurbanne, France

^fPharmacy, Centre Hospital Group, Lyon, France

ARTICLE INFO

Keywords:

Medication adherence

Pediatric

Perceptions

Allogeneic stem cell transplantation

ABSTRACT

Purpose: Immunosuppressive therapy following pediatric hematopoietic stem cell transplantation is essential for the patient's prognosis, as the antibioprophyllaxis and the isolation measures. But medication adherence is suboptimal for children and adolescents, from 52 to 73% in literature. The aim of this study is to provide an understanding of medication adherence after pediatric allogeneic stem cell transplantation (SCT), by identifying facilitators and barriers.

Method: Semi-structured interviews were conducted by a pharmacist with caregivers and healthcare providers in a pediatric centre. Four topics were discussed: transplantation, post-transplantation therapies, caregivers' experience and the healthcare system. Interviews were audiotaped, transcribed and analysed by inductive approach.

Findings: Semi-structured interviews with 15 caregivers and 21 healthcare providers identified factors of medication adherence and hygiene measures. The long-term nature of therapy and difficult transitions of care were identified as major barriers. Recognizing the benefits of medication and parental involvement are facilitators. Furthermore, caregivers expressed the need to take into consideration the family entity. They would like also to receive earlier information from healthcare providers before hospital discharge. Those needs were not always identified by healthcare providers.

Conclusion: This analysis revealed barriers and facilitators to the medication adherence and to the care. It demonstrated similarities and differences between caregivers and healthcare providers' perceptions and has thereby initiated an improvement process of the healthcare system. As part of this process, medical and paramedical healthcare providers at this French pediatric centre are currently working on a support program for post-alloSCT hospital-home transition.

1. Introduction

Pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (alloSCT) is followed by immunosuppressive therapy accompanied by prophylactic antibiotic therapy and hygiene recommendations. This post-alloSCT therapy is essential for the patient's prognosis (Locatelli et al., 2000). However, post-alloSCT pediatric medication adherence is suboptimal, ranging from 52 to 73% (McGrady et al., 2014, Phipps and DeCuir-Whalley, 1990).

The 5 determinants of medication adherence are: factors related to the patient, the disease, the therapy, the system of care, and socio-economic factors (World Health Organisation, 2003). All those factors help to understand health-related behaviours as medication adherence (Brown et al., 2016, Unni and Farris, 2011).

With the aim of understanding medication adherence and recommending adapted actions, individuals' perceptions have to be taken into consideration. In fact, individuals' perceptions are the basis of their reasoning and emotions and therefore influence the construction,

* Corresponding author. Pharmacy, Hôpital Edouard Herriot, 5 place d'Arsonval, 69003 Lyon, France.

E-mail address: delphine.hoegy@chu-lyon.fr (D. Hoegy).

¹ Poison Control Centre, Lyon Public Hospices, Lyon, France.

<https://doi.org/10.1016/j.ejon.2018.11.006>

Received 26 April 2018; Received in revised form 13 November 2018; Accepted 21 November 2018

1462-3889/© 2018 Elsevier Ltd. All rights reserved.

adoption as well as changes in their health-related behaviours (Leventhal et al., 1995; Nascimento-Schulze et al., 1995). This psychosocial concept can explain health-related lifestyles and behaviours such as medication adherence (Bergman, 1998).

The qualitative approach is interesting to explore the perceptions of the population studied without any *a priori*. It also allowed identifying factors of medication adherence, barriers and facilitators.

In pediatrics, the role of the caregiver, who is usually the parent or legal guardian, is central to the patient's care and their adherence to medication. This is why it is essential to explore parents' perceptions, especially for young patients (Baudrant et al., 2007). It also seems worthwhile to explore healthcare providers' (HPs) perceptions because this is an important step in improving the system of care. It provides knowledge of the similarities and differences in perception between HPs and caregivers (Fiks et al., 2011, Street and Haidet, 2011).

To our knowledge, caregivers and HPs' perceptions of the disease and its therapy during the pediatric post-alloSCT period have never been explored. The aim of the study was to provide an understanding of medication adherence after pediatric allogeneic stem cell transplantation (SCT), by identifying facilitators and barriers.

2. Methods

The research took place in a hospital specialised in pediatric oncology. Semi-structured interviews were conducted by a pharmacist (DH), dedicated to this research and with prior training in methodology.

2.1. Participants

The inclusion criteria for caregivers were: being a caregiver (parent or legal guardian), > 18 years old, of a patient in the post-alloSCT period who was receiving immunosuppressive treatment. The exclusion criteria were: having a level of understanding of French incompatible with a semi-structured interview, being a caregiver of a young adult (> 18 years old) and/or having an early post-therapy complication when asked to participate in the interview (primary graft failure as incomplete chimerism, or early relapse of the malignant disease).

The inclusion criteria for HPs were: being a medical or paramedical HP in the study centre and being involved in the direct care of alloSCT patients.

2.2. Study design

Prior to inclusion, two guides were drawn up by two pharmacists (DH & AJD) for the interviews with caregivers (Fig. 1) and HPs (Fig. 2). They were based on determinants of medication adherence (World Health Organisation, 2003). They were validated by a multidisciplinary team (pharmacists, haematologists, oncologists, psychiatrists and nurses) and by a test interview. The four themes that were discussed were: alloSCT, post-transplantation therapies, caregivers' experience and the healthcare system.

The caregivers were asked to participate in the interview after approval by the physician in charge of care: before coming to the hospital, by telephone if the patient was monitored by monthly follow-up visits (FV) or at a day hospital visit (DHV). The interviews were conducted during a DHV or FV.

The HPs were invited to participate in the interview during their working hours. The interviews were conducted at the hospital.

For both groups, participants were included until no new data were collected (data code saturation) in the investigator's (DH) opinion (Hennink et al., 2017).

All the interviews were realised in private and were audiotaped.

2.3. Data analysis

The audiotapes were manually transcribed without rephrasing and in the same format while the interviews were being conducted. The study material was then analysed manually by inductive approach according to Thomas (2006). Three steps were realised by each analyst. First the raw text was read; second the analysts created categories by identify specific text segments. Then the analyst reduced and organized the categories. Both analysts (DH & AJD) then pooled their analyses by resolving differences in opinion by consensus; there were no inter-coding calcul.

2.4. Ethical considerations

Before starting, this study was presented and approved by the Lyon Hospices Civils ethics committee in March 2015. It was also registered at the French Data Protection Authority in February 2015.

3. Results

3.1. Participants

Caregivers: Fifteen interviews with caregivers were conducted from April to September 2015. Their sociodemographic characteristics were presented in Table 1. The majority of participants were mothers (12) approximately 36 years old (22–43). The patients were five years of age (0.5–17.0) with two siblings (1–4). The patients had different types of graft: 8 file, 5 related, and 2 cords. Six patients were present during the interview: they were four and an half years old (1.5–7). The number of medications prescribed on discharge from hospital was on average 8 (4–13). The average period between alloSCT and the interview was 99 days (57–177), and between hospital discharge and the interview was 54 days (8–151). The average interview length was 15 min (7–39).

Healthcare Providers: Twenty-one interviews with HPs were conducted from September to December 2015. HPs were 11 nurses, three child minders, two residents and five doctors. Their sociodemographic characteristics were presented in Table 2. Ten worked in the transplant department, five in the day hospital, and six divided their activities between the two services. The average experience of the HPs (excluding residents) in the centre was more than six years (1.5–> 10 years). The average interview length was 11 min (6–21).

3.2. Caregivers and healthcare providers' perceptions

3.2.1. Allogeneic stem cell transplantation

Parents had an ambivalent opinion of transplantation: relief and re-birth. *Transplantation is the way out from everything. It means finally putting the disease aside, giving everyone a chance* (Caregiver 1). Parents hoped for recovery. *What you see is recovery* (Caregiver 13). However, transplantation was very stressful and demanding for them, especially the conditioning, complications and the isolation due to extended hospitalization.

In the HPs' opinion, parents were ambivalent about transplantation: it is a re-birth. *It is the treatment that will heal their child for good, the miracle treatment!* (Nurses 2). But it was also very distressing and demanding, from pre-transplantation to post-transplantation, including the isolation due to the long hospitalization. For the HPs, before any explanation parents saw transplantation in a different light from the reality. *Many of them think it is an operation.* (Doctor 3).

3.2.2. Post-transplantation therapies

Parents expressed the benefits of post-transplantation medications. However, they expressed being "sick and tired", especially due to the long treatment period, the bad taste of cyclosporine syrup, the large quantity of medications, the strict administration times and the difficulty manipulating medications. *It was really complicated ... you have to*

KEY THEMES	QUESTIONS
AlloSCT	- In your opinion, what is allogeneic stem cell transplantation? - How did you cope with this transplantation?
Current post-transplantation treatment	- Since returning home, which treatment has your child been taking? - What do you think of this treatment? - How does taking the treatment go on a daily basis?
Facilitators of treatment adherence	- What encourages you to give your child these treatments?
Barriers to treatment adherence	- What prevents you from giving your child these treatments?
Healthcare system	- Do you think the organisation related to your child's transplantation is appropriate? - How have things been going with the healthcare teams since discharge? With doctors and nurses?
Summary	- Is there anything else you would like to tell me? - Rephrasing what was said

Fig. 1. Guide for conducting interviews with caregivers.

KEY THEMES	QUESTIONS
AlloSCT	- In your opinion, what do parents think allogeneic stem cell transplantation means?
Caregivers' experience	- How do they cope with this transplantation?
Current post-transplantation treatment	- In your opinion what do parents think of post-transplantation treatments? - How has treatment been going on a daily basis at home?
Facilitators of treatment adherence	- In your opinion, what encourages parents to give their child these treatments?
Barriers to treatment adherence	- On the contrary, what difficulties do they encounter? - What might prevent them from giving their child these treatments?
Healthcare system	- What do you think the parents feel about the care and communication with the teams (medical and nursing)? And regarding the information received?
Improving care	- What do you think can be improved to increase treatment adherence, to facilitate adherence?
Summary	- Is there anything else you would like to tell me? - Rephrasing (brief summary of the interview)

Fig. 2. Guide for conducting interviews with healthcare providers.

Table 1
Sociodemographic characteristics of caregivers.

n	Patient's gender	SCT indication	Length of time since SCT/Hospital discharge (d)	Number of medication at home	Interviewed caregiver	Interview duration (min)
1	M	m	78/48	12	mother	13
2	F	nm	180/133	10	mother	39
3	M	nm	96/66	10	mother	18
4	F	m	57/8	11	mother	27
5	M	m	69/17	10	mother	13
6	F	m	75/38	8	mother	8
7	F	m	177/151	7	mother	10
8	F	nm	105/50	6	father	11
9	M	nm	144/112	6	mother	10
10	F	m	138/30	10	mother	7
11	F	nm	57/47	8	Mother& father	12
12	M	m	80/20	13	mother	13
13	F	m	66/9	5	mother	25
14	F	nm	78/28	7	father	8
15	F	nm	82/47	4	mother	8

Abbreviations: m: malignant, non-m: non-malignant, SCT: stem cell transplantation, DHV: daily hospital visit, CV: consultation visit.

Table 2
Sociodemographic characteristics of paramedical and medical healthcare providers.

Profession	n	Age (years old)	Interview duration (min)
child minder	3	44.3 (25–54)	12.5 (11–14)
doctor	5	40.6 (31–56)	9 (6–11)
nurse	11	37.5 (25–49)	12.7 (6.5–21)
resident	2	24; 27	8; 9

dilute, then do the rule of 3." (Caregiver 5) On the contrary, according to the parents, parent-child joint management, the habit of taking medications and comparing past experiences facilitated taking medications. *After all they've been through, as I tell them (her transplanted girls), it's (therapies after transplantation) nothing at all in comparison.* (Caregiver 7) The nasogastric tube and "threatening" strategies were also facilitating. In addition, parents mentioned the duration of treatments and hygiene recommendations as determinants of family isolation.

However, like the hygiene recommendations, medications were demanding, restrictive and even distressing for parents. Parents were "sick and tired" and could not wait to return to a "normal" life. *Being able to say to yourself: At least we're home, which is good, even though we have those treatments to take, at least we're home.* (Caregiver 10). As the caregivers, the nasogastric tube, "threatening" or encouragement strategies, organisation and the habit of medications were reported as facilitating adherence from HPs. *It's like preparing breakfast in the morning, they prepare their syringe.*" (Nurse 7) Unlike the caregivers, the HPs considered the duration of treatment as a facilitator: according to them, it is short, unlike the duration of post-SOT treatment. For the HPs, caregivers were aware of the benefits of medications. In addition, HPs mentioned the child's age as a determinant of adherence, and the adolescent period as a critical period.

3.2.3. The caregivers' experience: the family, siblings and the family circle

For the parents, their child's disease and allograft were disrupting for the family and siblings. Organisational and psychological adaptation and support from the close family circle was necessary, especially on discharge from the hospital: family ties became stronger. However, there was ambivalence about parents sharing their experience. *What reassured us is that when we arrived we were able to talk to other parents (...) It's already difficult to deal with your own child's situation, but having to listen to other people's story as well ...* (Caregiver 8).

In the HPs opinion, parents "do well" when their children "do well". Parental involvement was an investment for medication adherence, especially on discharge from the hospital when, according to the HPs, parents felt isolated again. Post-alloSCT, parents became "parents-

carers". *In a way it's as if they become little nurses.* (Nurse 7) In addition, parent-child conflicts and the attitude of parents towards HPs influenced medication adherence. *If the parents tell you: Oh, you hassle us about medications, how can a child take his medications?"* (Nurse 10).

3.2.4. The healthcare system

The parents talked about their satisfaction and being grateful: the support and presence of the team were appreciated. *We felt good, like a little family.* (Caregiver 2) In addition, the information provided reassurance and helped to prepare, but it was also difficult to hear. The time when information was provided was called into question. *Some things concerning the possible after-effects should be explained a bit earlier, such as sterility.* (Caregiver 5) And for parents, there was a lack of coordination of intra and inter-hospital communication of information.

According to the HPs, the supervision and presence of the teams as well as the information they provided reassure parents, helped them to understand the care and guided them with regards to taking medications. A strong bond between HPs and parents was created which, according to HPs, made the hospital-home transition distressing and difficult. *In a way, because we know them so well, parents have a hard time leaving the nest, the transplantation department nest!* (Nurse 11) In addition, HPs talked about the difficulty for parents to make the transition from the regular hospital to the transplantation hospital. For them, better intra- and inter-hospital coordination was needed. In general, the transmission of information should be systematized and at the same time adapted to the individual needs of each family. *It is very different from one family to another: some understand very easily and it is more difficult for others!"* (Nurse 10).

3.3. Barriers and facilitators of medication adherence

The analysis of semi-structured interviews permitted the identification of facilitators and barriers of post-alloSCT medication adherence according to caregivers and healthcare providers.

In terms of the facilitators of medication adherence, for caregivers and HPs these included: the acknowledgement of post-alloSCT medications as necessary, the importance of including medications in a daily family routine, the support of parents on the subject of taking medications, as well as the information provided by HPs (Table 3).

On the contrary, the barriers to medication adherence according to caregivers and HPs were: the difficulties manipulating medications, difficult transitions between hospitals and on discharge from the transplantation department, as well as the lack of coordination between HPs concerning the information provided (Table 4).

Table 3
Facilitators of post-alloSCT medication adherence according to caregivers and/or healthcare providers.

FACILITATORS of medication adherence		
CAREGIVERS	COMMON to caregivers and healthcare providers	HEALTHCARE PROVIDERS
<ul style="list-style-type: none"> - Child-parent joint management - Sharing experiences with other parents - Support from the family and family circle 	<ul style="list-style-type: none"> - Acknowledgement that the medications are necessary - Integration into daily life (habit/routine) - Nasogastric tube that enables medication administration - Experiences (failure of previous therapies) - Organisation (preparation for the day, telephone reminders) - Communication with the child (explanations) - Support and assistance by parents and HPs - Practical informations (manipulating medications) 	<ul style="list-style-type: none"> - Comparison with other more care (solid organ transplantations) - Caregivers' understanding the care - Proactive role of the parent

4. Discussion

To our knowledge, this study is the first one that concerns perceptions after pediatric alloSCT, notably in terms of the therapy. It is also original in that it focuses both on caregivers and HPs' opinions. By virtue of the diversity of parents met (age of the patient, reason for the transplant, origin of the graft, family social context), it provides a good target population representativeness.

4.1. Allogeneic stem cell transplantation

Parents and HPs' expressed that alloSCT has opposing facets, as is the case for post-autoSCT parents according to Oppenheim et al. (2002). In fact, it generated fear (of the conditioning and complications) as well as the hope of recovery. Pradère J. et al. (2008) explained parents' stress and fear after an alloSCT for sickle cell disease: recovery was not yet established because the psychological healing process was longer than the biomedical process; therefore, the disease could intervene at any time. One might wondered whether this fear was heightened in our study in which parents were interviewed shortly after transplantation. However, Vrijmoet et al. (2010) still identified this emotion several years after SCT allograft.

4.2. Post-transplantation therapies

Two major facilitators of medication adherence identified by the caregivers and HPs in our study were reported before in pediatric haematology and post-solid organ transplantation (SOT): including medication taking in the daily family routine (Santer et al., 2014) and the acknowledgement that treatments are necessary (Landier et al., 2011).

In terms of the barriers to adherence, for parents and HPs, being “sick and tired” of the medications was related to the duration of treatment, considered long on return home. According to the HPs, this

was related to the parents impatience to return to a “normal life”, an impatience also noted in the literature for adolescents on maintenance therapy for acute leukaemia (AL) (Malbasa et al., 2007). In fact, Malbasa et al. (2007) referred to the AL maintenance therapy phase as an unsuitable phase for medication adherence as it was an ambiguous period between disease and recovery. This AL maintenance therapy phase could be compared with the post-alloSCT period: the child is doing well, is no longer hospitalized in the isolated transplantation department but must nevertheless, take medications in a strict manner (administration times), and follow hygiene recommendations.

In addition to being “sick and tired” of post-alloSCT medications, the difficulty of isolation was widely expressed by parents and HPs concerning both hospitalization and the post-alloSCT period. The isolation of hospitalization was described in the literature from parents' standpoint during auto-SCT (Oppenheim et al., 2002) and from that of children and adolescents during allo-SCT (Manookian et al., 2014). Isolation during the post-alloSCT period was described for the first time in our study. This physical and psychological isolation could be explained, notably by the desire for a “normal life” that parents of children with chronic diseases also feel (Santer et al., 2014).

The literature concerning adolescents identified one barrier as parent-adolescent joint management wherein the responsibilities of both parties are ambiguous making it impossible to clearly identify who is responsible for treatment administration (Tebbi et al., 1986; Heyduck et al., 2015). However, in our study, which only concerned few adolescents, parents described parent-child joint management as a facilitator. The HPs did not mention this but rather the differences according to age and the critical adolescent period.

4.3. The family, siblings and the family circle

The strengthening of family ties was predominant in our study. Pradère et al. (2008) described intra-family donation as a determinant for the “reinforcement of blood ties”, and Wu et al. (2005) as a factor

Table 4
Barriers to post-alloSCT medication adherence according to caregivers and/or healthcare providers.

BARRIERS to medication adherence		
CAREGIVERS	COMMON to caregivers and healthcare providers	HEALTHCARE PROVIDERS
<ul style="list-style-type: none"> - Multiplicity of medical interlocutors - Hospital-home geographic distance - Lack of information (role of medications) - Late information (later than desired) - Information that is not very precise 	<ul style="list-style-type: none"> - Number of medications and the daily doses - Treatment duration - Unpleasant taste (cyclosporin syrup) - Nausea/vomiting - Strict administration times - Difficulty manipulating medications - Not well planned transitions (between hospitals and hospital-home) - Communication that is not well coordinated (intra and inter-hospital) 	<ul style="list-style-type: none"> - Desire for a “normal life” - Adolescence - Family context (monoparental) - Parent-caregiver role not desired by the parent - Parent-healthcare provider disagreement - Conflicts between parents and children - A difficult “parent-carer” role - No systematic information - No sufficiently individualized information - Lots of information in a short space of time - Difficulty to plan ahead (theory different from reality)

that upset siblings and reshuffled family relations. However, in our study, of the 5 children who received a graft from an intra-family donor, the source of the graft was not emphasized by the parents as a determinant for reinforcing ties.

In the study by Manookian et al. (2014) the support of family and siblings was expressed by the patients, and similarly, it was widely mentioned by the parents in our study. In the same vein, parental involvement, notably in medication administration, was widely described by HPs as a facilitator of adherence. The post-SOT literature (Lochridge et al., 2013; Masuda et al., 2010; Berquist et al., 2008), in hematology (Malbasa et al., 2007), and cancerology (Kondryn et al., 2011) also mentioned this.

Similarly, parents widely expressed the disturbance in the family and among the siblings caused by alloSCT during hospitalization and during the post-transplantation period. The pediatric post-alloSCT literature also identified this disturbance (Wu et al., 2005, Wilkins and Woodgate, 2007). For Wilkins and Woodgate (2007), siblings even talked about “a disrupted family life”.

According to parents, faced with this disruption, psychological and organisational adaptation occurs in great part, thanked to the family circle. Wu et al. (2005) also mentioned required family resources; whether this meant socio-economic support or sharing with other caregivers. The HPs in our study did not express this. From the unique standpoint of the parents, family, sibling and family circle support was a true facilitator of medication adherence, and even for post-alloSCT care.

Oppenheim et al. (2002) discussed the difficult role of the parent in relation to the sick child, siblings, spouses and also HPs. The parents in our study did not express this directly. However, they mentioned many difficulties related to the transplantation and the post-transplantation period and the manipulation of medications. Similarly, the HPs in our study mentioned the difficult “parent-carer” role of caregivers during the post-alloSCT period. Therefore, they recommended notably, intensifying and preparing the training for medication manipulation for hospital discharge.

4.4. The healthcare system

Like the family circle, HPs were a resource for parents. In fact, the caregivers in our study went as far as speaking of “family” when they talked about their relationship with HPs. Wu et al. also mentioned HPs in “family resources” (Wu et al., 2005). The literature in pediatric haematology/oncology described the strong emotional ties between HPs, the patients and the parents and the resource that the support of HPs represented (Corsano et al., 2013).

Similarly, parents having a positive attitude towards HPs were described as a true facilitator of adherence to care, and this was mentioned in the literature in terms of a parent-HP partnership (Ford et al., 2011).

In addition, the information provided by HPs was reassuring and enabled psychological preparation, as is the case for Manookian et al. (2014). Forinder (2004) demonstrated that the information provided and the questions that parents asked help them to “feel less terrified”. According to the parents and HPs in our study, the information provided was more than an essential facilitator of adherence to care; it was also an adaptation strategy (Forinder, 2004). However, the methods of communicating this information could be improved according to parents and HPs who mentioned a lack of coordination in the information provided.

HPs mentioned “the nest effect” of the transplantation unit as a reason why caregivers feel that the transition of care was difficult on hospital discharge. Similarly, Forinder (2004) mentioned the dependence of parents on the “healthcare system” on return home post-SCT. To contribute to the autonomy of families, the HPs in our study recommended notably anticipating the information provided before hospital discharge.

4.5. Barriers and facilitators of medication adherence

Barriers and facilitators of medication adherence identified concerned “post-transplantation therapies” as discussed in the specific paragraph, “the family, siblings and the family circle”, and “the healthcare system”. Many facilitators and barriers were similar between caregivers and HPs and some others were enunciated only by caregivers and HPs. Important barriers were about:

- Nature of the information given: not precise and not sufficient for caregivers, not systematic and not enough individualized for HPs
- Temporality of the information given: too late for caregivers, too much in short time-lapse for HPs

So to enhance adherence, the nature and temporality of information given need to be optimized. Also improving coordination between HPs (expressed by HPs and parents) and considering the whole family entity (expressed only by parents) are essential. Regarding medication adherence for other patients than pediatric post-alloSCT, Osterberg et al. (2005) reported the necessity of good interactions between patient, provider (including HPs and caregiver), and the healthcare system to give possibility and ability to the patient to follow the treatment.

4.6. Limitations

As in all qualitative studies, this study contains a subjectivity bias in the data collected. Due to his function as a healthcare provider, the interviewer may have biased the position of the participant who might have wanted to “please” by responding in a way that puts the hospital in a good light. Nevertheless, the person who conducted the interview was not known by the participants up to that point as he is not involved in the direct care of patients.

Another limitation is not having added an analysis by software in addition to the manual method. The available software programs were not used because they were complex, not adapted to our analyses and/or they were only manual analysis aids (Tong et al., 2007).

The patient's perceptions were not collected, and this is a limitation of this study. However the median age of patients receiving allo-SCT in this centre was around 7 years old. If they were interviewed, the methodology would be completely different (Guérin and Thibaut, 2008). Six patients were present during their caregiver's interview; it could influence the caregiver's expression. However, it was not possible to do it in another way.

Finally, the caregivers who were interviewed were those whose children were “doing well” at the time of the interview (cf. inclusion/exclusion criteria). The question of whether the satisfaction and acknowledgement of caregivers are related to this could be asked, because it is known that the psycho-emotional status of parents is related to the health status of their child (Wu et al., 2005).

5. Conclusion

This original study has identified barriers and facilitators of adherence to care. It has also demonstrated similarities and differences in perceptions between caregivers and HPs and has thereby initiated a process of improvement of the healthcare system. Considering and acknowledging family, sibling and family circle support is essential to post-alloSCT care as is coordination between HPs. Those complementary improvements will enhance adherence to care.

As part of the process of improving practices that prompted this study, medical and paramedical HPs at this French pediatric centre are currently working on a support program for post-alloSCT hospital-home transition. This transition program considers facilitators and barriers identified by the present study. For instance, caregiver's education about medication manipulation is now systematically anticipated, and only key information is provided in a short time-lapse. So the nature

and temporality of information provided post-hospital discharge is being optimized. Working together on this program, HPs are so exercising their coordination. Considering and acknowledging the whole family entity (and not only the parents) will be a crucial point to be integrated to the transition program.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgements

We would like to acknowledge the caregivers, patients and health-care providers who agreed to participate in this study.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2018.11.006>.

References

- Baudrant, M., Allenet, B., Le Tallec, C., Grangeat, M., Calop, J., 2007. Educating diabetic children: integrating representations by children aged 7 to 11 and their parents. *Pharm. World Sci.* 29, 699–703.
- Bergman, M.M., 1998. Social representations as the mother of all behavioral pre-dispositions? The relations between social representations, attitudes and values. *Pap. Soc. Representations* 7, 77–83.
- Berquist, R.K., Berquist, W.E., Esquivel, C.O., Cox, K.L., Wayman, K.I., Litt, I.F., 2008. Non-adherence to post-transplant care: prevalence, risk factors and outcomes in adolescent liver transplant recipients. *Pediatr. Transplant.* 12, 194–200.
- Brown, S.A., García, A.A., Brown, A., Becker, B.J., Conn, V.S., Ramírez, G., Winter, M.A., Sumlin, L.L., García, T.J., Cuevas, H.E., 2016. Biobehavioral determinants of glycemic control in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Patient. Educ. Couns.* 99, 1558–1567.
- Corsano, P., Majorano, M., Vignola, V., Cardinale, E., Izzi, G., Nuzzo, M.J., 2013. Hospitalized children's representations of their relationship with nurses and doctors. *J. Child Health Care* 17, 294–304.
- Fiks, A.G., Gafen, A., Hughes, C.C., Hunter, K.F., Barg, F.K., 2011. Using freelist to understand shared decision making in ADHD: parents' and pediatricians' perspectives. *Patient. Educ. Couns.* 84, 236–244.
- Ford, C.A., Davenport, A.F., Meier, A., McRee, A.L., 2011. Partnerships between parents and health care professionals to improve adolescent health. *J. Adolesc. Health* 49, 53–57.
- Forinder, U., 2004. Bone marrow transplantation from a parental perspective. *J. Child Health Care* 8, 134–148.
- Guérin, H., Thibaut, J.P., 2008. [Le développement des représentations sur les aliments chez l'enfant de 4 à 12 ans] French. *Enfance* 60, 251–260.
- Hennink, M.M., Kaiser, B.N., Marconi, V.C., 2017. Code saturation versus meaning saturation: how many interviews are enough? *Qual. Health Res.* 27, 591–608.
- Heyduck, K., Bengel, J., Farin-Glattacker, E., Glattacker, M., 2015. Adolescent and parental perceptions about asthma and asthma management: a dyadic qualitative analysis. *Child Care Health Dev.* 41, 1227–1237.
- Kondryn, H.J., Edmondson, C.L., Hill, J., Eden, T.O., 2011. Treatment non-adherence in teenage and young adult patients with cancer. *Lancet Oncol.* 12, 100–108.
- Landier, W., Hughes, C.B., Calvillo, E.R., Anderson, N.L., Briseño-Toomey, D., Dominguez, L., Martinez, A.M., Hanby, C., Bhatia, S., 2011. A grounded theory of the process of adherence to oral chemotherapy in Hispanic and caucasian children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia. *J. Pediatr. Oncol. Nurs.* 28, 203–223.
- Leventhal, H., Diefenbach, M., Leventhal, E.A., 1995. Illness cognition: using common sense to understand treatment adherence and affect cognition interactions. *Cognit. Ther. Res.* 16, 14–163.
- Locatelli, F., Zecca, M., Rondelli, R., Bonetti, F., Dini, G., Prete, A., Messina, C., Uderzo, C., Ripaldi, M., Porta, F., Giorgiani, G., Giraldo, E., Pession, A., 2000. Graft versus host disease prophylaxis with low-dose cyclosporine-A reduces the risk of relapse in children with acute leukemia given HLA-identical sibling bone marrow transplantation: results of a randomized trial. *Blood* 95, 1572–1579.
- Lochridge, J., Wolff, J., Oliva, M., O'Sullivan-Oliveira, J., 2013. Perceptions of solid organ transplant recipients regarding self-care management and transitioning. *Pediatr. Nurs.* 39, 81–89.
- Malbasa, T., Kodish, E., Santacroce, S.J., 2007. Adolescent adherence to oral therapy for leukemia: a focus group study. *J. Pediatr. Oncol. Nurs.* 24, 139–151.
- Manookian, A., Nasrabadi, A.N., Asadi, M., 2014. Children's lived experiences of hematopoietic stem cell transplantation. *Nurs. Health Sci.* 16, 314–320.
- Masuda, Y., Mita, A., Ohno, Y., Urata, K., Nakazawa, Y., Ikegami, T., Masaru, T., Miyagawa, S., 2010. Noncompliance with medications in pediatric patients after living-donor liver transplantation. *Transplant. Proc.* 42, 4191–4192.
- McGrady, M.E., Williams, S.N., Davies, S.M., Pai, A.L., 2014. Adherence to outpatient oral medication regimens in adolescent hematopoietic stem cell transplant recipients. *Eur. J. Oncol. Nurs.* 18, 140–144.
- Nascimento-Schulze, C.M., Fontes Garcia, Y., Costa Arruda, D., 1995. Health paradigms, social representations of health and illness and their central nucleus. *Pap. Soc. Representations* 4, 187–198.
- Oppenheim, D., Valteau-Couanet, D., Vasselon, S., Hartmann, O., 2002. How do parents perceive high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for their children. *Bone Marrow Transplant.* 30, 35–39.
- Osterberg, L., Blaschke, T., 2005. Adherence to medication. *N. Engl. J. Med.* 353, 487–497.
- Phipps, S., DeCuir-Whalley, S., 1990. Adherence issues in pediatric bone marrow transplantation. *J. Pediatr. Psychol.* 15, 459–475.
- Pradère, J., Drain, E., Taïeb, O., Dutray, B., Abbal, T., Champion, M., Moro, M., 2008. [Le travail de guérison d'une maladie chronique de l'enfant : enjeux, processus et vulnérabilités] French. *La psychiatrie de l'enfant* 1, 73–124.
- Santer, M., Ring, N., Yardley, L., Geraghty, A.W., Wyke, S., 2014. Treatment non-adherence in pediatric long-term medical conditions: systematic review and synthesis of qualitative studies of caregivers' views. *BMC Pediatr.* 14, 63.
- Street Jr., R.L., Haidet, P., 2011. How well do doctors know their patients? Factors affecting physician understanding of patients' health beliefs. *J. Gen. Intern. Med.* 26, 21–27.
- Tebbi, C.K., Cummings, K.M., Zevon, M.A., Smith, L., Richards, M., Mallon, J., 1986. Compliance of pediatric and adolescent cancer patients. *Cancer* 58, 1179–1184.
- Thomas, D.R., 2006. A general inductive approach for analyzing qualitative evaluation data. *Am. J. Evaluat.* 27, 237–246.
- Tong, A., Sainsbury, P., Craig, J., 2007. Consolidated criteria for reporting qualitative research (COREQ): a 32-item checklist for interviews and focus groups. *Int. J. Qual. Health Care* 19, 349–357.
- Unni, E., Farris, K.B., 2011. Determinants of different types of medication non-adherence in cholesterol lowering and asthma maintenance medications: a theoretical approach. *Patient Educ. Couns.* 83, 382–390.
- Vrijmoet-Wiersma, C.M., Egeler, R.M., Koopman, H.M., Bresters, D., Norberg, A.L., Grootenhuis, M.A., 2010. Parental stress and perceived vulnerability at 5 and 10 years after pediatric SCT. *Bone Marrow Transplant.* 45, 1102–1108.
- Wilkins, K.L., Woodgate, R.L., 2007. An interruption in family life: siblings' lived experience as they transition through the pediatric bone marrow transplant trajectory. *Oncol. Nurs. Forum.* <https://doi.org/10.1188/07.ONF.E28-E35>.
- World Health Organisation, 2003. Adherence to Long-term Therapies: Evidence for Action. WHO, Geneva. http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/.
- Wu, J., Mu, P.F., Tsay, S.L., Chiou, T.J., 2005. Parental experience of family stress during hematopoietic stem cell transplantation of pediatric patients in germ-free isolation in Taiwan. *Cancer Nurs.* 28, 363–371.

APPENDIX: COREQ Check-list

Items and questions	Responses
Research team and reflexivity	
Which author/s conducted the interview or focus group?	D. Hoegy
What were the researcher's credentials?	PharmD, MsC
What was their occupation at the time of the study?	Research
Was the researcher male or female?	F
What experience or training did the researcher have?	Trained in theory and practice
Was a relationship established prior to study commencement?	No
What did the participants know about the researcher?	Reasons for doing the research (consent form)
What were the characteristics reported for the interviewer/facilitator?	Credentials and outside of care
Study design	
What methodological orientation was stated to underpin the study?	Inductive approach
How were participants selected?	Prospective: transplantation schedule
How were participants approached?	Face-to-face or telephone
How many participants were in the study?	15 caregivers and 21 healthcare providers
How many people refused to participate or dropped out? Reasons?	1 ("nothing to say")
Where was the data collected?	Clinic (2 different places)
Was anyone else present besides the participants and researchers?	Yes, for 6 caregivers the patient was present.
What are the important characteristics of the sample?	Type of BMT and age
Were questions, prompts, guides provided by the authors? Was it pilot tested?	Multidisciplinary validation and test were done
Were repeat interviews conducted? If yes, how many?	No
Was the research data collected by audiotape or videotape?	Videotape
Were field notes made during and/or after the interview or focus group?	No
What was the duration of the interviews or focus group?	On an average, 15 minutes
Was data saturation discussed?	Yes
Were transcripts returned to participants for comments and/or correction?	No
Analysis and findings	
How many data coders coded the data?	2
Did authors provide a description of the coding tree?	Yes
Were themes identified in advance or derived from the data?	In advance for 3 of the 4 categories and derived from the data for the sub-categories
If applicable, which software was used to manage the data?	No
Did participants provide feedback on the findings?	Yes
Were participants quoted to illustrate the themes / findings? Was each quotation identified?	Yes/No
Were the data presented consistent with the findings?	Yes
Were major themes clearly presented in the findings?	Yes
Is there a description of diverse cases or discussion of minor themes?	Yes

1.2 Réflexions post-publication : Vers l'étude suivante

Cette étude montre que l'adhésion médicamenteuse (AdMed) et non-médicamenteuse semblent influencées par des facteurs similaires, où l'entité familiale a toute sa place (228). En plus de la sortie d'hospitalisation, l'adolescence et les maladies non-malignes sont exprimées par les professionnels de santé comme des facteurs majeurs de non-adhésion lors d'une allo-greffe de CSH (228). Au moment de l'adolescence, a lieu la transition de soins pédiatrie-adulte qui semble être un facteur majeur de non-adhésion et notamment dans le cadre de maladie chronique : les patients sont très souvent perdus de vue et ne prennent pas leurs médicaments (25 ;96 ;229 ;230). Leur morbidité augmente (231).

Les maladies non-malignes ayant recours à l'allogreffe de CSH sont pour la plupart la drépanocytose et la β thalassémie. Pour ces deux maladies, les indications d'allogreffe de CSH sont en évolution : les patients greffés en France sont ceux ayant un diagnostic de β thalassémie majeure ou une forme symptomatique grave de drépanocytose et un donneur HLA-identique intra-familial (géno-identique). La greffe n'est donc proposée qu'à un faible nombre de patient. Ainsi ces hémoglobinopathies restent donc des maladies chroniques pour la plupart des patients atteints, qui vivent donc la transition de soins pédiatrie-adulte (96). L'épidémiologie mondiale de ces deux hémoglobinopathies montre que la drépanocytose est majoritaire avec 83% de 330 000 naissances en 2008 (17% de β thalassémie) (232). De plus, la drépanocytose a des caractéristiques propres qui peuvent être des facteurs de non-adhésion thérapeutique. Il s'agit de la vulnérabilité sociale due au stigma de la maladie (176 ;177 ;227), des cultures multiples, et du caractère héréditaire de la drépanocytose. Aussi, l'enjeu de l'AdMed est important dans le cadre de la drépanocytose avec de nombreux traitements symptomatiques, de préventions primaires et secondaires des complications, comme vu au *chapitre 1 ; 1.2 « Exemple de maladie chronique d'hématologie, la drépanocytose »*. Pour toutes ces raisons, nous nous intéresserons donc à la drépanocytose hors du contexte de l'allogreffe de CSH.

Afin de comprendre l'AdTher là où elle semble plus problématique que post-allogreffe de CSH, une seconde étude a été menée. Elle s'intéresse à la drépanocytose au moment de l'adolescence et de la transition pédiatrie-adulte, en prenant en compte l'entité familiale, c'est-à-dire les aidants naturels (parents ou tuteurs légaux) et également la fratrie.

2. Etude n°2 : drépanocytose

L'étude n°2 de cette thèse a pour objectif d'explorer les perceptions ou représentations et les vécus des patients adolescents et adultes, des frères et soeurs de patients, des parents d'enfants et d'adolescents, ainsi que des professionnels de santé côté adulte et pédiatrie

concernant l'AdTher. Elle utilise la même méthodologie que l'étude n°1, et permet d'identifier les freins et leviers à l'AdTher.

L'adhésion thérapeutique a été traduite en anglais par « medical care adherence » pour refléter au mieux l'adhésion thérapeutique dans son ensemble, c'est à dire l'adhésion médicamenteuse et non-médicamenteuse comme les thérapeutiques non-médicamenteuses, les recommandations d'hygiène et diététiques, les rendez-vous médicaux et d'imagerie, etc.

Le choix a été fait de segmenter les résultats de cette étude n°2. L'article JAN 2020-1 (233) présente la catégorie « maladie » des résultats patients et parents, et l'article JAN 2020-2 (234) présente les résultats patients (adolescents et jeunes adultes) et professionnels de santé d'une partie de la catégorie « prise en charge », la transition pédiatrie-adulte.

2.1 Article JAN 2020-1



Sickle cell disease perceptions of caregivers, adolescent, and adult patients: Barriers and facilitators to medical care adherence

Delphine Hoegy PharmD, MsC^{1,2,3} | Ronald Guilloux PhD^{3,4} | Nathalie Bleyzac PharmD, PhD^{5,6} | Alexandra Gauthier-Vasserot MD^{7,8,9} | Giovanna Cannas MD^{7,9,10} | Yves Bertrand MD, PhD^{7,8,9} | Arnaud Hot MD, PhD^{7,10} | Claude Dussart PharmD, PhD^{1,11} | Audrey Janoly-Dumenil PharmD, PhD^{1,2,3}

¹EA Parcours Santé Systémique, Univ Claude Bernard Lyon 1, Univ Lyon 1, Lyon, France

²Pharmacie, Hôpital Edouard Herriot, Hospices civils de Lyon, France

³Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Univ Claude Bernard Lyon 1, Univ Lyon 1, Lyon, France

⁴Laboratoire S2HEP, Univ Claude Bernard Lyon 1, Univ Lyon 1, Lyon, France

⁵EMR 3738, PK/PD Modeling in Oncology, Univ Claude Bernard Lyon 1, Univ Lyon 1, Lyon, France

⁶Pharmacie, Hôpital Pierre Garraud, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France

⁷Centre de Référence Constitutif Syndromes Drépanocytaires Majeurs, Thalassémies et Autres Pathologies Rares du Globule Rouge et de l'Erythropoïèse, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France

⁸Institut d'Hématologie et d'Oncologie Pédiatrique de Lyon, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France

⁹Laboratoire d'Excellence du Globule Rouge (Labex GR-Ex), PRES Sorbonne, Paris, France

¹⁰Médecine Interne, Hôpital Edouard Herriot, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France

¹¹Pharmacie centrale, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France

Correspondence

Delphine Hoegy, Pharmacy, Hôpital Edouard Herriot, 5 place d'Arsonval, 69003 Lyon, France.
Email: delphine.hoegy@chu-lyon.fr

Abstract

Aims: To provide an understanding of medical care adherence factors as reported by caregivers, adolescent, and adult patients with sickle cell disease and to analyse those concerns to identify barriers and facilitators about medical care adherence. Three topics influenced medical care adherence: the disease itself, therapeutics, and the healthcare system. This study will focus on the first topic.

Design: Qualitative explorative study, using semi-structured and life-experience interviews and manual inductive content analysis.

Methods: From December 2016 – March 2017, one semi-structured interview was conducted by a researcher with each of the 15 adolescent patients, 10 adult patients, and 19 caregivers in a French public hospital. Interviews were audio-taped and transcribed before a content analysis. Perceptions were classified into barriers and facilitators of medical care adherence.

Results: This article presents disease perceptions of caregivers and patients (adolescents and adults): daily management and social representations. These perceptions differ among parents, adolescent patients, and adult patients. However, all report important disease-related "limitations" in their lives. The objective for adults (parents and patients) is to "live with the disease" and to achieve this, they find coping resources. Two major resources expressed by adults emerged: social resources (support from friends, patients' association, and social visibility) and disease knowledge (theoretical and derived from experience). This is not the case of adolescents for whom social normality was the main concern.

Conclusion: Care management adherence is partly based on coping with the disease. Given the lower number of facilitators expressed by adolescents, it is essential to propose interventions in this population. It will help them cope with the disease and, consequently, optimize care management adherence.

Impact: Showing differences among caregivers, adult, and adolescent patient perceptions, this study impact future care practices. It revealed needs of intervention for adolescents.

KEYWORDS

coping with disease, medical care adherence, nursing, qualitative research, sickle cell disease

1 | INTRODUCTION

Sickle cell disease (SCD) is the most common genetic blood disorder in the world (Rees, Williams, & Gladwin, 2010). SCD is a group of disorders that affects haemoglobin. People with this disorder have atypical haemoglobin molecules called haemoglobin S, which can distort red blood cells into a sickle, or crescent, shape. Common complications are vaso-occlusive crisis, acute chest syndromes, and strokes (Rees et al., 2010). As soon as the disease is diagnosed, proper medical care is essential to decrease SCD morbimortality. In this framework, medical care adherence is essential for the patient's prognosis (Quinn, Rogers, McCavit, & Buchanan, 2010) and to decrease morbimortality (Atkin & Ahmad, 2001).

1.1 | Background

Adherence is defined: "as the extent to which a person's behavior [...] corresponds with agreed recommendations from a health care provider" (Sabaté, 2003). Medical care adherence includes medication adherence and clinic attendance. Regarding medication to long-term therapies, the World Health Organization identified five factors related to the patient, the disease, the therapy, the system of care, and socioeconomic factors (Sabaté, 2003). The same factors were identified for clinical appointments: factors related to the patient, the disease, the system of care (including therapy), and socioeconomic factors (Crosby et al., 2009; Ingerski, Arnold, Banks, Porter, & Wang, 2017). To understand medical care adherence (MCA) and factors influencing it in the context of SCD, the study we conducted explores the SCD experience, its related therapeutics, and the healthcare system.

In France and developed countries, the diagnosis is mostly done in the neonatal period and medical advances in the past decades have classified SCD as a long-term chronic condition. In that context, it is important to explore adolescent and adult patients' perceptions. It also seemed worthwhile to explore caregivers' perceptions, usually the parent or legal guardian, because of their central role in the patient's care during both childhood and adolescence (Nascimento-Schulze, Fontes Garcia, & Costa Arruda, 1995).

Existing articles exploring SCD perceptions are specific to certain activities like sports, for example (Pruneau, Philippon, Maillard, & Hue, 2008), or focused on certain problematic like stigma, for example (Wesley, Zhao, Carroll, & Porter, 2016). One qualitative study identified barriers to clinic attendance expressed by adolescents (Crosby et al., 2009), but none of those articles are interested in MCA including both medication adherence and clinic attendance. Existing articles exploring SCD perceptions are also population specific (e.g.,

parents, adolescent patients; Poku, Caress, & Kirk, 2018), but none of those articles have explored adolescent patients', adult patients', and caregivers' perceptions. To understand medical care adherence in SCD as a long-term chronic condition, it is essential to increase our knowledge on the care management of patients of all ages. The proposition of this study is to compare adolescent patients', adult patients', and caregivers' perceptions regarding SCD experience, its therapeutics, and the healthcare system. Furthermore, none of these articles did classify MCA into barriers and facilitators.

2 | THE STUDY

2.1 | Aims

The purpose of this study is to provide an understanding of medical care adherence factors, as reported by caregivers, adolescent, and adult sickle cell disease patients, focusing on the disease itself.

2.2 | Design

Semi-structured interviews were prospectively conducted by a researcher, dedicated to this research, and with prior training in methodology. The study was conducted in haematology paediatric and internal medicine departments of the University Hospitals of Lyon.

2.3 | Participants

Inclusion criteria for patients were as follows: >12 years old, presenting with SCD (SS, SC, S β , and SE forms). Inclusion criteria for caregivers were as follows: being a natural caregiver (parent or legal guardian) >18 years old of an adolescent (<18 years old) patient with SCD. The exclusion criterion was having a level of understanding of French that was incompatible with a semi-structured interview. The inclusion aim was a minimum of 10 adolescent patients, 10 adult patients, and 10 caregivers.

2.4 | Data collection

Prior to inclusion, three guides were designed for interviews with adolescent patients, adult patients, and caregivers (Appendix S1). They were designed by two researchers and a sociologist and then validated by a multidisciplinary team (pharmacists, haematologists, psychiatrists, and nurses) and test interviews. The three topics discussed were as

follows: sickle cell disease, therapies, and the healthcare system. Each of the three interview guides were tested by a prior test interview.

Subjects were asked to participate in the study after approval by the physician in charge of their care was given. At this moment, the researcher explained to future participants the objective of the research and that the interviews would be audio-taped.

The interviews were then conducted when the patient came to the hospital for a medical consultation or follow-up. All interviews were done in a private setting and were audio-taped.

2.5 | Ethical consideration

The research ethics committee of the concerned hospital approved this research on December 6, 2016. All participants were informed orally and by signing an informed consent form. This informed consent included the aim of the study, patient's right to seek more information, and to withdraw from the study at any stage.

2.6 | Data analysis

Audiotapes were manually transcribed without rephrasing the content.

Study materials were separated into three groups: adolescent patients (<18 years old), adult patients (>18 years old), and caregivers.

This material was analysed manually by an "inductive content analysis" method (Elo & Kyngas, 2008; Hsieh & Shannon, 2005; Thomas, 2006). Two analysts realized the three steps of the analysis. First, the raw text was read; second, the analyst created categories by identifying specific text segments. This categorization method was itself divided into two steps: a vertical categorization by analysing the interviews one by one and focusing on the recurrences and contradictions; then, a horizontal categorization by comparing similarities, differences, and oppositions between the categories (Blanchet & Gotman, 2007; Kaufmann, 1996). Finally, each analyst reduced and organized the categories. Both analysts pooled their analyses by resolving differences in opinion by consensus. There were no intercoding calcul.

After this, barriers and facilitators to medical care adherence were able to be identified. One analyst looked at perceptions to refine medical care adherence factors as expressed by participants. Then, factors were classified as positive or negative. Positive factors were called "facilitators" and negative factors were "barriers". Facilitators could be used as solutions or strategies to counter the identified barriers.

This article will only focus on the first topic of the interviews, the sickle cell disease. Perceptions will be presented followed by identified barriers and facilitators to medical care adherence.

2.7 | Validity and reliability

The validity of this research is ensured by the choice of an analysis based on publication (Thomas, 2006) and the triangulation of this analysis. The

"inductive content analysis" was frequently described (Thomas, 2006) and two researchers performed the analysis to increase its objectivity. The results were compared with literature and thus make it plausible.

Individual semi-structured interviews and "inductive content analysis" were the methodology chosen in our study. Actually, semi-structured interviews allowed the exploration of participants' experience around a framework and without a priori. Individual interview was preferred to focus group for collecting each participant's point of view in an equitable manner. The objective of the "inductive content analysis" was to identify raw and fundamental data significant to the research question.

The sample size of participants (adolescent's patient, adult's patient, and caregiver) was chosen so that recruitment could be completed within 1-year of inclusion while meeting quality criteria of quantitative study (Tong, Sainsbury, & Craig, 2007). Regarding inclusion criteria, participants were assessed when they came to the hospital or for a medical consultation between December 2016 and March 2017, without any pre-election. The sample in our study is not meant to be representative.

3 | FINDINGS

The results were presented in three parts. First, participant characteristics were synthesized (3.1 *Participants*). Secondly, the SCD perceptions expressed by caregivers (*P for parents*), adolescent (*A for adolescents*), and adult patients (*ADU for adults*) were summarized about the first topic of interviews: the sickle cell disease (3.2 *The perceptions*). About it, two categories were expressed: daily management and social representations of the disease. To consider differences and similarities in those perceptions among caregivers, adolescent, and adult patients, these two categories were synthesized in Table 3. Thirdly, the identification of barriers and facilitators to medical care adherence enabled by the perceptions was then presented (3.3 *Barriers and facilitators of medical care adherence*).

3.1 | Participants

All interviews were conducted from December 2016 to March 2017.

3.1.1 | Adolescent patients

Fifteen interviews with adolescent patients were conducted. Their characteristics are presented in Table 1. Mean age of adolescent patients was 15 (13–18). Most participants had the SS-form, diagnosed during childhood, and treated by hydroxycarbamide. Mean interview duration was 19 min (9–23).

3.1.2 | Adult patients

A total of 10 interviews were conducted. Characteristics are presented in Table 1. Mean age of adult patients was 31 years of age

TABLE 1 Demographic data and SCD types of interviewed adolescent and adult patients

	n	Patient's gender	Patient's age (years old)	SCD form
Adolescent patients	A1	M	14	SS
	A2	F	14.5	SS
	A3	M	13.5	SS
	A4	M	14	SS
	A5	M	13	SS
	A6	M	18	SS
	A7	F	17	SS
	A8	M	14.5	SS
	A9	F	16.5	SC
	A10	M	15	SS
	A11	F	16	SS
	A12	M	17	SC
	A13	M	17.5	S β
	A14	F	13	SS
	A15	F	13	S β
Adult patients	ADU1	M	23	S β
	ADU2	F	39.5	SC
	ADU3	F	52	S β
	ADU4	F	28	SC
	ADU5	F	31	SS
	ADU6	M	40	S β
	ADU7	M	35	S β
	ADU8	M	21	SS
	ADU9	M	19	SS
	ADU10	M	25	SS

(19–52). Most adult patients had the SS-form and the S β -form, diagnosed during childhood, and treated by hydroxycarbamide. Mean interview duration was 24 min (12–41).

3.1.3 | Caregivers

Nineteen interviews with caregivers of patients were conducted. Their characteristics are presented in Table 2. Most participants were mothers (13) mean age 42 years old (25–56). Mean age of patients was 8.9 years of age (1–18). Most patients had the SS-form, diagnosed during childhood and treated by hydroxycarbamide. Mean interview duration was 20 min (8–50).

3.2 | The perceptions

When perceptions of P, A, and/or ADU populations were similar, only one quote was selected.

The perceptions presented further were synthesized in Table 3.

3.2.1 | Daily management

Ten parents talked about school and sport "limitations" due to their child's disease: "it really impacts his studies (P9)". In parallel, 15 patients (10 adolescents; 5 adults) felt "limited", restrained: "they prevent me from doing strenuous physical efforts (A3)". Adolescents reported more school and sport-related limitations: "It prevents me from playing sports or things like that. I cannot do as much as the others (A4)". Adult patients also talked about school (higher education) and sport limitations, to which they added occupational limitations. Furthermore, for adults and caregivers, the disease yields family "limitations": "All moms and kids suffer from it because (...) if a SCD crises starts, all activities are cancelled! (ADU2)". Two parents and two adolescents also brought up sibling incomprehension and mutual sibling jealousy: "Sometimes her sister believes she is privileged compared to her (P1)".

Regarding limitations, nine patients (8 adults; 1 adolescent; and 7 parents) talked about "living with it": "I try to, cope with it and live with it really (ADU3)". To "live with it", adults and parents added the need for education and training. Adults talked about "knowing oneself" by understanding the disease: "One needs to know the disease,

TABLE 2 Demographic data of interviewed caregivers

n	Patient's gender	Patient's age (years old)	SCD form	Caregiver's gender	Caregiver's age (years old)
P1	F	12.5	SS	F	52
P2	H	6	SS	M	46
P3	H	1.5	SS	F	29
P4	F	2.5	SC	F	28
P5	F	12	SS	F	42
P6	H	6	SS	F	31
P7	F	6.5	SE	F & M	38 & 33
P8	F	13.5	SS	F	38
P9	H	18	SS	F	42
P10	F	10.5	S β	F	36
P11	F	1	SS	M	33
P12	H	9	SS	F	43
P13	H	14	SS	F	47
P14	H	5	SS	F	36
P15	H	13	SS	F	52
P16	F	4	SS	F & M	25 & 32
P17	F	16	SS	F	54
P18	H	17	SC	F	48
P19	F	13	SS	F	43

realizing when we've reached our limits and are tired, then it's important to rest and not do too much! (ADU4)*; and creating diversions: "when I have a crisis, to deal with it better I started sewing (ADU8)*. For parents, the need for theoretical knowledge is clearly expressed: "to better understand the pathology and thus this is what I do. I believe it is my personal treatment (P11)*. One mother talked about the patient's association resource: "there is an association for SCD patients, I went on the website to look, see how it works and this is when I started to learn a bit (...) I see how I can cope without going to the hospital too often! (P10)*.

For nine parents, the disease requires adjustments, especially monitoring their child: "you need to monitor them carefully, make sure they do not have any issues, the slightest infection, the slightest crisis (P10)*. Adjusting their daily routine and holidays (for at least two parents) and work (for four parents): "I even had to get my employment contract amended (P15)*.

Regarding their career plan, six adults talked about the need to have a job that will not trigger crises: "I cannot see myself stopping my studies today, because if I stop I will suffer again (ADU8)*. Three patients (two adolescents and one adult) expressed a career plan influenced by sickle cell disease: "I want to be a nurse, (...) because I would like to cure people! (A14)*; "I really want to do research (...) When I was young, I told people that I wanted to be able to cure myself (ADU5)*.

Seven adult patients clearly stated that SCD strengthened their character and taught them a lot about life: "on the one hand this made me stronger with a go-win personality. In fact, I am quite stubborn, I believe it is partly because of that (ADU10)*. Similarly, an

adolescent said that SC made him "grow up": "I don't know how to say it, how to express it but it really made me grow up! (A10)*.

3.2.2 | Social representations of the disease

The feeling of difference was reported by adolescents, adults, and parents but differently. Parents were ambivalent: four felt a difference "compared to others she sometimes feels different (P7)*, whereas six other parents did not: "she can live a normal life like anyone else (PA)*. Adolescents expressed the "right to live like others", however, it was always tinted with practical limitations: "I actually do live like others; in fact, I can do everything they can but at my own pace (A7)*. Regarding adults, five clearly expressed their wish to try and live like anyone else: "I try to live like anyone else, this is what I want! Be like everyone, have the same life (ADU8)*.

The social invisibility of the disease was reported by seven parents: "there are many persons here who do not really know what sickle-cell disease is. For them it is quite a barbarian name, isn't it? (P19)*. Two parents actually put this social invisibility in light of the clinical invisibility: "It means that people underestimate the disease...because they do not see it. It is not like a person with a disability: one can see right away that this person needs attention (P15)*.

In this problematic of social invisibility, a parent, an adult, and an adolescent compared SCD with others diseases and mainly to about its visibility in the media: "Do you know what the Telethon is? Every time they speak about the same diseases, it annoys me, (...) I feel

TABLE 3 Compared perceptions among caregivers, adolescent, and adult patients

	PERCEPTIONS		
	CAREGIVERS	ADULTS	ADOLESCENTS
DAILY MANAGEMENT		Occupational "limitations" Sports "limitations" Educational "limitations" (studies) Family "limitations"	
	Living "with" Adjusting to the disease: Monitoring the child, daily life, vacation, and work Necessary learning: Understanding and knowing the theoretical disease (patients association)	Diet, hydration, sports, finding derivatives, and holding a job that will not trigger crises Knowing the disease and knowing oneself	
		Strengthened the personality and learned a lot about life	"Makes one grow up" Career plans influenced by the disease
SOCIAL PERCEPTIONS	Ambivalent feeling of "difference" Clinical invisibility of the disease Social invisibility Comparing SCD to other pathologies Mediatization Stigmatization	"Psychological conditioning" Feeling of "difference" Disease seen as a "weakness" Does not like talking about the disease with others Wishes and tries to "live like anyone else" Incomprehension from others and prone to withdrawal	Revendication of a "normal" identity Support from friends Social invisibility Comparing SCD to other pathologies Mediatization

that sickle cell disease is a disease that no one cares about! (A11)'. A mother, who is also a patient, linked it to the experienced stigmatization: "I feel that because it is a disease that affects the African, Mediterranean communities and all, ... it really isn't at the forefront of everyone's mind (P14)".

Eight patients (three adolescents, five adults) have experienced their disease as "a weakness" and report not wanting to talk about their disease: "I really do not like to speak much about my disease (...) why talk about it? It's my own business or people who follow me, no one else (...) I really don't like people to think that I am weak or whatever (A10)".

Support from friends and schoolmates was expressed by five adolescents: "In school when the professor doesn't want me to be excused, my friends tell them: he needs to drink! (A8)". Conversely, adult patients reported incomprehension from others "sometimes you get looks from your coworkers when you are often away from work (ADU4)" and prone to withdrawal." Since I do not know how people feel about it (...) I tend to refuse social interactions, like going out (ADU5)".

3.3 | Barriers and facilitators of medical care adherence

The analysis of semi-structured interviews enabled the identification of barriers and facilitators to medical care adherence.

For barriers (Table 4), several similitudes were found among parents, adolescent, and adult patients, especially for sports, educational, and occupational "limitations" related to the disease. For all, these limitations lead to a feeling of "being different", even more so because it is related to the social invisibility of the disease. However, patients also express that they see SCD as a "weakness" and do not like to talk to others about their disease.

Identified facilitators (Table 5) are solutions or strategies expressed by patients and parents to counter the identified barriers (Table 4). Regarding SCD-related "limitations", adolescents reported few facilitators: the support from friends and schoolmates, the concern of career plans influenced by the disease, and the feeling that the disease "Makes one grow up". Parents and adult patients

TABLE 4 Barriers of medical care adherence from caregivers, adolescents, and adults

	BARRIERS OF MEDICAL CARE ADHERENCE		
	CAREGIVERS	ADULTS	ADOLESCENTS
DAILY MANAGEMENT	Limitations: Sports, school/studies, occupational, and family related		
SOCIAL PERCEPTIONS	Feeling of "difference"		
	Clinical invisibility of the disease	Disease seen as a "weakness" Does not like to speak about the disease with others	
	Social invisibility Stigmatization	Incomprehension from others, prone to withdrawal, and isolation	Revindication of a "normal" identity

TABLE 5 Facilitators of medical care adherence from caregivers, adolescents, and adults

	FACILITATORS OF MEDICAL CARE ADHERENCE		
	CAREGIVERS	ADULTS	ADOLESCENTS
DAILY MANAGEMENT	Objective is to "live with the disease"		
	Adjusting to the disease:		
	Monitoring the child, daily life, vacation, and work	Diet, hydration, sports, finding derivatives, and holding a job that will not trigger crises	
	Necessary education: Understanding and knowing the theoretical disease (patients association)	Knowing the disease and knowing oneself	
SOCIAL PERCEPTIONS	Comparing SCD to other diseases Mediatization	Strengthened the personality and learned a lot about life	"Makes one grow up" Career plans influenced by the disease
		"Psychological conditioning" Tries to "live like everyone else"	Support from friends

proposed strategies to cope with the disease along with the need for getting education on the disease, according to their own roles. For the "feeling of difference" expressed by all, identified "facilitators" are needed to increase the social visibility of SCD via media appearances (Telethon, for example).

4 | DISCUSSION

To our knowledge, this study is the first one in Europe to compare SCD perceptions of adolescent patients, adult patients, and parents. It is original because it also identifies facilitators and barriers to medical care adherence.

SCD-induced "limitations" associated with constraints were largely expressed by adolescent and adult patients as well as parents about

sport and school activities. Pruneau et al. (2008) especially highlighted "limitations" related to sports, which was negatively experienced by adolescents. For adults and parents, "limitations" in professional and family activities add up to other things unveiling a general negative impact of SCD on their lives. SCD limitations represent barriers to medical care adherence and as reported by Atkin and Ahmad (2001), it is a complexity factor of coping with a chronic disease.

This general negative impact is "nuanced" by adult patients and parents who aim to "live with it". To achieve this goal, they have reported several disease-coping strategies, which in turn become facilitators to medical care adherence. Partly, these strategies are the same than those used by young adults as reported by Matthie, Hamilton, Wells, and Jenerette (2016): *Adapting their employment contract, finding derivatives to pain during crises or switching to a job that will not trigger crises.*

Very few adolescents expressed the objective of living with the disease and necessary solutions implemented to achieve this objective, whereas most of them brought up numerous "limitations" related to SCD. This could partly explain the low medical adherence rate in adolescents (Ingerski et al., 2017; Walsh, Cutrona, Kavanagh, & Crosby, 2014). Another essential facilitator to MCA for parents and adults was rarely brought up by adolescents: education on the disease. Similarly, to young adults in Matthie et al. (2016), parents and adult patients in our study spoke of theoretical and experience-based education as a helping tool. In the context of chronic diseases, Charoud (2017) reported similar quotes from a mother and patient in our study: patients' associations represent educational resources. In fact, they are a "daily help for patients and caregivers" and disseminate "adapted educational information on the disease and even trainings" (therapeutic education; Charoud, 2017). Adolescents rarely express this need for disease-related education. However, one adolescent shared the point of view of several adult patients: SCD taught them things about life, "it strengthened their character", made them "grow up". When analysed through the different disease categories proposed by Laplantine (1998), the disease can have a beneficial effect, by bringing meaning to the patient, even a positive impact, represented here by the self-construct. Even more powerful than "coping with it", this positive perception of SCD is a major facilitator to treatment adherence.

Directly related with the SCD "limitations" expressed, a major barrier to MCA is the feeling of difference and the wish of normality. The positioning of adults and adolescents was different: adolescents craved "normality" especially in light of sports-related limitations (Pruneau et al., 2008). Conversely, adult patients were more nuanced but still wanted to "live like anyone else". In addition to this feeling of difference and the desire for normality, adult and adolescent patients compared themselves to others (healthy or not healthy, with or without SCD), as underlined in the review of the literature of adolescents with SCD proposed by Poku et al. (2018). Furthermore, they reported not really discussing the disease with others, in light with data from the literature (Forrester, Barton-Gooden, Pitter, & Lindo, 2015; Pradère et al., 2008). As explained by some of the adolescents interviewed, it could be an identity dissimulation mechanism to conform to social norms (Canguilhem, 2013). In fact, Atkin and Ahmad (2001) described the minimization of differences between patients with SCD and healthy subjects as a strategy for coping with the disease. It could also be a defence mechanism by fear of how the other person will react (Atkin & Ahmad, 2001; Forrester et al., 2015), as brought up by several adult patients. As a result, social isolation tends to settle over time: this was not really found in adolescents who expressed support from their friends, a lot more than adults did.

However, even if adolescent and adult patients as well as parents look for "normality", they regret the invisibility of SCD in the general population, as identified by De Pauw, Maccioni, and Efir (2014). This invisibility is a major barrier to medical care adherence. In fact, the requested visibility would allow for social recognition of persons with SCD as well as a better acceptance of the disease in society (Wesley et al., 2016). The social environment would be more welcoming and might encourage patients to better accept the disease and its

subsequent care management (treatments, consultations, and examinations). Furthermore, the lack of knowledge (Treadwell, McClough, & Vichinsky, 2006) and "lack of knowledge on the consequences of the disease and lack of recognition for these patients" (Pruneau et al., 2008) promote social isolation. In another way, the facilitator here is the recognition of the social dimension of SCD, what anthropologists as Young have conceptualized as sickness, differently from illness, the disease "brought into the individual consciousness" (1982; Young, 1982).

Very few participants in our French study expressed stigmatization, even though the latter is very present in the international literature (Cecilio, Pereira, Pinto, & Torres, 2018; Dennis-Antwi, Culley, Hiles, & Dyson, 2011; Wesley et al., 2016). However, as reported by Ciribassi and Patil (2016), stigmatization of patients with SCD was brought up by a mother-patient in our study, just like social invisibility. For Marsh, Kamuya, and Molyneux (2011) and Lainé (2009), informing populations is a mean of fighting stigmatization. These results point to a social component being the essential resource for care adherence in SCD, as suggested by Graff et al. (2010) and as explained by Lainé (2009) about the history of social stigma associated with this chronic disease. Support from friends, patients' associations, and a better social visibility of the disease were proposed by participants in this study. These three proposals are tools to "live" with SCD and thus coping strategies for patients and parents. In addition, social resources associated with a better social visibility for SCD would improve medical care adherence via better coping strategies. Another coping resource is theoretical and experience-based education for SCD, as found by Poku et al. (2018) in his review of the literature about life experiences of adolescents with SCD. It would complete the comprehension of SCD on an individual and social scale and would help look for individual solutions.

Meanwhile, Poku et al. (2018) explained that adolescents with SCD are resistant to anything that could marginalize them, such as people representing the "medical authority".

In the objective of coping with SCD and so optimizing the medical care adherence of the patient, our results underline the importance of proposing interventions for adolescents. Adolescents do not express many facilitators, compared with adult patients and parents, whereas barriers to MCA are often found in their reported experience with the disease. Transition or passage from childhood to adulthood, adolescence is the period of identity construction, especially representation of the body image in the social environment (Da Conceição Taborda-Simões, 2005; Kinney & Ware, 1996). Therefore, it is not surprising that adolescents in our study reported the need for normality and absence of difference. It is the case of other adolescents with or without chronic diseases (Morsa et al., 2018). Conversely to adult patients, adolescents have not yet found or implemented the necessary coping solutions to "live" with the disease. Thus, it is essential to help them get to that point, using their own facilitators as social resources, career plans, and positive perception of SCD. These strategies and a great vigilance towards the adolescent population would help optimize coping strategies and medical care adherence for persons with SCD.

4.1 | Limitations

As in all qualitative studies, this one contains a subjectivity bias in the data collected. Due to his function as a healthcare provider, the interviewer may have biased the position of the participant who might have wanted to "please" by responding in a way that puts the hospital in a good light. Nevertheless, the person who conducted the interview was not known by the participants up to that point, as she was not involved in the direct care of patients.

Another limit of this study was its focus on the first topic of the interviews, the sickle cell disease. Other studies would be needed to provide a further analysis on the other two topics.

Another limit of this study was the short duration (9–23 min) and less dense interviews with the adolescents, compared with the interviews with adult patients (12–41 min) and caregivers (8–50 min). This was related to the difficulty of getting adolescent patients to express their experiences.

5 | CONCLUSION

To cope with the disease, the main resource for parents, adolescent, and adult patients with SCD is a social one: patients' association, visibility social of the disease, and occupational adjustments. An essential helping tool is learning more about SCD, theoretical and experience-based learning. SCD "Limitations" encountered by patients and parents bear a negative impact on their quality of life. For adults (parents and patients), the objective is to "live with it" and to do so they implement coping strategies. This is not the case with adolescents, who, conversely, want to live "normally" against the disease we would say. Thus, it is essential to propose interventions in the adolescent population to help them cope with the disease, hoping that will concomitantly improve medical care adherence. This is the major implication of this study in practice.

To implement coping resources to SCD, especially regarding social visibility and education about the disease, main actors could be healthcare professionals (doctor, nurse, pharmacist, psychologist, etc). Furthermore, he or she plays a key role to propose the best care management for all protagonists (patients and caregivers) so the medical care adherence can be increased. It seems important to account for the perceptions of healthcare professionals in light of the experience of adolescent patients with SCD.

ACKNOWLEDGEMENTS

We would like to acknowledge the caregivers and patients who agreed to participate in this study.

CONFLICT OF INTEREST

No conflict of interest has been declared by the author(s).

AUTHOR CONTRIBUTIONS

DH, RG, AJD, AGV, GC, YB, AH, NB: Made substantial contributions to conception and design, or acquisition of data, or analysis and

interpretation of data; DH, RG, AJD, CD: involved in drafting the manuscript or revising it critically for important intellectual content; DH, RG, NB, AGV, GC, YB, AH, CD, AJD: given final approval of the version to be published. Each author should have participated sufficiently in the work to take public responsibility for appropriate portions of the content; DH, RG, NB, AGV, GC, YB, AH, CD, AJD: agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

PEER REVIEW

The peer review history for this article is available at <https://publons.com/publon/10.1111/jan.14456>.

ORCID

Delphine Hoegy  <https://orcid.org/0000-0002-8659-6073>

REFERENCES

- Atkin, K., & Ahmad, W. I. (2001). Living a 'normal' life: Young people coping with thalassaemia major or sickle cell disorder. *Social Science and Medicine*, 53, 615–626. [https://doi.org/10.1016/S0277-9536\(00\)00364-6](https://doi.org/10.1016/S0277-9536(00)00364-6)
- Blanchet, A., & Gotman, A. (2007). *L'entretien* (2nd ed.). Paris: Armand Colin.
- Canguilhem, G. (2013). *Le normal et le pathologique* (1st ed.). Paris: Presses Universitaires de France. <https://doi.org/10.3917/puf.cangu.2013.01>
- Cecilio, S. G., Pereira, S. A. D. S., Pinto, V. D. S., & Torres, H. C. (2018). Barriers experienced in self-care practice by young people with sickle cell disease. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, 40, 207–212. <https://doi.org/10.1016/j.htct.2017.11.009>
- Charoud, M. (2017). L'engagement des associations de patients atteints de maladies chroniques: Du « savoir patient » aux stratégies de communication. *Politiques de Communication*, 9, 37–62. Retrieved from <https://www.cairn.info/revue-politiques-de-communication-2017-2-page-37.htm>
- Ciribassi, R. M., & Patil, C. L. (2016). "We don't wear it on our sleeve": Sickle cell disease and the (in)visible body in parts. *Social Science and Medicine*, 148, 131–138. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2015.11.033>
- Crosby, L. E., Modi, A. C., Lemanek, K. L., Guilfoyle, S. M., Kalinyak, K. A., & Mitchell, M. J. (2009). Perceived barriers to clinic appointments for adolescents with sickle cell disease. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 31, 571–576. <https://doi.org/10.1097/MPH.0b013e3181acd889>
- Da Conceição Taborda-Simões, M. (2005). L'adolescence : Une transition, une crise ou un changement ? *Bulletin de Psychologie*, 479, 521–534. <https://doi.org/10.3917/bupsy.479.0521>
- De Pauw, S., Maccioni, J., & Efira, A. (2014). Sickle cell disease patients, sickness and medical accompanying questioning related to specific adolescent period. *Revue Médicale de Bruxelles*, 35, 87–95.
- Dennis-Antwi, J. A., Culley, L., Hiles, D. R., & Dyson, S. M. (2011). 'I can die today, I can die tomorrow': Lay perceptions of sickle cell disease in Kumasi, Ghana at a point of transition. *Ethnicity & Health*, 16, 465–481. <https://doi.org/10.1080/13557858.2010.531249>
- Elo, S., & Kyngäs, H. (2008). The qualitative content analysis process. *Journal of Advanced Nursing*, 62, 107–115. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2007.04569.x>
- Forrester, A. B., Barton-Gooden, A., Pitter, C., & Lindo, J. L. (2015). The lived experiences of adolescents with sickle cell disease in Kingston, Jamaica. *International Journal of Qualitative Studies on Health and Well-being*, 10, 28104. <https://doi.org/10.3402/qhw.v10.28104>
- Graff, J. C., Hankins, J. S., Hardy, B. T., Hall, H. R., Roberts, R. J., & Neely-Barnes, S. L. (2010). Exploring parent-sibling communication in families

- of children with sickle cell disease. *Issues in Comprehensive Pediatric Nursing*, 33, 101-123. <https://doi.org/10.3109/01460861003663987>
- Hsieh, H. F., & Shannon, S. E. (2005). Three approaches to qualitative content analysis. *Health Research*, 15, 1277-1288. <https://doi.org/10.1177/1049732305276687>
- Ingerski, L. M., Arnold, T. L., Banks, G., Porter, J. S., & Wang, W. C. (2017). Clinic attendance of youth with sickle cell disease on hydroxyurea treatment. *Pediatric Hematology and Oncology*, 39, 345-349. <https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000000859>
- Kaufmann, J. C. (1996). *L'entretien compréhensif* (4th ed.). Paris: Armand Colin.
- Kinney, T. R., & Ware, R. E. (1996). The adolescent with sickle cell anemia. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 10, 1255-1264. [https://doi.org/10.1016/S0889-8588\(05\)70398-1](https://doi.org/10.1016/S0889-8588(05)70398-1)
- Lainé, A. (2009). Construction d'un stigmat sanitaire: La drépanocytose entre situations locales et globales. Retrieved from hal-00436022f
- Laplantine, F. (1998). *Anthropologie de la maladie* (9th ed.). Paris: Payot.
- Marsh, V. M., Kamuya, D. M., & Molyneux, S. S. (2011). 'All her children are born that way': Gendered experiences of stigma in families affected by sickle cell disorder in rural Kenya. *Ethnicity & Health*, 16(4-5), 343-359.
- Matthie, N., Hamilton, J., Wells, D., & Jenerette, C. (2016). Perceptions of young adults with sickle cell disease concerning their disease experience. *Journal of Advanced Nursing*, 72, 1441-1451. <https://doi.org/10.1111/jan.12760>
- Morsa, M., Lombrail, P., Boudailliez, B., Godot, C., Jeantils, V., & Gagnayre, R. (2018). A qualitative study on the educational needs of young people with chronic conditions transitioning from pediatric to adult care. *Patient Preference Adherence*, 12, 2649-2660. <https://doi.org/10.2147/PPA.S184991>
- Nascimento-Schulze, C. M., Fontes Garcia, Y., & Costa Arruda, D. (1995). Health paradigms, social representations of health and illness and their central nucleus. *Papers on Social Representation*, 4(2), 1-198. Retrieved from <http://psr.iscte-iul.pt/index.php/PSR/article/download/202/166>
- Poku, B. A., Caress, A. L., & Kirk, S. (2018). Adolescents' experiences of living with sickle cell disease: An integrative narrative review of the literature. *International Journal of Nursing Studies*, 80, 20-28. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2017.12.008>
- Pradère, J., Drain, E., Taieb, O., Dutray, B., Abbal, T., Champion, M., & Moro, M. (2008). Le travail de guérison d'une maladie chronique de l'enfant: Enjeux, processus et vulnérabilités [French]. *La Psychiatrie de l'enfant*, 1, 73-124.
- Pruneau, J., Philippon, B., Maillard, F., & Hue, O. (2008). Sport et drépanocytose: Le paradoxe dans l'itinéraire thérapeutique des adolescents drépanocytaires « SS » en Guadeloupe. *Sciences Sociales et Santé*, 26, 5-32. <https://doi.org/10.3917/sss.262.0005>
- Quinn, C. T., Rogers, Z. R., McCavit, T. L., & Buchanan, G. R. (2010). Improved survival of children and adolescents with sickle cell disease. *Blood*, 115, 3447-3452. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-07-233700>
- Rees, D. C., Williams, T. N., & Gladwin, M. T. (2010). Sickle-cell disease. *Lancet*, 376, 2018-2031. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61029-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61029-X)
- Sabaté, E. (2003). *Adherence to long-term therapies: Evidence for action*. Geneva: World Health Organization. Retrieved from http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/
- Thomas, D. R. (2006). A general inductive approach for analyzing qualitative evaluation data. *American Journal of Evaluation*, 27, 237-246. <https://doi.org/10.1177/1098214005283748>
- Tong, A., Sainsbury, P., & Craig, J. (2007). Consolidated criteria for reporting qualitative research (COREQ): A 32-item checklist for interviews and focus groups. *International Journal for Quality in Health Care*, 19, 349-357.
- Treadwell, M. J., McClough, L., & Vichinsky, E. J. (2006). Using qualitative and quantitative strategies to evaluate knowledge and perceptions about sickle cell disease and sickle cell trait. *Journal of the National Medical Association*, 98, 704-710.
- Walsh, K. E., Cutrona, S. L., Kavanagh, P. L., Crosby, L. E., Malone, C., Lobner, K., & BundyBundy, D. G. (2014). Medication adherence among pediatric patients with sickle cell disease: A systematic review. *Pediatrics*, 134, 1175-1183. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-0177>
- Wesley, K. M., Zhao, M., Carroll, Y., & Porter, J. S. (2016). Caregiver perspectives of stigma associated with sickle cell disease in adolescents. *Journal of Pediatric Nursing*, 31(1), 55-63. <https://doi.org/10.1016/j.pedn.2015.09.011>
- Young, A. (1982). The anthropologies of illness and sickness. *Annual Review of Anthropology*, 11, 257-285.

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information may be found online in the Supporting Information section.

How to cite this article: Hoegy D, Guilloux R, Bleyzac N, et al. Sickle cell disease perceptions of caregivers, adolescent, and adult patients: Barriers and facilitators to medical care adherence. *J Adv Nurs*. 2020;00:1-10. <https://doi.org/10.1111/jan.14456>

The *Journal of Advanced Nursing (JAN)* is an international, peer-reviewed, scientific journal. *JAN* contributes to the advancement of evidence-based nursing, midwifery and health care by disseminating high quality research and scholarship of contemporary relevance and with potential to advance knowledge for practice, education, management or policy. *JAN* publishes research reviews, original research reports and methodological and theoretical papers.

For further information, please visit *JAN* on the Wiley Online Library website: www.wileyonlinelibrary.com/journal/jan

Reasons to publish your work in *JAN*:

- High-impact forum: the world's most cited nursing journal, with an Impact Factor of 1.998 – ranked 12/114 in the 2016 ISI Journal Citation Reports © (Nursing (Social Science)).
- Most read nursing journal in the world: over 3 million articles downloaded online per year and accessible in over 10,000 libraries worldwide (including over 3,500 in developing countries with free or low cost access).
- Fast and easy online submission: online submission at <http://mc.manuscriptcentral.com/jan>.
- Positive publishing experience: rapid double-blind peer review with constructive feedback.
- Rapid online publication in five weeks: average time from final manuscript arriving in production to online publication.
- Online Open: the option to pay to make your article freely and openly accessible to non-subscribers upon publication on Wiley Online Library, as well as the option to deposit the article in your own or your funding agency's preferred archive (e.g. PubMed).

APPENDIX: Guides for semi-directed interviews

Adult patients

KEY THEMES	KEYWORDS	QUESTIONS
Sickle-cell disease	-Experience/daily life -Consequences	-When I say sickle-cell disease, what is the first thing that comes to mind? <u>More targeted questions:</u> Does the disease lead to consequences in your daily life? Which ones?
The treatment	-Practices/Actions -Motivations -Difficulties	-How do you manage your health? Can you explain? <u>More targeted questions:</u> - Which drugs or treatments were you prescribed for sickle-cell disease? How is the treatment going? -What are your motivations / Did you have any difficulties taking these treatments / going to your medical consultations / going for transfusions or plasmaphereses?
Care management	-Relationships with healthcare teams -Difficulties -Advantages	- How is your relationship with physicians? And nurses?
Synthesis		- Would you like to add anything to our discussion? - Brief summary of the interview

Adolescent patients

KEY THEMES	KEYWORDS	QUESTIONS
Sickle-cell disease	-Experience/daily life -Consequences	-If I say sickle-cell disease, what comes to your mind? <u>More targeted questions:</u> How are you doing in your daily life?
Treatment	-Practices/Actions -Motivations -Difficulties	-How do you treat the disease? Can you tell me more? <u>More targeted questions :</u> - What are the drugs or treatment you are taking for sickle-cell disease? How is the treatment going? -What are your motivations / Did you have any difficulties taking these treatments / going to your medical consultations / going for transfusions or plasmaphereses?
Care management	-Relationships with healthcare teams -Difficulties -Advantages	- How is your relationship with physicians? And nurses?
Synthesis		- Would you like to add anything to what we just talked about? - Brief summary of the interview

Caregivers

KEY THEMES	KEYWORDS	QUESTIONS
Sickle-cell disease	-Experience/daily life -Consequences	-When I say sickle-cell disease, what is the first thing that comes to mind? <u>More targeted questions:</u> Does the disease lead to consequences in your child's daily life? Which ones?
Treatment	-Practices/Actions -Motivations -Difficulties	-What do you do to treat your child? Can you explain precisely? <u>More targeted questions:</u> - What are the drugs or treatments that your child is taking for sickle-cell disease? How is the treatment going? -What are your motivations / Do you have difficulties administering these treatments / taking your child to medical consultations / transfusions or plasmaphereses?
Care management	-Relationships with healthcare teams -Difficulties -Advantages	- How is your relationship with physicians? And nurses?
Synthesis		- Would you like to add anything to what we just talked about? - Brief summary of the interview

2.2 Réflexions post-publication : Une « double transition »

Bien que prévus au préalable dans la méthodologie, les entretiens auprès de la fratrie des patients n'ont pas pu être réalisés. En effet, ils n'étaient pas présents lors de la venue en consultation des patients (moment le plus propice pour les entretiens).

L'adolescence est un moment de « transition d'état du patient » (233). Pendant cette période particulière, la morbi-mortalité des adolescents atteints de maladie chronique augmente (94), l'adhésion médicamenteuse est peu optimale (25) et le taux d'absentéisme aux rendez-vous de consultations médicales est élevé.

L'AdTher est tout à fait particulière pour les adolescents (21;24;235) et comme discuté au *chapitre 1 ; 3.5 « facteurs d'influence »*, des facteurs individuels peuvent influencer l'AdTher de façon exacerbée durant cette période, comme l'estime de soi, l'image corporelle, l'identification aux autres, la « rébellion » envers la conformité sociale et envers l'autorité parentale, la prise de risque (49). Aussi, la transition quant à la responsabilité du traitement, passant d'une dépendance parentale totale à une autonomie complète, est un facteur d'influence important (79). En effet la période de coresponsabilité est une période floue de par l'impossibilité de désignation claire du responsable de l'administration des traitements (21;80). De plus, lors de l'adolescence a lieu une transition de soins, la transition pédiatrie-adulte. Les transitions de soins les plus courantes sont les suivantes : entrée dans la maladie, sortie d'un service d'hospitalisation pour le domicile, transition entre le secteur pédiatrique et adulte. « Transitions of care » en anglais, les transitions de soins font référence au processus et moment de changement où un patient quitte un cadre de soins pour un autre ou pour le domicile. Ce terme prend en compte celui de « transfert », « clinical handover » en anglais, qui est le transfert physique, mais ne se restreint pas à celui-ci. Toute transition de soins nécessite une coordination importante, incluant une communication efficace entre professionnels de santé et entre soignant et soigné (236). Grâce aux progrès de la médecine, une plus grande proportion d'enfants atteints de maladies chroniques vit désormais au-delà de 18 ans dans les pays développés, et passe donc d'une prise en charge pédiatrique à une prise en charge adulte (87).

Cette « double transition » fait de l'adolescence un moment particulièrement « à risque » de rupture de soins. Il s'agit donc d'un moment privilégié pour proposer une intervention d'amélioration de l'AdTher.

2.3 Article JAN 2020 – 2

Transition from pediatric to adult care: Perceptions of sickle cell disease in adolescent and young adult (AYA) patients and healthcare providers.

Delphine HOEGY^{1,2,3} pharmD, MsC, Ronald GUILLOUX^{3,4} PhD, Nathalie BLEYZAC^{6,7} pharmD, PhD, Alexandra GAUTHIER-VASSEROT^{7,8,9} MD, Giovanna CANNAS^{7,9,10} MD, Yves BERTRAND^{7,8,9} MD, PhD, Arnaud HOT^{7,10} MD, PhD, Claude DUSSART^{1,11} pharmD, PhD, Audrey JANOLY-DUMENIL^{1,2,3} pharmD, PhD.

1- EA 4129 P2S Parcours Santé Systémique- Univ Claude Bernard Lyon 1, Univ Lyon 1, France

2- Pharmacie, Hôpital Edouard Herriot, Hospices civils de Lyon, France

3- Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Univ Claude Bernard Lyon 1, Univ Lyon 1, France

4- Laboratoire S2HEP, Univ Claude Bernard Lyon 1, Univ Lyon 1, France

5- EMR 3738, PK/PD modeling in oncology, Univ Claude Bernard Lyon 1, Univ Lyon 1, France

6- Pharmacie, Hôpital Pierre Garraud, Hospices civils de Lyon, France

7- Centre de Référence Constitutif Syndromes Drépanocytaires Majeurs, Thalassémies et Autres Pathologies Rares du Globule Rouge et de l'Erythropoïèse, Hospices Civils de Lyon, France

8- Institut d'Hématologie et d'Oncologie Pédiatrique de Lyon, Hospices civils de Lyon, France

9- Laboratoire d'Excellence du Globule Rouge (Labex GR-Ex), PRES Sorbonne, Paris, France.

10- Médecine Interne, Hôpital Edouard Herriot, Hospices civils de Lyon, France

11- Pharmacie centrale, Hospices Civils de Lyon, France

Corresponding author:

Delphine Hoegy ; Phone Number: +334.72.11.91.82 ; Fax Number : +334.72.11.78.76

Email: delphine.hoegy@chu-lyon.fr. Address: Pharmacy, Hôpital Edouard Herriot, 5place d'Arsonval, 69003 Lyon, France

Abstract

Aims: To provide an insight on the pediatric to adult care transition experience in adolescents and young adults (AYA) with sickle cell disease as well as healthcare providers (HCPs); but also, to analyze those concerns in order to understand medical care adherence and improve this care transition.

Design: Qualitative explorative study, using semi-structured life-experience interviews and manual inductive content analysis.

Methods: From December 2016 to June 2017, we conducted semi-structured interviews with adolescent patients, adult patients, pediatric and adult HCPs in a French public hospital. These interviews were audiotaped and transcribed before a content analysis.

Results: This article presents the perceptions of AYAs and healthcare providers in regards to pediatric to adult care transition and its first results underline that this transition is poorly experienced. Reasons are multifactorial: change of habits and change of physicians, but also different care organization. It is essential to anticipate this transition to improve medical care adherence. It will allow patients acquire new skills and HCPs to ensure a smooth transition between pediatric and adult care providers. Meeting their future physicians and healthcare team and sharing experience with peers before this transition could be proposed to patients, while providing HCPs with training on this transition along with SCD pain management in adolescents.

Conclusion: Patients and HCPs report the needs to implement interventions to improve the pediatric to adult care transition.

Impact: Based on AYAs and HCPs perceptions, this study impacts future care practices. It highlights the need for interventions to improve the transition from pediatric to adult care.

Keywords:

Nursing, Sickle cell disease, qualitative research, pediatric to adult care transition

INTRODUCTION

Sickle cell disease (SCD) is the most common genetic blood disorder in the world (Rees, 2010). SCD is a group of disorders that affects hemoglobin. People with this disorder have atypical hemoglobin molecules called hemoglobin S, which can distort red blood cells into a sickle, or crescent, shape. Common complications are vaso-occlusive crisis, acute chest syndrome and stroke (Rees, 2010). As soon as the disease is diagnosed, proper medical care is essential to manage the disease and its complications. In this framework, medical care adherence is essential to the patient's prognosis (Quinn, 2010) and improves health outcomes (Atkin, 2001). In developed countries, the diagnosis is mostly made during the neonatal period and medical advances in past decades have classified SCD as a long-term chronic condition. At the age of majority, most patients transit from pediatric to adult care.

This transition is a complex process, which takes place during adolescence. In chronic patient care, adolescence is a critical period (Berens, 2017; Treadwell, 2011; Candrilli, 2011): medication adherence is suboptimal and medical consultation absenteeism is high (Sabaté, 2003). The health status of adolescents with chronic disease decreases during this period (Quinn, 2010; Berens, 2017), resulting in increased acute care (emergency and hospitalizations) stays (Brousseau, 2010), and healthcare costs (Candrilli, 2011; Yang YM, 1995).

To understand medical care adherence during this high-risk period, it is essential to explore the perceptions of adolescent and adult patients (AYAs) regarding this transition from pediatric to adult care. It also seemed relevant to explore the perceptions of healthcare providers (HCPs) because it is an important step in improving the care system.

The literature previously reported the perceptions of AYAs with SCD regarding pediatric to adult care transition (Porter, 2017; Kulandivelu, 2018; Renedo, 2019), and perceptions of SCD providers (Stollon, 2015; Kulandivelu, 2018) but no study explored the perception of both patients and HCPs. For Porter et al., supplementary studies are necessary to understand health behaviors during this care transition period ; it highlights the importance of collecting opinions from HCPs to achieve a comprehensive understanding (Porter 2017).

THE STUDY

Aims

The purpose of this study was to provide an understanding of the transition from pediatric to adult care as reported by AYAs with SCD as well as pediatric and adult HCPs.

Design

Semi-structured interviews were conducted prospectively by a researcher, dedicated to this research and with prior training in methodology. The study was conducted within hematology pediatric and internal medicine departments of the University Hospitals of Lyon.

Participants

Inclusion criteria for patients were: > 15 years old, presenting with SCD (SS, SC, S β forms). Inclusion criteria for healthcare providers were: being a medical or paramedical HCP in the study center – pediatric or adult sector- and being involved in the direct care of SCD patients. The exclusion criterion was having a level of understanding of French that was incompatible with a semi-structured interview.

The inclusion aim was a minimum of 5 patients and 5 HCPs.

Data collection

Prior to inclusion, three guides were designed for interviews with AYAs and HCPs (see Appendix). They were designed by two researchers and a sociologist, and validated by a multidisciplinary team (pharmacists, hematologists, psychiatrists and nurses). The three topics discussed were: the disease (SCD), different therapeutics and the healthcare system. Each of the three interview guides were tested by a prior test interview.

Patients were asked to participate in the study after approval by the physician in charge of their care. At that time, the researcher explained to future participants the objective of the research and that

interviews would be audiotaped. The interviews were then conducted when the patient came to the hospital for a medical consultation or follow-up.

HCPs were asked to participate to the study during their workday and interviews were conducted at the hospital in a private room and were audiotaped.

Ethical consideration

The ethics committee of the concerned hospital approved this research on December 6, 2016. All participants were informed orally and signed an informed consent form. This informed consent form included the aim of the study, the right to request additional information, and a notice that the patient could withdraw from the study at any stage.

Data analysis

Audiotapes were manually transcribed without rephrasing the content.

Study materials were separated into four groups: adolescent patients (< 18 years old), adult patients (> 18 years old), pediatric HCPs and adult HCPs.

This material was analyzed manually by an “inductive content analysis” method (Elo and Kingäs, 2007; Hsieh and Shannon, 2005; Thomas, 2006). Two analysts performed the three steps of the analysis. First the raw text was read; second the analyst created categories by identifying specific text segments. This categorization method was itself divided into two steps: first a vertical categorization, consisting in analyzing the interviews one by one and focusing on recurrences and contradictions; second a horizontal categorization, consisting in comparing similarities, differences and oppositions between categories (Blanchet, 2007; Kaufman, 2007). Finally, each analyst reduced and organized the different categories. Both analysts pooled their analyses and resolved differences in opinion via consensus. There were no statistical comparisons between both coders.

This article will only focus on the third topic of the interviews, the healthcare system, and specifically the transition from pediatric to adult care.

Validity and reliability

The validity of this research is based on the choice of a published analytic method (Thomas, 2006) and the triangulation of this analysis. The “inductive content analysis” was previously described (Thomas, 2006), and two researchers conducted the analysis to increase its objectivity. Study results were compared to those in the literature to assess plausibility.

Our method was based on individual semi-structured interviews and an “inductive content analysis”. Semi-structured interviews allowed the exploration of participants’ experience around a framework and without *a priori*. An individual interview setting was chosen over a focus group for collecting each participant’s point of view in an equitable manner. The objective of the “inductive content analysis” was to identify raw and fundamental data significant to the object of the research.

The sample size of participants was chosen so that recruitment could be completed within one year of inclusion while meeting the quality criteria of a qualitative study (Tong, 2007).

Regarding inclusion criteria, patients were interviewed when they came to the hospital for a medical consultation or follow-up visit between December 2016 and March 2017, without any pre-selection. Our study sample is not meant to be representative.

FINDINGS

Results were presented in two parts. First, participant characteristics were synthesized (3.1 *Participants*). Secondly, perceptions expressed by adolescent patients (*A for adolescents*), adult patients (*ADU for adults*), pediatric healthcare providers (*PH for pediatric healthcare providers*) and adult healthcare providers (*AH for adult healthcare providers*) were summarized for the pediatric to adult care transition (3.2 *The perceptions*).

3.1 *Participants*

Patients' interviews were conducted from December 2016 to March 2017. HCPs' interviews were conducted from May to June 2017.

Adolescent patients: Fifteen interviews with adolescent patients were conducted, but only 5 talked about the pediatric to adult care transition. Their characteristics are presented in Table 1. Mean age of adolescent patients was 16.4 years old (R: 15 – 17.5). Three of these patients had the SS-form, one the S β -form and one the SC-form. Mean interview duration was 17.5 minutes (R: 9 – 24.8).

Adult patients: Ten interviews with adult patients were conducted, but only 4 talked about the pediatric to adult care transition. Their characteristics are presented in Table 1. Mean age of adult patients was 22 years (R: 19 - 25). Three of those adult patients had the SS-form and one the S β -form. Mean interview duration was 25.5 minutes (R: 16.5 – 33.5).

Pediatric healthcare providers: Nine interviews with pediatric healthcare providers of patients were conducted. Their characteristics are presented in Table 2. All participants were women. Mean age was 40.4 years (R: 28 - 58). They were: two nurses, three pediatric nurse assistants and four doctors. Three worked in the hospitalization unit, two in the consultation unit, and four (physicians) divided their activities between both services. Mean interview duration was 21 minutes (R: 15.5 - 30). Only five HCPs (PH4 to PH8) talked about the pediatric to adult care transition.

Adult healthcare providers: Thirteen interviews with adult healthcare providers of patients were conducted. Their characteristics are presented in Table 2. Eleven participants were women and two were men. Mean age was 38.2 years (R: 24 - 58). They were nine nurses and four physicians. Four worked in the hospitalization unit, five in the consultation unit, and four divided their activities

between the two services. Mean interview duration was 15.7 minutes (R: 9.5 – 27.5). Only five HCPs (AH9 to AH13) talked about the pediatric to adult care transition.

3.2 The perceptions

When perceptions of *A*, *ADU*, *PH*, and/or *AH* populations were similar, only one quote was selected. The perceptions presented further were synthesized in Table 3.

SUBJECTIVES EXPERIENCES

Difficult experience

Two adolescent girls reported apprehending this transition: “I don’t want to! (...) I wouldn’t like sleeping there (A11)”. Two adult patients, two adult HCPs and three pediatric HCPs reported a difficult transition from pediatric to adult care experience: “it was a bit difficult to come here (ADU8)”; “it must be quite a shock to be in adult care (PH5)”. To explain this difficult experience, two adolescents and three pediatric HCPs talked about changes in habits and new healthcare providers (physicians and other HCPs): “it’s a bit difficult to come here, because you need to change unit, you leave people behind, switching from one unit to another (ADU8)”; “they are a bit stressed to switch teams. Some of them actually try to negotiate (...) one more consultation, please just one more” (PH8). An adult care physician brought up another explanation, the different psychosocial support: “I think the offer is very large in the other sector (pediatric), whereas we just started having a sophrologist to help them a bit” (AH13). Furthermore, an adult patient, a pediatric nurse and an adult care physician told us that the patient is “pampered/like in a cocoon” in pediatric care but it is not the case in adult care: “Because I think that during their hospital stay they are not pampered like in our unit (PH5)”; “Now, I no longer care, but when I was 18 I was used to being pampered (ADU10)”.

A different relationship between Patient-Caregiver-HCP

One young adult and two adult care physicians reported a different caregivers’ place in the patient-caregiver-HCP relationship in adult care compared to pediatric care: “this is the main principle of pediatric care: we have parents, a family environment, but here in adult care, they are older, they do

not need their parents to come” (AH12). One adult patient expressed an exclusion feeling in pediatric care: “there was more interaction with my mom. Physicians were asking more questions to my mom than me (...) in fact, there weren’t interacting with me (ADU9)”. In adult care, caregivers are excluded, as expressed by one adult physician, and this changes makes the physician-patient relationship in adult care centered to his patient: “Me, the parent if he comes, I say hello but I do not consider him (...) The relation needs to be created between doctor and patient “(AH10). Healthcare professionals also bring up the facts that caregivers (parents) are always “behind” patients in pediatrics but “as adults they [patients] no longer live with their parents, sometimes they are not even in the same city, so they come alone to the consultation” (AH11).

Taking into account the patient’s pain

Two adult patients reported that in the adult hospitalization unit or in the adult ER, it took longer for HCPs to take patients’ pain into account than in pediatric units: “when I have crises, sometimes I press the call button. In pediatrics I noticed that they came right away! Here they take more time (ADU9)”. Two adults offered some explanations: “I think they now see us as adults, no longer kids! So maybe they think we can handle the pain, that they have time! (ADU9)”. A pediatric nurse brought up the difference in therapeutics: “maybe they won’t have the Kalinox® (anesthetic gas)!” (PH4).

CHANGES IN ORGANIZATION

Changes in follow-up and organization

This follow-up was reported by two adolescents, at least one adult patient and one adult care physician, as being similar in both care units: “in regards to follow-up visits, it doesn’t change, only the location does (ADU8)”. However, a young adult spoke of the different organization of the medical consultations: “regardless of everything, I was always seeing Dr Z in pediatric care. (...) when I arrived in the adult sector, the first time I was introduced to Dr X, then the next time to another doctor, and then the following time yet another doctor (ADU7)”. One pediatrician talked about the difference in scheduling appointments: “in pediatrics we are used to dealing with everything:

consultation appointments, we call them if they do not show up, we give them a new appointment, we move around the dopplers or any other exams if they can't come" (PH7). Furthermore, 4 pediatric HCPs talked about the transition to adult care as a source of patients lost to follow-up, no longer coming to consultations: "Generally, they no longer come to consultations" (PH7).

Differences in hospitalisations

Two adolescents and two young adults largely reported differences in leisure activities during hospitalizations, with less options in adult care: "what is different, there are fewer distractions when we are hospitalized (...) When you are in child [care], you can have a game console in your room (ADU7)". A pediatric nurse talked about different waking-up times from one sector to the next: "in the adult care unit, generally, I know how it works, blood test at 7am, breakfast at the same time and nobody asks your opinion. In the pediatric care unit, we let them sleep until 10 am" (PH5).

NEEDS AND PROPOSITIONS

Explanations needed

Three adolescents spontaneously expressed their doubts regarding the time when they will leave the pediatric care but also about the location of the adult care unit: "I think that X (pediatric hospital) is only until you are 18, I am not sure but....after I don't know (A9)" "I will be at the hospital, I will be at Y (adult care hospital), I think. I don't know but I think it is Y (A13)". Two young adults talked about the need for more explanations on their care management: "when you are a child, you really want to know what the medicines are for! (ADU9)".

In fact, three nurses talked about their lack of knowledge on the organization of the transition: "I don't know if there is a difference in care management. I believe it is every year in adult care? (PH4)".

Anticipations needed

For three of the 4 adult patients one needs time to adapt to the new care management: "we had a hard time getting used to it (ADU8)". And three pediatric HCPs spontaneously said that the transition

is not really anticipated: “For us, adult care it is a totally different world. It’s true that in one instant, POOF they’re gone we no longer see them (PH5)”. And one adult physician expressed her wish to anticipate some explanations given to the patient, especially for topics directly related to adolescence: “I think that we could change a bit the attitude by addressing certain topics such as sexuality, birth control, from the age of 15: because I believe that some kids only hear about it in adult care” (AH10)

Improvement axes

Four pediatric healthcare professionals brought up improvement axes:

- **“Peer-Mentoring”** : “The mentoring by another patient” (PH8)
- **Medical transition**: “transition handled by your pediatric physician, whom you have known for a long time, who takes you to the adult care unit and introduces you to your new healthcare team. It is in my opinion a necessary step, in order for the trust being passed on to the adult care service. In my sense it is more serene. I really believe that the symbolic is essential for them...like in any chronic disease” (PH6)
- **Transition to other healthcare professionals**: “We really haven’t heard from us at all, ... from nurses’ point of views. (...) we would need a transition period to communicate [with nurses from adult unit] about the crises, because we know our patients very well” (PH5)
- **Alternation of pediatric and adult consultations**: “Maybe alternate for two years? (...) this way we will have feedback on how it went, and we could make sure they went to the consultation, because I know they would come to our consultation” (PH8)
- **Similar organization for medical appointments**: “there no longer was someone taking care of them. They had to manage their disease by themselves, doctors were no longer doing it for them. It is a major change and it could be quite upsetting for some. I believe that it could be the reason why some patients were lost to follow-up” (PH7)
- **Good communication between physicians of both units**: “I communicate well with X (adult care physician), so every time we call each other and I tell him: one of my patients just turned 18, I am sending you the letter, can you see him?” (PH7)

DISCUSSION

To our knowledge, this study is the first one to explore the perceptions of AYA patients as well as pediatric and adult HCPs regarding the medical care adherence in the context of the transition from pediatric to adult care. Porter et al. previously underlined the need to consider the opinions of HCPs (Porter 2017).

Pediatric to adult care transition is poorly experienced as expressed by SCD patients (Smith 2019) but also by patients with other chronic diseases (Morsa 2018). It is a good reason to propose an intervention improving this care transition, as the non-optimal medical care adherence reported in literature (Berens, 2017; Treadwell, 2011; Candrilli, 2011) during and after this care transition. Our study highlights multiple explanations for this poorly experienced transition: change of habits and change of physicians, but also change in care organization. Pediatric patients have known their physician for many years; they almost grew up with him or her. However, in adult care, patients do not always see the same physician at each medical visit. Patient-physician relationship is an important factor associated to medical appointment adherence (Crosby, 2011).

Also, in pediatric units, HCPs “pamper” their patients, which is definitely not the case in adult care, where patients need to be autonomous. These aspects, which were addressed in our study, were also reported in other chronic diseases (Leroux, 2017).

Another explanation for this poorly experienced transition is that the adult care unit is not as welcoming as the pediatrics unit and in adult care. For instance patients’ pain is not taken into account as quickly as in pediatrics, as reported in our study but also by AYAs in Renedo et al. (Renedo, 2019) and Porter et al. (Porter, 2017) and HCPs (Stollon, 2015).

Young adults in our study rarely talked about patient-caregiver-HCP relationship, however in Porter et al. (Porter, 2017) they expressed their fear but also feelings of being abandoned by caregivers and HCPs alike. Caregiver support is an important factor associated to medical appointment adherence (Crosby, 2011). During the pediatric to adult care transition, the roles of caregivers and patients change (Morsa, 2018): in fact, caregivers must distance themselves (sometimes driven by adult HCPs). And patients need to develop a more active role to become autonomous and responsible for their own health (Porter, 2017; Leroux, 2017). The distance of caregiver in the patient-caregiver-HCP

relationship can be appreciated by young adult patient, as expressed in our study, because the relationship with physician begins centered on patient. This is a major factor of medical care adherence (Stevenson, 2004). Another major factor is that there is no transition between the “pampered adolescent patient” with caregiver “behind” and the adult patient alone and considered autonomous; it is too fast. So, the pediatric to adult care transition needs to be anticipated, as requested by patients and HCPs in our study and in the literature (Am Acad Pediatrics, 2011; DeMontalembert, 2014). This anticipation allows HCPs to take time to facilitate this transition between the pediatric and adult teams. That way, patients can gain autonomy by acquiring new skills and are able to put their trust into new physicians and HCP teams (Morsa 2018). In parallel, good communication and care coordination between pediatric and adult teams is essential as brought up by one physician in our study and underlined in the literature (Cecelia, 2019).

Evaluating chronic disease needs highlights the importance of the information given to AYA patients on general health matters, but also the relevance of their experience, shared with peers, to improve the pediatric to adult care transition (Morsa 2018). The need for more information was expressed by AYA patients and/or HCPs in our study. In SCD literature, young adults expressed the need to receive more than information, to acquire specific skills and prepare mentally before this pediatric to adult care transition: by meeting their future HCPs, getting hands-on training (Porter 2017), improving SCD knowledge and self-management (Cecelia 2019). For the latter, there are numerous ones: medical status, medication, crisis triggers, self-efficacy (Porter 2017), activities limitations (Porter, 2017; Kulandivelu, 2018), healthcare navigation skills (Stollon 2015), transmission, pain management (Kulandivelu, 2018), communication skills (to explain the disease in different contexts) (Kulandivelu, 2018 ; Stollon 2015), parental skills about disease and therapeutics (Stollon 2015). Some of those skills are similar for other chronic diseases: disease adaptation (identity construction, positive attitude development), self-management of the disease and treatment, lifestyle skills (emotional life, sexual life, etc.) (Morsa 2018). About experiential teaching, one HCP in our study suggested “peer mentoring” between pediatric and adult patients, and AYAs with chronic diseases suggested increased sharing of experiences with peers (Morsa 2018).

An intervention to improve the pediatric to adult care transition could be proposed englobing all these aspects. In a global vision of the patient care (biological, clinical, psychologic and social aspects) (Speller-Brown, 2015; Porter, 2014; Porter 2017), the objective would be to promote the independence of patients and increased self-management of their health status (Berens, 2017; Hibbard, 2004). To achieve this objective, it is essential to rely on a multidisciplinary team (Treadwell, 2011). Patients and caregivers must be part of this intervention, because their roles change a lot during this crucial period (Speller-Brown, 2015; Porter, 2014; Cecelia 2019). Furthermore, as reported by HCPs in our study and in the literature (Porter 2017), HCPs need transition-related training, about the disease itself but also about adolescence, with specific pain management and communication skills.

Limitations

As in all qualitative studies, this one contains a subjectivity bias in the data collected. Due to her role as a healthcare provider, the interviewer may have biased the position of the participant who might have wanted to "please" the interviewer by responding in a way that made the hospital look good. Nevertheless, the interviewer was unknown by participants up to that point, as she was not involved in the direct care of patients.

Other studies are needed to provide further insight these topics.

CONCLUSION

The transition from pediatric to adult care is poorly experienced by SCD AYA patients. There are multifactorial explanations: change of habits and physicians, and change in the care organization. This transition could be better experienced with anticipation, which would increase medical care adherence. It will allow HCPs to have time to introduce patients to the new adult team and patients will have time to acquire new skills. Interventions could be proposed to patients such as meeting their future HCPs adult team, sharing experiences with peers. And HCPs could benefit from interventions regarding transition-related training, SCD pain management and dedicated training on adolescence-specific topics.

REFERENCES

- American Academy of Pediatrics; American Academy of Family Physicians; American College of Physicians; Transitions Clinical Report Authoring Group, Cooley, W.C., Sagerman, P.J. (2011). Supporting the health care transition from adolescence to adulthood in the medical home. *Pediatrics*. 128, 182-200.
- Atkin, K., Ahmad, W.I., (2001). Living a 'normal' life: young people coping with thalassaemia major or sickle cell disorder. *Soc. Sci. Med*, 53, 615-626.
- Berens, J.C., Jan, S., Szalda, D., et al. (2017). Young Adults With Chronic Illness: How Can We Improve Transitions to Adult Care? *Pediatrics*. 139. pii: e20170410.
- Blanchet, A., Gotman, A., (2007). *L'entretien* (2nd ed), Armand Colin, Paris.
- Candrilli, S.D., O'Brien, S.H., Ware, R.E., et al. (2011) Hydroxyurea adherence and associated outcomes among Medicaid enrollees with sickle cell disease. *Am J Hematol*. 86, 273-277. doi: 10.1002/ajh.21968. Epub 2011 Feb 15.
- Calhoun, C.L., Abel, R.A., Pham, H.A., et al. (2019). Implementation of an Educational Intervention to Optimize Self-Management and Transition Readiness in Young Adults With Sickle Cell Disease. *Pediatr Blood Cancer*. 66: e27722. doi: 10.1002/pbc.27722.
- Crosby, L.E., Modi, A.C., Lemanek, K.L., Guilfoyle, S.M., Kalinyak, K.A., Mitchell, M.J., (2009). Perceived barriers to clinic appointments for adolescents with sickle cell disease. *J. Pediatr. Hematol. Oncol*, 31, 571-576. doi: 10.1097/MPH.0b013e3181acd889.
- De Montalembert, M., Guitton, C. (2014). Transition from paediatric to adult care for patients with sickle cell disease. *Br J Haematol*. 164, 630-635.
- Elo, S., Kyngas, H. (2008). The qualitative content analysis process. *Journal of Advanced Nursing*, 62, 107-115. doi: 10.1111/j.1365-2648.2007.04569.x
- Hibbard, J.H., Stockard, J., Mahoney, E.R., et al. (2004). Development of the Patient Activation Measure (PAM): conceptualizing and measuring activation in patients and consumers. *Health Serv Res*. 39, 1005-1026.

- Hoegy, D., Guilloux, R., Bleyzac, N., et al. (2020). Sickle cell disease perceptions of caregivers, adolescent, and adult patients: Barriers and facilitators to medical care adherence. *J Adv Nurs*. doi: 10.1111/jan.14456
- Hsieh, H.F., Shannon, S.E., (2005). Three Approaches to Qualitative Content Analysis. *Qualitative Health Research*, 15, 1277-1288. doi: 10.1177/1049732305276687.
- Kaufmann, J.C., (1996). *L'entretien compréhensif* (4th ed), Armand Colin, Paris
- Kinney, T.R., Ware, R.E., (1996). The adolescent with sickle cell anemia. *Hematol Oncol Clin North Am*, 10, 1255-1264.
- Kulandaivelu, Y., Laloo, C., Ward, R., et al. (2018). Exploring the Needs of Adolescents With Sickle Cell Disease to Inform a Digital Self-Management and Transitional Care Program: Qualitative Study. *JMIR Pediatr Parent*. 25:e11058. doi: 10.2196/11058.
- Le Roux, E. (2017). Transition des soins pédiatriques vers les soins pour adultes chez les adolescents porteurs de maladie chronique. Santé publique et épidémiologie. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI. Français.
- Masee, R.V., Bulgin, D., Douglas, C., et al. (2019). Barriers and facilitators to care for individuals with sickle cell disease in central North Carolina: The emergency department providers' perspective. *PLoS One*. 14(5):e0216414. doi: 10.1371/journal.pone.0216414.
- Morsa, M., Lombrail, P., Boudailliez, B., et al. (2018). A qualitative study on the educational needs of young people with chronic conditions transitioning from pediatric to adult care. *Patient Prefer Adherence*, 12: 2649-2660. doi: 10.2147/PPA.S184991
- Porter, J.S., Wesley, K.M., Zhao, M.S., et al. (2017). Pediatric to Adult Care Transition: Perspectives of Young Adults With Sickle Cell Disease. *J Pediatr Psychol*. 42:1016-1027. doi: 10.1093/jpepsy/jsx088.
- Quinn, C.T., Rogers, Z.R., McCavit, T.L., et al., (2010). Improved survival of children and adolescents with sickle cell disease. *Blood*, 115, 3447-3452. doi: 10.1182/blood-2009-07-233700.
- Rees, D.C., Williams T.N., Gladwin M.T., (2010). Sickle-cell disease. *Lancet*, 376: 2018-2031. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61029-X.

- Renedo, A., Miles, S., Subarna, Chakravorty S., et al. (2019). Not Being Heard: Barriers to High Quality Unplanned Hospital Care During Young People's Transition to Adult Services - Evidence From 'This Sickle Cell Life' Research. *BMC Health Serv Res.* 19, 876. doi: 10.1186/s12913-019-4726-5.
- Sabaté, E., (2003). Adherence to Long-term Therapies: Evidence for Action. Geneva: World Health Organization. Retrieved from : http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/ (Accessed June 20, 2016).
- Smith, W.R., Sisler, I.Y., Johnson, S., et al. (2019). Lessons Learned From Building a Pediatric-to-Adult Sickle Cell Transition Program. *South Med J.* 112(3):190-197. doi: 10.14423/SMJ.0000000000000950.
- Speller-Brown, B., Patterson, K.K., VanGraafeiland, B., et al. (2015) Measuring Transition Readiness: A Correlational Study of Perceptions of Parent and Adolescents and Young Adults with Sickle Cell Disease. *J Pediatr Nurs.* 30: 788-796.
- Stevenson, F.A., Cox, K., Britten, N., Dundar, Y. (2004) A systematic review of the research on communication between patients and health care professionals about medicines: the consequences for concordance. *Health Expect.* 7(3): 235-45. doi: 10.1111/j.1369-7625.2004.00281.x.
- Stollon, N.B., Paine, C.W., Lucas, M.S., et al. (2015). Transitioning Adolescents and Young Adults With Sickle Cell Disease From Pediatric to Adult Health Care: Provider Perspectives. *J Pediatr Hematol Oncol.* 37: 577-83. doi: 10.1097/MPH.0000000000000427.
- Thomas, D.R., (2006). A General Inductive Approach for Analyzing Qualitative Evaluation Data. *Am J Eval,* 27, 237-246.
- Tong, A., Sainsbury, P., Craig, J. (2007). Consolidated criteria for reporting qualitative research (COREQ): a 32-item checklist for interviews and focus groups. *International Journal for Quality in Health Care,* 19, 349–357.
- Treadwell, M., Telfair, J., Gibson, R.W., et al. (2011) Transition from pediatric to adult care in sickle cell disease: establishing evidence-based practice and directions for research. *Am J Hematol.* 86, 116–120.

Yang, Y.M., Shah, A.K., Watson, M., et al. (1995). Comparison of costs to the health sector for comprehensive and episodic health care for sickle cell disease patients. *Public Health Rep.* 110: 80-86.

En soumission

Table 1: Demographic data and SCD types of interviewed adolescent and adult patients

	n	Patient's gender	Patient's age (years old)	SCD form
Adolescent patients	A7	F	17	SS
	A9	F	16.5	SC
	A10	M	15	SS
	A11	F	16	SS
	A13	M	17.5	Sß
Adult patients	ADU1	M	23	Sß
	ADU8	M	21	SS
	ADU9	M	19	SS
	ADU10	M	25	SS

Table 2: Demographic data of interviewed adult and pediatric healthcare providers (HCPs)

	n	HCP's gender	HCP's age (years old)	Profession	Worked service
Adult HCPs	AD1	H	25	Nurse	Consultation
	AD2	F	51	Nurse	Consultation
	AD3	F	47	Nurse	Consultation
	AD4	F	39	Nurse	Consultation
	AD5	F	36	Nurse	Hospitalization
	AD6	F	28	Nurse	Hospitalization
	AD7	F	58	Nurse	Hospitalization
	AD8	F	24	Nurse	Consultation & Hospitalization
	AD9	F	46	Nurse	Consultation
	AD10	F	45	Physician	Consultation & Hospitalization
	AD11	H	31	Physician	Consultation & Hospitalization
	AD12	F	36	Physician	Consultation & Hospitalization
	AD13	F	31	Physician	Hospitalization
Pediatric HCPs	E1	F	27	Auxiliary nurse	Hospitalization
	E2	F	58	Auxiliary nurse	Hospitalization
	E3	F	56	Nurse	Consultation
	E4	F	33	Nurse	Consultation
	E5	F	33	Nurse	Hospitalization
	E6	F	31	Physician	Consultation & Hospitalization
	E7	F	39	Physician	Consultation & Hospitalization
	E8	F	36	Physician	Consultation & Hospitalization
	E9	F	51	Physician	Consultation & Hospitalization

Table 3. Compared perceptions of pediatric-adult transition between adolescent and adult patients and (pediatric and adult) healthcare providers

PERCEPTIONS				
	ADOLESCENTS	ADULTS	PEDIATRIC HCPs	ADULT HCPs
SUBJECTIVE EXPERIENCES	Apprehending	Difficult transition experience		
	Changes in habits and new healthcare providers	- Different psychosocial support - "Pampered/like in a cocoon" in pediatric care	- Changes in habits and new healthcare providers - "Pampered/like in a cocoon" in pediatric care	- "Pampered/like in a cocoon" in pediatric care
		Different physician-patient relationship, regarding caregivers		Different physician-patient relationship, regarding caregivers
		Longer for adult HCPs to take patients' pain into account than in pediatric units		
ORGANISATION CHANGES			Source of patients lost to follow-up	
	Follow-up being similar in both care units	Follow-up being similar in both care units but different organization of the medical consultations	Difference in scheduling appointments	Follow-up being similar in both care units
	Differences in leisure activities during hospitalizations		Different waking-up times	
NEEDS AND PROPOSITIONS	Doubts regarding the time and location	Need for more explanations	Lack of knowledge on the organization	
		Need time to adapt to the new care management	Not really anticipated	Wish to anticipate some explanations
			Improvement axes	

2.4 Réflexions post-publication : Vers l'intervention

Les résultats énoncés ci-dessus (234) mettent en avant la nécessité d'une intervention d'amélioration de la transition pédiatrie-adulte dans le cadre de la drépanocytose.

Quatre types d'améliorations de cette transition dans le cadre des maladies chroniques en général sont décrites dans la littérature (237) :

- Les consultations transitionnelles conjointes entre pédiatre et médecin adulte, avant le transfert, où le patient rencontre son futur médecin, reçoit des explications sur la prise en charge en secteur adulte, et visite les locaux de prise en charge adulte ;
- Le coordinateur de soins (en anglais « care navigator »), personne naviguant entre le secteur pédiatrique et adulte pour faire le lien ;
- Le modèle mixte où l'adolescent alterne sa prise en charge entre le secteur pédiatrique et adulte (ce qui sous-entend une communication parfaite) ;
- L'« éducateur », personne aidant l'adolescent à mieux vivre ce moment notamment en constituant des séances en groupes de paires.

Actuellement en France, concernant la drépanocytose ou d'autres maladies chroniques, il n'existe pas de recommandations, même si l'amélioration de la transition fait partie des 11 axes du 3^{ème} plan maladie rare 2018-2022. Les consultations transitionnelles sont plébiscitées (96;238). Elles permettent *a minima* une meilleure coordination des équipes pédiatrique et adulte et la planification de la transition hospitalière (96). De plus, en France, de nombreux Centres Hospitaliers Universitaires (CHU) mettent en place un « espace » dédié à ces consultations comme l'espace « pass'âge » du CHU de Lyon ou « La suite » à l'APHP Necker. Ainsi les patients ont un « temps » et un « espace » dédiés à cette difficile transition (239).

Intervention multifactorielle

La revue de la littérature la plus complète sur les interventions d'amélioration de la transition pédiatrie-adulte retrouve 25 études (240). La plupart s'appuient sur une approche en plusieurs axes : éducatif et « accompagnement » du patient (notamment par un coordinateur de soins), et utilisent pour cela le terme « programme de transition » (en anglais, « transition program »). Deux de ces études concernent la drépanocytose (241;242) dont l'une n'est pas interventionnelle et identifie les facteurs influençant la réussite de la transition (242). Les facteurs majeurs identifiés sont : un jeune âge au moment du début du processus de transition, une distance courte entre le domicile et le lieu de prise en charge, la forme et sa sévérité de la maladie (patients ayant une hémoglobinopathie SC ont plus de ruptures de suivi) (242). A ce jour, au total 4 études interventionnelles (dont 3 non-présentes dans la revue de Davis ; 240) sont disponibles concernant la drépanocytose ; recensées dans le tableau VIII.

Tableau VIII : Etudes interventionnelles d'amélioration de la transition pédiatrie-adulte, dans le cadre de la drépanocytose

Etudes	Hypothèse(s)	Design & Population (nombre & âge)	Méthodes	Résultats
243	Améliorer les connaissances des patients sur leur maladie	Etude de cohorte (2 ans) N=33 patients Age : 15-18 ans (médiane : 17 ans) <i>Evaluation au début et à la fin de l'étude</i>	Duke Sickle Cell Disease Transition Program 12 sessions éducatives (avec brochure d'information) sur 100 thèmes comme les mesures hygiéno-diététiques, la carrière professionnelle et l'orientation, vivre avec la maladie à l'âge adulte. + accompagnement des patients pour rencontrer le médecin adulte et prise du 1 ^e rendez-vous.	Chaque patient a réalisé 3 sessions minimum <u>Au début de l'étude</u> : - Manque de connaissances sur la maladie (surtout sur l'hérédité) - Préoccupations à propos de la transition <u>A la fin de l'étude</u> : - Augmentation des connaissances sur maladie (8.73 vs 9.52 $p=0.07$) - Amélioration globale des émotions négatives sur la transition
241	Favoriser les venues en consultations médicales en secteur adulte	Etude avant-après N=83 patients (leurs parents étaient invités aussi) Age : 17-19 ans (médiane : 18.4 ans)	Transition Pilot Program Journée « visite et rencontres » des locaux et professionnels du secteur adulte, avec explications de la prise en charge en secteur adulte	- Acceptation d'entrée dans l'étude : 41% - Plus importante venue pour consultation médicale en secteur adulte : 3 mois après (75% vs 33% $p=0.0002$) et 18 mois après (49% vs 15% $p<0.0001$)
244	Favoriser l'auto-efficacité et les comportements d'autogestion, diminuerait les venues aux urgences	Etude de cohorte (10 mois) N=22 patients Age : 16-23 ans (médiane : 18.8 ans) <i>T1 = 1-3 semaines avant le début des sessions</i> <i>T2 = après les sessions ± 30 jours</i>	Chronic Disease Self-Management Program 6 sessions psychoéducatives (2.5h/semaine) en groupe de 4-8 patients : Résoudre un problème, Gestion des émotions et sport, gestion douleur et fatigue, Respirer, communiquer et manger, médicament, côtoyer les professionnels de santé.	64% des patients ont réalisé toutes les sessions - Amélioration du sentiment d'auto-efficacité globale $p=0.009$ entre T1 et T2 - Pas de différence significative en termes de qualité de vie, activation du patient, et diminution des venues aux urgences
245	Diminuer les perdus de vue et augmenter l'adhésion médicamenteuse	Etude avant-après Age : 16-19 ans (médiane : 18 ans)	« Orientateur de soins » Personne présente à plein temps en secteurs pédiatrie et adulte et joignable par téléphone - 12-16 ans : information sur la transition et éducation d'auto-gestion -transfert : 1 ^e consultation adulte et dernière pédiatrique avec le médecin adulte et pédiatre - 18-19 ans : suivi pour rappeler les rendez vous et répondre aux questions	- Diminution des perdus de vue (7% à 29%, $p=0.034$) - Augmentation de l'adhésion médicamenteuse – reportée soi-même ($p=0.047$) - Augmentation nombre de rendez vous réalisés– reportée soi-même ($p=0.096$) - Pas d'amélioration du nombre ou fréquence d'hospitalisations par patient

Ces 4 études sont des études pilotes. Elles présentent toutes une intervention multifactorielle, présentée comme un « programme de transition » avec un axe éducatif et/ou un axe d' « accompagnement » du patient. Elles intègrent des patients entre 15 et 23 ans, en cours de transition.

Cet aspect multifactoriel des interventions peut être rapproché de l'idée de prendre en compte le patient dans sa « globalité » prenant donc en considération les facteurs biologiques, cliniques, psychologiques et sociaux des patients (246 ;247). L'approche biopsychosociale aussi appelée socio-écologique (248 ;249) répond à cette définition. Elle est introduite par Engel en 1980 et s'oppose au modèle en santé strictement biomédical et s'intègre dans une approche systémique du patient (250).

Le modèle SMART (ou socioecological model of adolescent and young adult readiness to transition) est une de ces approches biopsychosociales et concerne la préparation à la transition pédiatrie-adulte. Elaboré pour les patients adolescents et jeunes adultes atteints de cancer (251), il a ensuite été adapté pour la drépanocytose (249) : la figure 3 le présente.

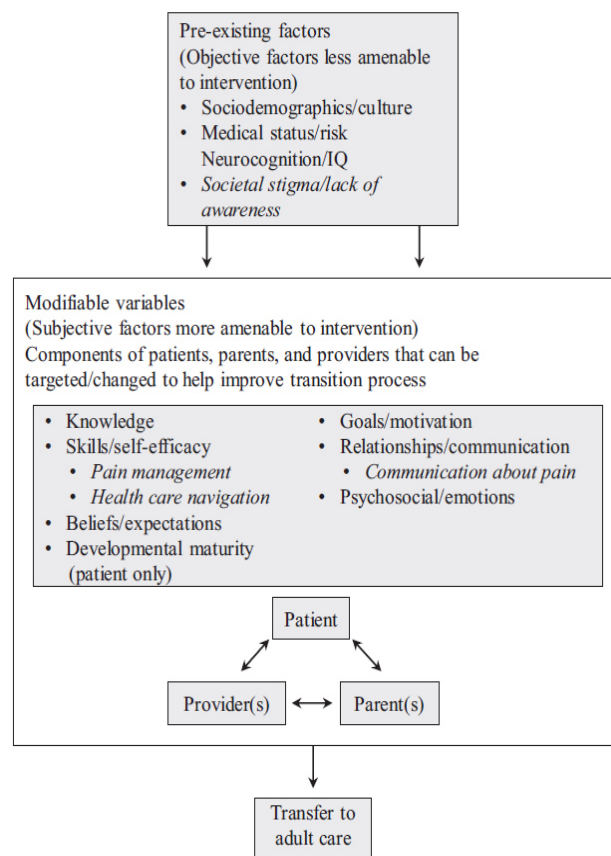


Figure 3: Socioecological model of adolescent and young adult readiness to transition (SMART) (249).

Ce modèle comprend des facteurs inhérents aux patients, aux aidants et professionnels de santé, modifiables ou non. Il prône la nécessité d'une intervention visant notamment à

améliorer l'auto-efficacité du patient, l'acquisition des connaissances et compétences vis à vis de la gestion de la douleur et l'orientation dans le système de soins (249).

Evaluation robuste

L'AdTher est un des objectifs des programmes de transition (240) mais peu l'évalue à proprement parler. Les évaluations de ces programmes portent plutôt sur des critères cliniques et le vécu de la transition par les patients.

Cependant la qualité méthodologique de ces évaluations est discutable et ainsi la conclusion sur leur efficacité est difficile à poser (238). Ceci est dû notamment à la complexité des interventions évaluées, à la multiplicité des résultats et à la méthodologie peu robuste de ces évaluations (peu de randomisation et nombre faible de patients) (252).

Dans notre recherche bibliographique sur les programmes de transition dans le cadre de la drépanocytose, aucun essai clinique contrôlé randomisé n'a été retrouvé. Parmi les 4 études pilotes présentées dans le tableau VIII, 2 d'entre elles sont des études de cohorte (243;244), et 2 autres des études avant-après (241;245). Ces études réalisent des évaluations statistiques sur les connaissances des patients, la qualité de vie, le recours aux soins, l'AdMed, etc. Une revue de la littérature recense les études utilisant une méthodologie robuste, telle que l'essai clinique contrôlé randomisé, pour évaluer les programmes de transition pédiatrie-adulte : elle ne recense que 4 études dont aucune ne s'intéresse à la drépanocytose (253).

Eu égard aux forces et faiblesses des interventions existantes actuellement, l'intervention proposée se présente sous la forme d'un programme de transition multifactoriel, centré sur le patient en incluant également l'aidant ; son évaluation sera basée sur une méthodologie robuste telle que l'essai clinique contrôlé randomisé.

3. Proposition d'intervention DREPADO

L'étude interventionnelle proposée s'intitule DREPADO. Il s'agit d'un programme de transition comprenant des séances éducatives, un accompagnement et des séances psychologiques. Il est intégré à un essai clinique multicentrique, contrôlé randomisé, en ouvert.


3.1 Article Trials 2020

STUDY PROTOCOL

Open Access

Impact of a paediatric-adult care transition programme on the health status of patients with sickle cell disease: study protocol for a randomised controlled trial (the DREPADO trial)



Delphine Hoegy^{1,2,3,4*} , Nathalie Bleyzac^{5,6}, Alexandra Gauthier-Vasserot^{4,7,8,9}, Giovanna Cannas^{4,8,9,10}, Angélique Denis¹¹, Arnaud Hot^{10,12}, Yves Bertrand^{4,7,12}, Pauline Ocelli^{11,13}, Sandrine Touzet^{11,13}, Claude Dussart^{1,14}, Audrey Janoly-Dumenil^{1,2,3} and DREPADO study group

Abstract

Background: Thanks to advancements in medical care, a majority of patients with sickle cell disease (SCD) worldwide live beyond 18 years of age, and therefore, patients initially followed in paediatric departments are then transferred to adult departments. This paediatric-adult care transition is a period with an increased risk of discontinuity of care and subsequent morbidity and mortality. During this period, the patient will have to manage new interlocutors and places of care, and personal issues related to the period of adolescence. To take into consideration all these aspects, an interesting approach is to use the whole system approach to the patient, as presented in the biopsychosocial approach. The aim of this trial is to evaluate the impact of the proposed biopsychosocial paediatric-adult transition programme.

Methods: The DREPADO study is a multicentre randomised control trial comparing a control group (Arm A) to an interventional group with a paediatric-adult transition programme based on a biopsychosocial approach (Arm B). To be included, patients should have the SS, SC, or Sβ form of sickle cell disease and be aged between 16 and 17 years. The randomisation in a 1:1 ratio assigns to Arm A or B. The primary outcome is the number of hospital admissions and emergencies for complications in the index hospital, in the 2 years after the first consultation in the adult department of care. Secondary outcomes consider the quality of life, but also include coping skills such as sense of self-efficacy and disease knowledge. To provide patient and parent knowledge and coping skills, the transition programme is composed of three axes: educational, psychological, and social, conducted individually and in groups.

Discussion: By providing self-care knowledge and coping skills related to SCD and therapeutics, helping empower patients in relation to pain management and emotions, and facilitating the relationship to oneself, others, and care in Arm B of the DREPADO study, we believe that the morbidity and mortality of patients with SCD may be reduced after the proposed paediatric-adult transition programme.

Trial registration: ClinicalTrials.gov, ID: NCT03786549; registered on 17 December 2018; <https://clinicaltrials.gov/>.

Keywords: Sickle cell disease, Paediatric-adult care transition

* Correspondence: delphine.hoegy@chu-lyon.fr

¹EA 4129 P2S Parcours Santé Systémique-Université Claude Bernard Lyon 1, Université Lyon 1, Lyon, France

²Pharmacie Hôpital Edouard Herriot, Hospices Civils de Lyon, 5 place d'Arsonval, 69003 Lyon, France

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s). 2020 **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

Contributions to the literature

- Sickle cell disease (SCD) is poorly represented in the literature on chronic diseases, in particular on the management of care.
- During the paediatric-adult transition, there is an increased risk of discontinuity of care and subsequent morbidity and mortality, so improvement is essential. Based on scientific evidence, the proposed paediatric-adult transition programme used a biopsychosocial approach to consider the patient and their family within the whole system.
- Using the methodology of randomised controlled trials, this protocol contributes to the construction of evidence on the paediatric-adult transition of patients with SCD.

Background

Sickle cell disease (SCD) is a chronic, genetic disease, widespread both around the world and in France. After diagnosis, patients with SCD require medical follow-ups, which are essential to prevent complications. The most frequent complications are vaso-occlusive crises (VOC; which are painful), acute chest syndrome (ACS), and stroke. Thanks to advancements in medical care, a majority of SCD patients worldwide live beyond 18 years of age [1], and therefore, patients initially followed in paediatric departments are then transferred to adult departments.

For patients with chronic disease such as SCD, this paediatric-adult care transition is a period with an increased risk of discontinuity of care [2, 3]. During this period, adherence to medication is sub-optimal [1, 4] and the rate of missed clinical appointments is high [5]. Furthermore, the highest morbidity and mortality is observed between 17 and 18 years of age [6], and young adults frequently use acute care (emergency care and hospitalisations) after paediatric-adult transition [7].

During the paediatric-adult transition, the patient will have to manage new interlocutors and places of care, as well as a different organisation of this. An important aspect to improve the health status of patients is, therefore, to involve both paediatric and adult departments of care in the transition [3]. In addition, the patient will have to manage personal issues related to the period of adolescence [8]: a period of psychological upheaval and adaptation of family roles [9]. To assess the needs of patients with SCD during this transition period, a qualitative study was conducted in Lyon (France). Parents, as well as adolescent and adult patients with SCD, were individually interviewed about it. Results revealed individual and also family needs that concerned knowledge of the disease, coping skills, therapeutics, and psychosocial aspects [10].

To take into consideration all these aspects, an interesting approach is to regard the patient with a whole system approach, as presented in the biopsychosocial or social-ecological model [11]. Based on this approach, the Social-Ecological Model of Adolescent and Young Adult Readiness to Transition (SMART) proposes a conceptual framework that describes factors influencing paediatric-adult transition in SCD [12]. This includes bioclinical factors such as complications, psychological factors such as pain perception, and social factors such as scholar absenteeism [12]. Some of these factors may be modified and therefore these could become part of the patient's coping skills [11, 12]. For instance, a coping skill for managing complications may be knowing when to go to the hospital based on a patient's own pain threshold. For this, a pluridisciplinary team is required [12].

Currently, only pilot studies of transition programmes based on biopsychosocial approaches have been performed [13–16], with encouraging primary results [13].

The DREPADO open-label, individual, multicentre, randomised controlled trial (RCT) proposes to assess a paediatric-adult transition program for patients with SCD based on a biopsychosocial approach and SMART compared to standard care management. As compared to available studies that have investigated the paediatric-adult care transition [13], the originality of this study is the biopsychosocial approach coupled to its randomised controlled design. The purpose of the article is to present the DREPADO study protocol.

Methods/Design

The aim, design, and setting of the study

The DREPADO RCT seeks to assess the impact of a paediatric-adult transition programme. This trial is an interventional study. It is an open-label, individual, multicentre RCT comparing a control group (Arm A) to an interventional group with a paediatric-adult transition SCD programme based on the biopsychosocial approach (Arm B).

The DREPADO trial is a French national RCT including centres specialised in SCD patient care, involved in the SCD health network (*Maladie Chronique du Globule Rouge et des autres maladies de l'érythropoïèse* Filière - MCGRE) accredited by the French Ministry of Health and motivated to participate in this study. The coordinating centre is Lyon University Hospital, and five other centres will participate (Créteil, APHP Kremlin-Bicêtre, Martinique, APHP Necker, Pontoise).

The follow-up period is a maximum of 4 years for each patient. Outcomes is assessed at baseline (T-inclusion), at transfer date – which corresponds to the first consultation in the adult department of care (T-transfer), 12 months after transfer (T-12), and 24 months after transfer (T-24).

Study subjects

The study focuses on adolescent patients with SCD and their caregivers. The patient-caregiver dyad is included. The inclusion period is expected to be 2 years.

Inclusion criteria

Patients are included if they fulfil the following conditions: having the SS, SC, or S β form of SCD; aged between 16 and 17 years; orally agreeing to participate. The caregiver is included if they fulfil the following conditions: parent or legal guardian of the patient; aged more than 18 years; having provided a signed written consent for him/herself and for the patient.

Non-inclusion criteria

Patients and caregivers with any of the following conditions are excluded: presence of any known and major cognitive or psychiatric disorder that could, according to the judgement of the investigator, hamper intervention or evaluation, and/or familial history of such disorder; patients considered healed after stem cell transplantation. No concomitant care, interventions, or enrolment to other trials are prohibited by participation in the DREPADO trial.

Withdrawal and discontinuation

Participants can withdraw voluntarily at any time during the trial. Participants who are not present at intervention and/or evaluation are contacted by telephone; after four unsuccessful calls, participants are considered dropouts.

Sample size and recruitment

A total of 196 (98 in each group) is required to detect at least a 15% reduction of the hospitalisation rate for complications 2 years after the transfer in the intervention group compared to the control group. This reduction assumes a hospitalisation rate of 3.5 per patient per year [7] with 80% power and the use of a two-sided test at a significance level of 5% and a 10% inflation factor to anticipate study deviations (missing data, withdrawal, loss to follow-up).

Participants are recruited in the hospital when they come for a medical consultation or at the end of a hospitalisation for complications. Potential participants are screened. The investigator informs the patient and caregiver about the study, following which the patient gives oral consent and the patient's caregiver the written informed consent for patient participation. The information note and consent form is presented in Additional file 1. When the patient legally becomes an adult (i.e. at 18 years of age in France), he will give his/her own written informed consent.

Randomisation and blinding

Participants are randomly assigned to one of the two groups at a 1:1 ratio using a minimisation algorithm. The minimisation factors are the centre, the type of SCD, and the occurrence of VOC during the year before inclusion. Allocation is done using a central randomisation system (Ennov Clinical, version 7.5.710.4, San Francisco, CA, USA). At each centre, a clinical research associate delegated by the investigator and who is trained in good clinical practice (GCP) logs into the central randomisation system and inputs patient information; a random number and group assignment are then immediately given by the system. Because DREPADO is an open-label trial, the clinical research associate directly informs the patient-caregiver dyad of the arm to which they are assigned (Arm A or B).

Study scheme

The Standard Protocol Items: Recommendation for Interventional Trials (SPIRIT) flow diagram is presented in Fig. 1 and the detailed study scheme in Fig. 2.

Arm A – control group

Patients and caregivers randomised to the control group receive the standard care management used in the study centre, including a joint consultation with a paediatrician and an internist/haematologist between the age of 16 and 18 years, and a visit to the adult department of care.

Arm B – intervention group

In addition to standard management, patients and caregivers randomised to the intervention group benefit from the SCD paediatric-adult transition programme. Based on the biopsychosocial approach, this consists of three structured axes, the objectives of which and practical details are summarised in Table 1.

The modifiable factors are used as coping skills during the educative, the psychological, and the social axis. The objective of the educative axis is to provide knowledge and coping skills related to self-care management. It is conducted at home with the patient and his/her parent by a healthcare professional trained in patient education. The objective of the psychological axis is to help empower patients in relation to pain management and emotions. It is conducted at hospital with only the patient by a healthcare professional trained in therapeutic hypnosis. The objective of the social axis is to facilitate the relationship to oneself, others, and care. It is conducted in a 'neutral place' (not at home and not at the hospital) with a group of patients by a healthcare professional trained in patient education and an expert adult patient also trained in patient education.

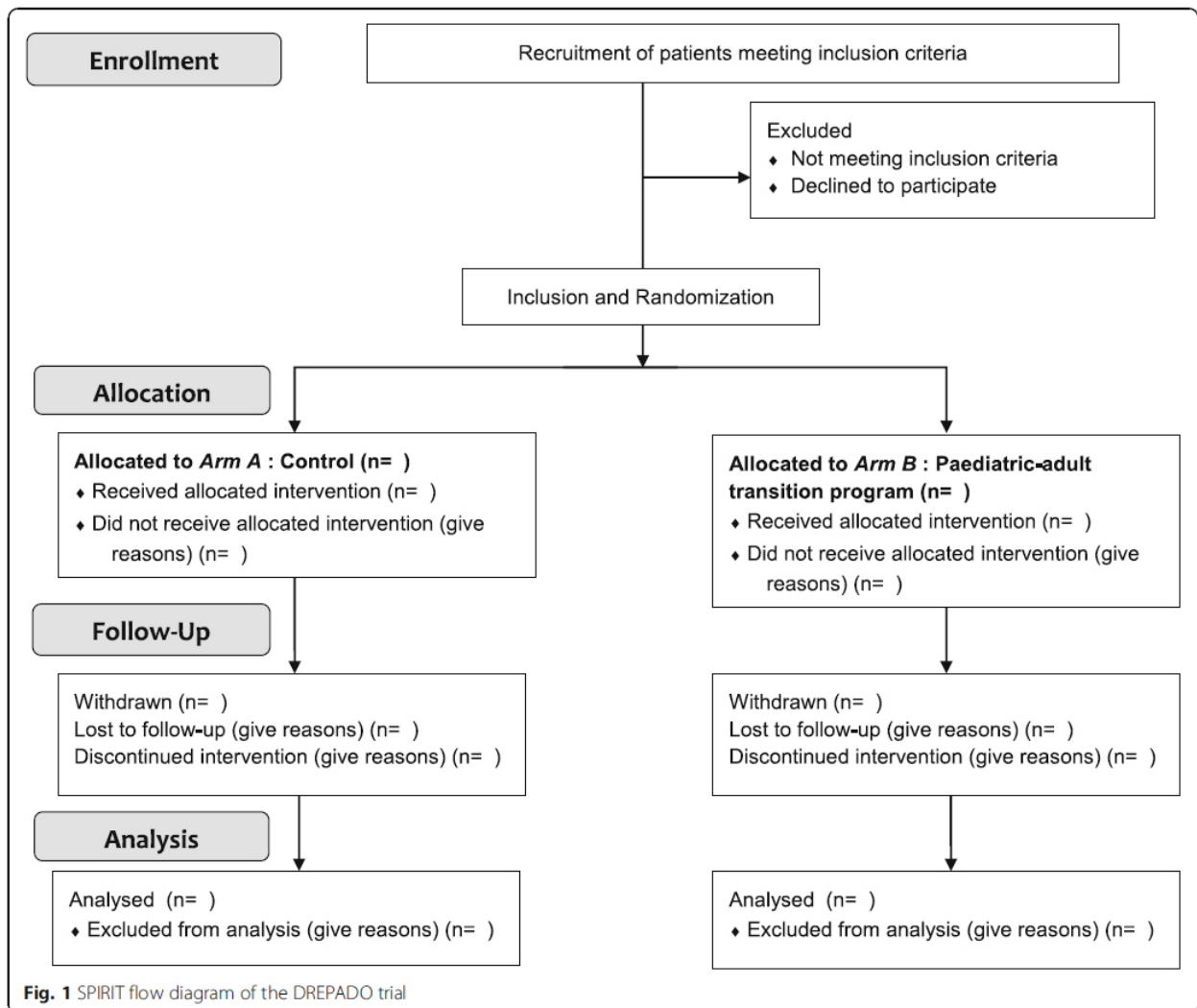


Fig. 1 SPIRIT flow diagram of the DREPADO trial

Outcome measurements

The primary outcome is number of hospital admissions and emergencies in the index hospital for complications (i.e. VOC, ACS, and/or stroke) in the 2 years after T-transfer.

To evaluate the biopsychosocial approach, the secondary outcomes include bioclinical, psychological, and social factors, measured at T-inclusion, T-transfer, T-12, and/or T-24, collected from patients and/or parents. With regard to the indirect bioclinical factors, the use of care is evaluated by the incidence of emergency visits and medical consultations at T-24. Medication adherence is also measured at T-inclusion, T-transfer date, T-12, and T-24 by adapted Medication Intake Survey-Asthma (MIS-A) [17] adapted for SCD and Medication Adherence Report Scale (MARS) [18]. Psychological factors, such as pain perception, and social factors, such as school absenteeism is measured by self-declaration. Quality of life is evaluated using the brief World Health

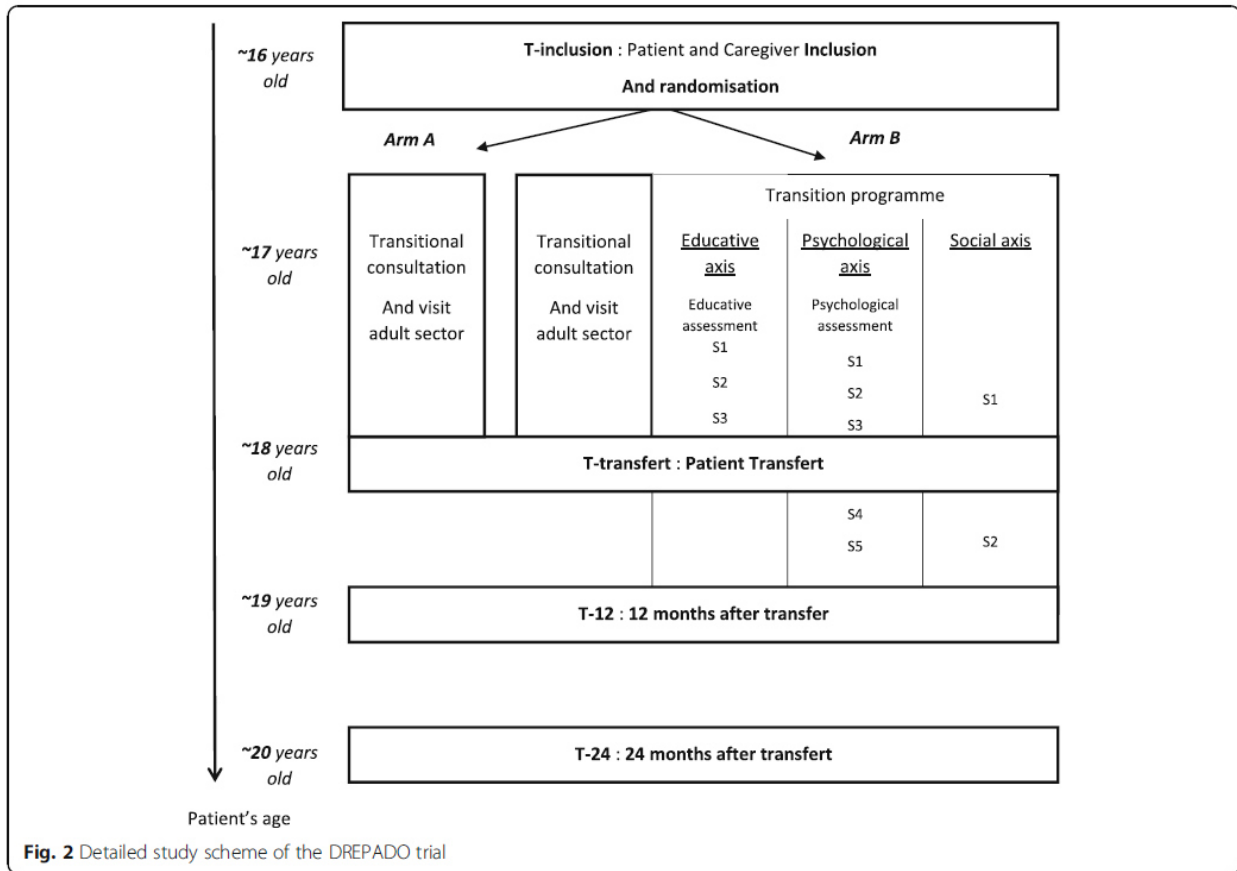
Organisation Quality of Life questionnaire (WHOQOL-Brief), and skills are measured by questionnaires, such as the health literacy using the European Health Literacy Questionnaire (HLS-EU-Q16) [19], self-efficacy feeling using the Self Efficacy Specific Instrument – Sickle Cell Disease (SCD-SES) [20]; these are measured at the T-inclusion, T-transfer, T-12, and T-24. All the data sources are presented in Table 2.

At the end of the study, the lived experience of a sample of patients, parents, and contributors is evaluated. The cost-effectiveness and the implementation of the transition programme are also secondary outcomes.

Data collection and management

The data collection plan is presented in Table 2

The study data will be collected on a secure electronic case report form (eCRF) (Ennov Clinical, version 7.5.710.4, San Francisco, CA, USA), that will be available at each centre through an Internet portal. In each centre,



eCRF users have their own personal login. A clinical research associate, delegated by the centre investigator and who is trained in GCP, enters data into the eCRF.

No personal identifying information will be mentioned on the eCRF. Each patient included the study will be assigned a unique identification number that will consist of the identification number of the investigational centre, the initials of the patient, and the chronological inclusion number of the patient.

Multiple external validation checks will be applied: examination of the source documents and cross-checking with the data recorded in the eCRF as to its accuracy, the presence of missing data, and the consistency of data. The eCRF will only include the data necessary for the analysis to be reported in a scientific publication.

All study data will be stored securely at Lyon University Hospital. All electronic data will be secured on a password-protected laptop. Paper-based study documents

Table 1 The three axes of paediatric-adult transition programme

Axes	Public	Objectives	Contents	Practical details	Providers
Educative	Patient and caregiver dyad	Providing self-care knowledge and skills related to SCD and therapeutics	Knowledge and coping skills, with patient needs assessment	Face to face At patients' home 3 sessions of 2 h	One healthcare professional, trained in patient education and in SCD
Psychological	Individual patient	Helping empower patients in relation to pain management and emotions	Knowledge and coping skills, with patient needs assessment	Face to face At hospital 6 sessions of 1.5 h	One healthcare professional, trained in therapeutic hypnosis and in SCD
Social	Group of 4 to 8 patients	Facilitating the relationship with oneself, others, and care	Coping skills	Face to face At 'neutral place' as association patient place 2 sessions of 2 h	One healthcare professional and one expert patient, both trained in patient education and in SCD

h hour, *SCD* sickle cell disease

Table 2 Data collection plan

Outcomes		Time point				Population		Data sources
		T-inclusion	T-transfer	T-12	T-24	Patient	Parent	
Use of care	Hospitalisations for VOC, ACS, stroke		X		X	X		Medical records
	Emergency visits, medical consultations, imaging exams		X		X	X		Medical records
Medication adherence		X	X	X	X	X		2 questionnaires (MARS and adapted-MIS-A)
School absenteeism			X		X		X	Auto declaration
Quality of life		X	X		X	X		26-item questionnaire (WHOQOL-Brief)
Health literacy		X	X		X	X		16-item questionnaire (HLS-EU-Q16)
Disease and therapeutic knowledge		X	X		X	X	X	36-item questionnaire
Patient activation		X	X		X	X		13-item questionnaire
Sense of self-efficacy						X		9-item questionnaire (SCD-SES)
Transition preparation		X	X		X	X		20-item questionnaire (TRAQ)
Pain perceptions	At home			X	X	X		Auto declaration (book)
	Intensity during hospitalisations		X		X	X		Medical records

ACS acute chest syndrome, *HLS-EU-Q16* European Health Literacy Questionnaire, *MARS* Medication Adherence Report Scale, *adapted-MIS-A* Medication Intake Survey-Asthma, *SCD-SES* Self-Efficacy Specific instrument – Sickle Cell Disease, *TRAQ* Transition Readiness Assessment Questionnaire, *VOC* vaso-occlusive crisis, *WHOQOL-Brief* World Health Organization Quality of Life brief questionnaire

will be stored in a secure filing cabinet at each centre. All electronic documents containing names or personal identifying information, necessary for the follow-up of the study, will be stored separately from other study data and protected by a code number. Access to these files will be limited to research staff involved in the study.

The trial statisticians will have access to the data set for the final analysis of trial outcomes. They will receive checked and validated data from the eCRF with no personal identifying information.

Monitoring and participant safety

The Trial Steering Committee (TSC) will be responsible for overseeing the progress of the trial and will meet at regular intervals. The TSC includes the principal investigator, the investigators of the centres, and the trial coordinators/project managers. The TSC has developed the study protocol and is responsible for data collection, management, publications, and the final data set. The committee is responsible for finding solutions to unforeseen questions/problems that may arise in the course of the study.

One monitoring session will be conducted per year in each centre by the clinical research department of the Lyon University Hospital. To ensure conformity to GCP, the medical records, informed consent forms, and the eCRFs will be checked.

No interim analysis or harms are expected, and therefore no premature stop of the trial is anticipated and no auditing by an independent committee is needed.

According to French law, the study does not require a formal data monitoring committee as it is a trial with known minimal risks.

Statistical analysis plan

Demographics and other characteristics are reported descriptively and according to treatment group. Means and standard deviation (SD), or medians and ranges when appropriate are calculated for continuous variables. Categorical variables will be presented using numbers and percentages.

The crude rate of hospitalisations due to complications will be calculated by dividing the total number of hospitalisations due to VOC, ACS, and stroke occurring after transfer by the total duration of follow-up of all patients in each group. The treatment effect will be assessed using a multivariable Poisson regression model with the study group as a factor, adjusting for minimisation factors and relevant patient characteristics and the length of follow-up as the offset. Results will be expressed as a rate ratio with 95% confidence interval. A negative binomial model will be fitted if data are over-dispersed. The same analyses will be performed for the association between intervention and other secondary outcomes.

Analysis of covariance (ANCOVA) will be used to evaluate the intervention effect at T-24 on all the secondary outcomes evaluated by questionnaires. Scores will be computed and depicted at each assessment by following the scoring procedures for each questionnaire. Each ANCOVA will include the baseline measure (T-inclusion)

and minimisation factors as covariates. Changes over time for each score will be also assessed using generalized estimation equation analyses to test the effect of group, time, and the interaction group time after controlling for minimisation factors and relevant patient characteristics.

Dissemination and data sharing statement

Important protocol modifications will be communicated to the relevant parties by sending the updated protocol to investigators.

There are no current plans for granting public access to the full protocol, participant-level data set or statistical code. However, if researchers wish to access the data set (e.g. to conduct a secondary analysis or meta-analysis) the project management committee will facilitate this.

The principal investigator will have access to the data and will take full responsibility for the analysis and publication of the results. Once the main analyses have been undertaken, data will be available upon reasonable request.

Results will be communicated through scientific publications, and one press release made in conjunction with a patient association (SOSglobi). Following this, an oral presentation will be given to the SCD health network (*Filière - MCGRE*) accredited by the French Ministry of Health.

Discussion

Owing to the risk of discontinuity of care in chronic disease patients, it is essential to improve the paediatric-adult care transition. The DREPADO project is the first RCT designed to assess the impact of a paediatric-adult transition programme. The latter is based on the available literature [3] and on a recent previous qualitative study [10]. In accordance with this, it involves both paediatric and adult departments of care by starting the intervention in a paediatric department and continuing it in adult department of care. In addition, the qualitative study found that the needs of parents and patients were biopsychosocial, both individual and familial [10]. Added to that, the modifiable factors of the SMART [11, 12] were included in the three axes of the programme, to become patients' coping skills. Furthermore, because the previous qualitative study [10] found the need for an integrated caregiver programme, the educative axis involves both the patient and their parent. This axis is conducted at home as this is patient's environment as opposed to the hospital, which is the environment of care [21].

The primary outcome is bioclinical, which is more objective than complications measured in terms of pain. Secondary outcomes consider aspects related to the patient using a whole system approach, such as quality of life, but also include coping skills such as sense of self-efficacy, health literacy, and disease knowledge. In addition, as the transition of care is stressful and

generally experienced by both patients and their parents, lived experiences of the proposed care transition programme are also evaluated.

The major strength of the DREPADO trial is the proposed intervention using a biopsychosocial, whole system approach to the patient, which aims to reflect as much as possible the real needs of patients and their family. In addition, needs are assessed at the beginning of the psychological and educative axes, in order to individualise the intervention. Another strength of the intervention is the participation of expert patients in the social axis; his/her experiential knowledge promotes sharing between the adolescents in the group and provides real-life examples of coping skills and advice [22]. The major limitation of DREPADO trial is the difficulty to implement the transition programme, as the intervention is complex [23]; it involves different departments of care, different places of intervention (home, hospital, 'neutral place'), and different types of expertise (or the training of personnel in several different fields). This complexity requires good communication and coordination between interlocutors; to aid in this regard, the DREPADO study group provides each centre tools for communication and training. Another potential limitation is patient adherence to the programme, and the strategies to improve this are also based on communication, using, for example, paper schedules and reminder text messages.

The DREPADO RCT has multiple perspectives. First of all, for patients and their parents, this trial should show a better health status, quality of life, and a better experience of this difficult period of care. For healthcare professionals, it is expected to provide a model of paediatric-adult care transition for SCD. Furthermore, the methodological quality renders possible the evaluation of the efficacy and efficiency of the proposed programme. If conclusive, it will be possible to adapt it and test it in other chronic diseases presenting the same care transition problem [2]. For public health, the DREPADO trial results will be multiple. By focusing on this population of sub-Saharan origin with low visibility and high social vulnerability [24], this study will reduce the social inequalities in the healthcare system experienced by patients with SCD and their families. Also, by improving the health status, quality of life, and care of patients with SCD, the indirect cost of complications will decrease.

The DREPADO study is the first RCT designed to assess the impact of a paediatric-adult transition programme based on a biopsychosocial approach. By providing self-care knowledge and coping skills related to SCD and therapeutics, helping empower patients in relation to pain management and emotions, and facilitating the relationship to oneself, others, and care, we believe that the morbidity of patients with SCD may be reduced after the proposed transition programme.

Supplementary information

Supplementary information accompanies this paper at <https://doi.org/10.1186/s13063-019-4009-9>.

Additional file 1.

Additional file 2. SPIRIT 2013 Checklist: Recommended items to address in a clinical trial protocol and related documents*.

Abbreviations

ACS: Acute chest syndrome; eCRF: Electronic case report form; GCP: Good clinical practice; PREPS: Projet de Recherche sur la Performance du Système de Soins; RCT: Randomised controlled trial; SCD: Sickle cell disease; SMART: Social-Ecological Model of Adolescent and Young Adult Readiness to Transition; SPIRIT: Standard Protocol Items: Recommendation for Interventional Trials; T-12: 12 months after transfer; T-24: 24 months after transfer; T-inclusion: Baseline; T-transfer: Transfer date – which corresponds to the first consultation in the adult department of care; TSC: Trial Steering Committee; VOC: Vaso-occlusive crisis; WHOQOL: World Health Organisation Quality of Life Brief Questionnaire

Acknowledgements

The DREPADO study group collaborators:

C. Pivot, chief of pharmacy Hospices Civils de Lyon.

C. Pondarre, paediatrician at the Centre Hospitalier Inter Communal de Creteil.

F. Galactéros, internist at the AP-HP Henri Mondor and medical coordinator of the *Maladie Chronique du Globule Rouge et des autres maladies de l'érythro-poïèse (Filière -MCGRE)*.

E. Fois, internist at the AP-HP Henri Mondor.

M. De Montalembert, paediatrician at the AP-HP Necker and president of the ROFSED.

J.B. Arlet, internist at the AP-HP HGPE.

G. Elana, paediatrician at the University Hospital of Martinique.

K. Michaux, paediatrician at the University Hospital of Martinique.

C. Guillon, paediatrician at the AP-HP Kremlin-Bicêtre.

C. Chantalat, internist at the AP-HP Kremlin-Bicêtre.

S. Eyssette-Guerreau, paediatrician at the Hospital of Pontoise.

L. Blum, internist at the Hospital of Pontoise.

Standard of reporting

The Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials (SPIRIT) checklist 2013 have been followed. It is provided in Additional file 2.

Trial status

The RCT DREPADO is currently recruiting. The first enrolment was realised on 16 January 2019, and this article was submitted on 24 September 2019. To date, eight participants have been recruited.

The recruitment will be completed at the approximate date of 1 April 2022. ClinicalTrials.gov, ID: NCT03786549.

This is the first version of the protocol, approved by a French ethics committee on 26 September 2018.

When the last patient undergoes his final evaluation (T-24), the trial will be completed.

Authors' contributions

DH wrote the protocol, submitted the protocol to the national tender, enrolled the hospital centres and participated in their coordination. PO and ST wrote the methodology of the protocol and planned the study. AD performed the statistical analysis. ST supervised the health economics study. AJD, NB, GC, and AGV co-wrote and corrected the protocol, assessing the potential clinical impact of each error detected. CD, YB, and AH co-wrote the protocol. All authors read and approved the final manuscript. The DREPADO study group (contactable at etude.drepado@chu-lyon.fr) is composed of those authors and Stéphanie Poupon-Bourdy who participated in its coordination; Fanny Nusbaum, Karim Khadem and Ronald Guilloux who corrected the protocol; and Daniela Cuzzubbo who assessed the potential clinical impact of each error detected.

Authors' information

DH is the project manager, participating pharmacist, a member of the P2S research unit, and a member of the study group. AGV is the paediatric co-investigator in the Lyon centre, and a member of the study group. GC is an adult co-investigator in the Lyon centre and a member of the study group. AD is a biostatistician and member of the study group. AH is an adult co-investigator in the Lyon centre and a member of the study group, and chief of the Lyon MCGRE centre. YB is the principal investigator, director of the haematology pediatric department in Lyon and a member of the study group. ST holds scientific responsibility and is a member of the study group. NB and PO are members of the study group. CD is director of the P2S research unit and a member of the study group. AJD is the co-project manager, a member of the P2S research unit and a member of the study group.

Funding

This work was supported by the French Ministry of Health, grant number 69HCL18_0039 as PREPS (*Projet de Recherche sur la Performance du Système de Soins*) 2017. The funders had no role in the design of the study, collection, analysis, interpretation data and in writing this manuscript.

Availability of data and materials

The data sets used and/or analysed during the current study available from the corresponding author on reasonable request.

Ethics approval and consent to participate

This study will be conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. According to French law, the study protocol has been reviewed and the French ethics committee (south west and overseas III Protection to Person Committee) approved the study for all centres on 26 September 2018. This RCT has been registered at clinicaltrials.gov (number NCT03786549 on 17 December 2018).

Any substantial change is subject to a written amendment submitted to the promoter, who must obtain a favourable opinion from the Protection to Person Committee before implementation. All amendments to the protocol must be made known to all investigators involved in the research.

According to French law, all patients and caregivers will be verbally informed about the study and will receive an information form. For inclusion, the patient (i.e. under 18 years of age in France) will give oral consent and the patient's caregiver the written informed consent for patient participation. When the patient legally becomes an adult (i.e. at 18 years of age in France), he will give his/her own written informed consent.

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

The DREPADO study group

contactable to etude.drepado@chu-lyon.fr is composed of: Delphine Hoegy, Audrey Janoly-Dumenil, Nathalie Bleyzac, Alexandra Gauthier-Vasserot, Giovanna Cannas, Amaud Hot, Yves Bertrand, Pauline Occelli, Sandrine Touzet, Angélique Denis, Claude Dussart, Stéphanie Poupon-Bourdy, Fanny Nusbaum, Daniela Cuzzubbo, Karim Khadem, Ronald Guilloux.

Author details

¹EA 4129 P2S Parcours Santé Systémique-Université Claude Bernard Lyon 1, Université Lyon 1, Lyon, France. ²Pharmacie Hôpital Edouard Herriot, Hospices Civils de Lyon, 5 place d'Arsonval, 69003 Lyon, France. ³Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Université Claude Bernard Lyon 1, Université Lyon 1, Lyon, France. ⁴INSERM U1111-CNRS UMR 5308 ENS Lyon, Université Lyon 1, Lyon, France. ⁵EMR 3738, PK/PD modeling in oncology, Université Claude Bernard Lyon 1, Université Lyon 1, Lyon, France. ⁶Centre Antipoison, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France. ⁷Institut d'Hématologie et d'Oncologie Pédiatrique de Lyon, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France. ⁸Laboratoire Interuniversitaire de Biologie de la Motricité (LIBM) EA7424, Université Claude Bernard Lyon 1, Université Lyon 1, Lyon, France. ⁹Laboratoire d'Excellence du Globule Rouge (Labex GR-Ex), PRES Sorbonne, Paris, France. ¹⁰Médecine Interne, Hôpital Edouard Herriot, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France. ¹¹Pôle Santé Publique, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France. ¹²Centre de Référence Constitutif Syndromes Drépanocytaires

Majeurs, Thalassémies et Autres Pathologies Rares du Globule Rouge et de l'Erythroïde, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France. ¹³EA 7425 HESPER Health Services and Performance Research, Université Lyon 1, Lyon, France. ¹⁴Pharmacie Centrale, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France.

Received: 16 October 2019 Accepted: 18 December 2019

Published online: 10 February 2020

References

- de Montalembert M, Guitton C. French Reference Centre for Sickle Cell Disease. Transition from paediatric to adult care for patients with sickle cell disease. *Br J Haematol*. 2014;164:630–5. <https://doi.org/10.1111/bjh.12700>.
- Berens JC, Jan S, Szalda D, Hanna CM. Young adults with chronic illness: how can we improve transitions to adult care? *Pediatrics*. 2017;139. <https://doi.org/10.1542/peds.2017-0410>.
- Treadwell M, Telfair J, Gibson RW, Johnson S, Osunkwo I. Transition from pediatric to adult care in sickle cell disease: establishing evidence-based practice and directions for research. *Am J Hematol*. 2011;86:116–20. <https://doi.org/10.1002/ajh.21880>.
- Sabaté E. Adherence to long-term therapies: evidence for action: World Health Organization; 2003. <http://whqlibdoc.who.int/publications/2003/9241545992.pdf>. Accessed 20 June 2018
- Crosby LE, Modi AC, Lemanek KL, Guilfoyle SM, Kalinyak KA, Mitchell MJ. Perceived barriers to clinic appointments for adolescents with sickle cell disease. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2009;31:571–6. <https://doi.org/10.1097/MPH.0b013e3181acd889>.
- Quinn CT, Rogers ZR, McCavit TL, Buchanan GR. Improved survival of children and adolescents with sickle cell disease. *Blood*. 2010;115:3447–52. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-07-233700>.
- Brousseau DC, Owens PL, Mosso AL, Panepinto JA, Steiner CA. Acute care utilization and rehospitalizations for sickle cell disease. *JAMA*. 2010;303:1288–94. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.378>.
- Morsa M, Lombrail P, Boudailiez B, Godot C, Jeantils V, Gagnayre R. A qualitative study on the educational needs of young people with chronic conditions transitioning from pediatric to adult care. *Patient Prefer Adherence*. 2018;12:2649–60. <https://doi.org/10.2147/PPA.S184991>.
- Kinney TR, Ware RE. The adolescent with sickle cell anemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1996;10:1255–64.
- Hoegy D, Guilloux R, Bleyzac N, Gauthier-Vasserot A, Cannas G, Bertrand Y, Hot A, Dussart C, Janoly-Dumenil A. Sickle cell disease perceptions of caregivers, adolescent and adult patients: barriers and facilitators to medical care adherence. *J Pain Symptom Manag*. submitted.
- Crosby LE, Quinn CT, Kalinyak KA. A biopsychosocial model for the management of patients with sickle-cell disease transitioning to adult medical care. *Adv Ther*. 2015;32:293–305. <https://doi.org/10.1007/s12325-015-0197-1>.
- Mulchan SS, Valenzuela JM, Crosby LE, Diaz Pow Sang C. Applicability of the SMART model of transition readiness for sickle-cell disease. *J Pediatr Psychol*. 2016;41:543–54. <https://doi.org/10.1093/jpepsy/jsv120>.
- Campbell F, Biggs K, Aldiss SK, et al. Transition of care for adolescents from paediatric services to adult health services. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4:CD009794. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009794.pub2>.
- Crosby LE, Joffe NE, Peugh J, Ware RE, Britto MT. Pilot of the chronic disease self-management program for adolescents and young adults with sickle cell disease. *J Adolesc Health*. 2017;60:120–3. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2016.08.022>.
- Kaslow N, Collins HM, Rashid FL, Eckman JE. The efficacy of a pilot family psychoeducational intervention for pediatric sickle cell disease (SCD). *Fam Syst Health*. 2000;18:381–404.
- Smith GM, Lewis VR, Whitworth E, Gold DT, Thornburg CD. Growing up with sickle cell disease: a pilot study of a transition program for adolescents with sickle cell disease. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2011;33:379–82. <https://doi.org/10.1097/MPH.0b013e318211bb2e>.
- Dima Alexandra L, Van Ganse E, Laforest L, Texier N, de Bruin M, ASTRO-LAB Group. Measuring medication adherence in asthma: development of a novel self-report tool. *Psychol Health*. 2017;32(10):1288–307.
- Misdráhi D, Verdoux H, Llorca PM, Baylé FJ. Therapeutic adherence and schizophrenia: the interest of the validation of the French translation of Medication Adherence Rating Scale (MARS). *Encephale*. 2004;30:409–10.
- Rouquette A, Nadot T, Labitrie P, Van den Broucke S, Mancini J, Rigal L, Ringa V. Validity and measurement invariance across sex, age, and education level of the French short versions of the European Health Literacy Survey Questionnaire. *PLoS One*. 2018;13(12):e0208091. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208091>.
- Edwards R, Telfair J, Cecil H, Lenoci J. Reliability and validity of a self-efficacy instrument specific to sickle cell disease. *Behav Res Ther*. 2000;38:951–63.
- Fugier P. [L'intervention socio-éducative au domicile. Un espace de rencontre des désirs d'intimité et d'extimité des sujets]. *VST* 2014 ; 1 : 101–108.
- Charoud M. [L'engagement des associations de patients atteints de maladies chroniques: Du « savoir patient » aux stratégies de communication]. *Polit Commun* 2017 ; 9, 37–62.
- Morrison KM, Ball GDC, Ho J, Mackie P, Buchholz A, Chanoine J-P, et al. The CANadian Pediatric Weight management Registry (CANPWR): lessons learned from developing and initiating a national, multicentre study embedded in pediatric clinical practice. *BMC Pediatr*. 2018;18:237. <https://doi.org/10.1186/s12887-018-1208-6>.
- Lainé A, 2009. [Construction d'un stigmatisme sanitaire: la drépanocytose entre situations locales et globales.] hal-00436022. <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00436022/document>. Accessed 20 June 2018.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions





STANDARD PROTOCOL ITEMS: RECOMMENDATIONS FOR INTERVENTIONAL TRIALS
 SPIRIT 2013 Checklist: Recommended items to address in a clinical trial protocol and related documents*

Section/item	Item No	Description	Addressed on page number
Administrative information			
Title	1	Descriptive title identifying the study design, population, interventions, and, if applicable, trial acronym	Title page & p.3
Trial registration	2a	Trial identifier and registry name. If not yet registered, name of intended registry	p.15
	2b	All items from the World Health Organization Trial Registration Data Set	p.15
Protocol version	3	Date and version identifier	p.21
Funding	4	Sources and types of financial, material, and other support	p.15
Roles and responsibilities	5a	Names, affiliations, and roles of protocol contributors	p.16
	5b	Name and contact information for the trial sponsor	p.16
	5c	Role of study sponsor and funders, if any, in study design; collection, management, analysis, and interpretation of data; writing of the report; and the decision to submit the report for publication, including whether they will have ultimate authority over any of these activities	p.16
	5d	Composition, roles, and responsibilities of the coordinating centre, steering committee, endpoint adjudication committee, data management team, and other individuals or groups overseeing the trial, if applicable (see Item 21a for data monitoring committee)	p.8
Introduction			
Background and rationale	6a	Description of research question and justification for undertaking the trial, including summary of relevant studies (published and unpublished) examining benefits and harms for each intervention	p.1-2

	6b	Explanation for choice of comparators	p.2
Objectives	7	Specific objectives or hypotheses	p. 2-3
Trial design	8	Description of trial design including type of trial (eg, parallel group, crossover, factorial, single group), allocation ratio, and framework (eg, superiority, equivalence, noninferiority, exploratory)	p.3 & 5
Methods: Participants, interventions, and outcomes			
Study setting	9	Description of study settings (eg, community clinic, academic hospital) and list of countries where data will be collected. Reference to where list of study sites can be obtained	p. 3
Eligibility criteria	10	Inclusion and exclusion criteria for participants. If applicable, eligibility criteria for study centres and individuals who will perform the interventions (eg, surgeons, psychotherapists)	p.4 for participants p.3 for centres
Interventions	11a	Interventions for each group with sufficient detail to allow replication, including how and when they will be administered	p.5 & Table 1 & Figure 1 & 2
	11b	Criteria for discontinuing or modifying allocated interventions for a given trial participant (eg, drug dose change in response to harms, participant request, or improving/worsening disease)	p.8
	11c	Strategies to improve adherence to intervention protocols, and any procedures for monitoring adherence (eg, drug tablet return, laboratory tests)	p.12
	11d	Relevant concomitant care and interventions that are permitted or prohibited during the trial	p.4
Outcomes	12	Primary, secondary, and other outcomes, including the specific measurement variable (eg, systolic blood pressure), analysis metric (eg, change from baseline, final value, time to event), method of aggregation (eg, median, proportion), and time point for each outcome. Explanation of the clinical relevance of chosen efficacy and harm outcomes is strongly recommended	p.6 & Table 2
Participant timeline	13	Time schedule of enrolment, interventions (including any run-ins and washouts), assessments, and visits for participants. A schematic diagram is highly recommended (see Figure)	Figure 1 & Table 1
Sample size	14	Estimated number of participants needed to achieve study objectives and how it was determined, including clinical and statistical assumptions supporting any sample size calculations	p.4
Recruitment	15	Strategies for achieving adequate participant enrolment to reach target sample size	p.4

Methods: Assignment of interventions (for controlled trials)

Allocation:

Sequence generation	16a	Method of generating the allocation sequence (eg, computer-generated random numbers), and list of any factors for stratification. To reduce predictability of a random sequence, details of any planned restriction (eg, blocking) should be provided in a separate document that is unavailable to those who enrol participants or assign interventions	p.4-5
Allocation concealment mechanism	16b	Mechanism of implementing the allocation sequence (eg, central telephone; sequentially numbered, opaque, sealed envelopes), describing any steps to conceal the sequence until interventions are assigned	p.4-5
Implementation	16c	Who will generate the allocation sequence, who will enrol participants, and who will assign participants to interventions	p.4-5
Blinding (masking)	17a	Who will be blinded after assignment to interventions (eg, trial participants, care providers, outcome assessors, data analysts), and how	Open label : p.3
	17b	If blinded, circumstances under which unblinding is permissible, and procedure for revealing a participant's allocated intervention during the trial	Non-applicable

Methods: Data collection, management, and analysis

Data collection methods	18a	Plans for assessment and collection of outcome, baseline, and other trial data, including any related processes to promote data quality (eg, duplicate measurements, training of assessors) and a description of study instruments (eg, questionnaires, laboratory tests) along with their reliability and validity, if known. Reference to where data collection forms can be found, if not in the protocol	p.5-7 & Table 2
	18b	Plans to promote participant retention and complete follow-up, including list of any outcome data to be collected for participants who discontinue or deviate from intervention protocols	p.7-8
Data management	19	Plans for data entry, coding, security, and storage, including any related processes to promote data quality (eg, double data entry; range checks for data values). Reference to where details of data management procedures can be found, if not in the protocol	p.7-8

Statistical methods	20a	Statistical methods for analysing primary and secondary outcomes. Reference to where other details of the statistical analysis plan can be found, if not in the protocol	p.9
	20b	Methods for any additional analyses (eg, subgroup and adjusted analyses)	p.9
	20c	Definition of analysis population relating to protocol non-adherence (eg, as randomised analysis), and any statistical methods to handle missing data (eg, multiple imputation)	p.9
Methods: Monitoring			
Data monitoring	21a	Composition of data monitoring committee (DMC); summary of its role and reporting structure; statement of whether it is independent from the sponsor and competing interests; and reference to where further details about its charter can be found, if not in the protocol. Alternatively, an explanation of why a DMC is not needed	p.8
	21b	Description of any interim analyses and stopping guidelines, including who will have access to these interim results and make the final decision to terminate the trial	Non-applicable
Harms	22	Plans for collecting, assessing, reporting, and managing solicited and spontaneously reported adverse events and other unintended effects of trial interventions or trial conduct	p.8
Auditing	23	Frequency and procedures for auditing trial conduct, if any, and whether the process will be independent from investigators and the sponsor	p.8
Ethics and dissemination			
Research ethics approval	24	Plans for seeking research ethics committee/institutional review board (REC/IRB) approval	p.15
Protocol amendments	25	Plans for communicating important protocol modifications (eg, changes to eligibility criteria, outcomes, analyses) to relevant parties (eg, investigators, REC/IRBs, trial participants, trial registries, journals, regulators)	p.9-10
Consent or assent	26a	Who will obtain informed consent or assent from potential trial participants or authorised surrogates, and how (see Item 32)	p.5 & 8


26b	Additional consent provisions for collection and use of participant data and biological specimens in ancillary studies, if applicable	Non-applicable	
Confidentiality	27	How personal information about potential and enrolled participants will be collected, shared, and maintained in order to protect confidentiality before, during, and after the trial	p. 7
Declaration of interests	28	Financial and other competing interests for principal investigators for the overall trial and each study site	p. 15
Access to data	29	Statement of who will have access to the final trial dataset, and disclosure of contractual agreements that limit such access for investigators	p. 10
Ancillary and post-trial care	30	Provisions, if any, for ancillary and post-trial care, and for compensation to those who suffer harm from trial participation	Non-applicable
Dissemination policy	31a	Plans for investigators and sponsor to communicate trial results to participants, healthcare professionals, the public, and other relevant groups (eg, via publication, reporting in results databases, or other data sharing arrangements), including any publication restrictions	p. 10
	31b	Authorship eligibility guidelines and any intended use of professional writers	p. 16
	31c	Plans, if any, for granting public access to the full protocol, participant-level dataset, and statistical code	Non-applicable

Appendices

Informed consent materials	32	Model consent form and other related documentation given to participants and authorised surrogates	Appendix 1
Biological specimens	33	Plans for collection, laboratory evaluation, and storage of biological specimens for genetic or molecular analysis in the current trial and for future use in ancillary studies, if applicable	Non-applicable

*It is strongly recommended that this checklist be read in conjunction with the SPIRIT 2013 Explanation & Elaboration for important clarification on the items. Amendments to the protocol should be tracked and dated. The SPIRIT checklist is copyrighted by the SPIRIT Group under the Creative Commons "[Attribution-NonCommercial-NoDerivs 3.0 Unported](#)" license.

APPENDIX 2

 <p>Hospices Civils de Lyon Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation</p>	<p>NOTE D'INFORMATION A L'ATTENTION DES PARENTS</p>
--	---



Impact d'un programme de transition pédiatrie – adulte sur l'état de santé des adolescents atteints de drépanocytose : un essai contrôlé randomisé
Etude DREPADO

Version 3 du 26/10/2018

Promoteur : Hospices Civils de Lyon
BP 2251
3 quai des Célestins,
69229 LYON cedex 02

Investigateur coordonnateur :
Pr Yves BERTRAND
Professeur d'Université, Praticien Hospitalier chef de service, hématologie
Pédiatrique
Institut d'Hématologie et d'Oncologie Pédiatrique – Hospices civils de Lyon
1, place Joseph Renaut – 69008 Lyon
Tel : 04 69 16 65 88
yves.bertrand@ihope.fr

Madame, Monsieur,

Le médecin de votre enfant ou un investigateur vous a présenté l'étude DREPADO et sollicite votre accord pour qu'il (elle) y participe.

Ce document a pour objectif de vous donner toutes les informations relatives à cette étude de façon à vous permettre d'exercer au mieux votre liberté de décision. Ce document est obligatoire et son contenu est défini par le Code de la Santé Publique, article L 1122-1 régissant les recherches impliquant la personne humaine.

Il décrit précisément l'étude et mentionne toutes les autorisations réglementaires obtenues pour sa mise en œuvre.

Avant de prendre une décision, il est important que vous lisiez attentivement ces pages qui vous apporteront les informations nécessaires concernant les différents aspects de cette recherche. Vous devez conserver ce document. N'hésitez pas à poser des questions si vous ne comprenez pas certains éléments.

La signature du formulaire de consentement devenue obligatoire par l'application du code de la Santé Publique (livre I, titres 2 et 3 du CSP), n'affecte aucunement vos droits légaux, ni ceux de votre enfant.

La participation de votre enfant est entièrement volontaire. Si vous ne désirez pas qu'il prenne part à cette recherche, ou si lui-même ne le souhaite pas, votre enfant continuera à bénéficier de la meilleure prise en charge médicale possible, conformément aux connaissances actuelles.

Pourquoi cette recherche?

La drépanocytose entraîne des complications douloureuses, qui nécessitent une hospitalisation en urgence lorsqu'elles sont sévères. Ces complications peuvent être évitées par un suivi médical régulier et une prise des médicaments assidue depuis le plus jeune âge.

Aujourd'hui en France, c'est à l'adolescence que les patients atteints de drépanocytose ont le plus de complications. L'adolescence est une période de bouleversements psychologiques et d'adaptations des rôles familiaux et une période où le suivi médical passe du secteur enfant (la pédiatrie) au secteur adulte. Après le passage en secteur adulte, certains patients adolescents abandonnent leur suivi médical c'est-à-dire qu'ils manquent leurs rendez-vous médicaux, certains prennent aussi moins bien leurs médicaments. C'est pourquoi ils ont plus de complications.

Bien connaître la maladie et les médicaments, gérer différemment la douleur, arriver à s'orienter dans le système de soins permettraient d'améliorer le suivi médical en secteur adulte, de favoriser la bonne prise des médicaments et donc diminueraient le nombre de complications sévères.

Cette recherche permettra de confirmer cette idée.

Quel est l'objectif de cette recherche?

L'objectif de cette recherche est de diminuer le nombre de complications sévères liées à la drépanocytose, ayant conduits à une hospitalisation, dans les 24 mois suivant le transfert en secteur adulte.

Il y aura deux groupes de patients :

- Ceux qui auront un suivi classique,
- Ceux qui auront un suivi classique et en plus trois types d'interventions : sur la maladie et les traitements, sur la gestion de la douleur, sur l'orientation dans le système de soins.

Un tirage au sort est prévu pour savoir dans quel groupe votre enfant sera suivi.

Quelle est la méthodologie de cette recherche ?

Votre enfant atteint de drépanocytose SS, SC, S β sera inclus à partir de 16 ans (et jusqu'à 17 ans maximum)

Cette recherche durera jusqu'aux 21 ans environ de votre enfant.

Cette recherche nécessite 196 patients, répartis sur plusieurs centres en France.

Comment va se dérouler cette recherche ?

Si vous acceptez que votre enfant participe à cette recherche, un tirage au sort définira le groupe dans lequel sera suivi votre enfant pendant cette recherche :

-soit le groupe avec « suivi classique »: votre enfant bénéficiera alors d'un suivi habituel, c'est-à-dire une consultation avec le pédiatre tous les 6 mois, une consultation de transition avec le pédiatre et le médecin du secteur adulte après 16 ans, puis après son passage en secteur adulte une consultation avec le médecin du secteur adulte tous les 6 mois.

- soit le groupe avec « programme de transition » : votre enfant bénéficiera d'un suivi habituel à laquelle s'ajoutera un programme de transition défini de la façon suivante :

Entre les 16 et 19 ans de votre enfant, trois types d'interventions seront réalisées :

- ❖ Intervention n°1 : Sur la maladie et les traitements :
 - 3 séances maximum, d'environ 2h chacune
 - Où ? à domicile
 - Qui ? un intervenant, votre enfant et vous-même

❖ **Intervention n°2:** Sur la gestion de la douleur :

1 à 6 séances maximum, d'environ 1.5h chacune

Où ? avant ou après un rendez-vous avec le médecin, ou par téléphone

Qui ? un intervenant et votre enfant uniquement

❖ **Intervention n°3:** Sur l'orientation dans le système de soins :

2 séances, d'environ 2h chacune

Où ? à l'hôpital ou à l'association de patients

Qui ? deux intervenants dont un représentant d'une association de patient, votre enfant et d'autres adolescents atteints de drépanocytose

Aucun bilan sanguin ne sera réalisé pour cette recherche.

Pendant ce suivi, nous recueillerons de manière confidentielle les données cliniques nécessaires à la recherche dans le dossier médical de votre enfant. Un cahier de suivi des douleurs vous sera remis, qui sera à compléter à domicile.

Dans les deux groupes, à certaines visites dans le centre pédiatrique ou adulte, nous demanderons à votre enfant et à vous-même de compléter des questionnaires sur diverses thématiques en lien avec la drépanocytose : la qualité de vie, la connaissance de la maladie, la prise des traitements, l'absentéisme scolaire ou la préparation à la transition pédiatrie-adulte.

Sur un échantillon de patients et de parents, à la fin de l'étude, un entretien pour discuter du vécu de la transition sera réalisé.

Quels sont les bénéfices, les risques et les contraintes liés à la participation de votre enfant ?

Les examens, prélèvements pour bilan sanguin, et médicaments seront similaires s'il est inclus dans la recherche ou s'il n'est pas inclus.

Pour le groupe « programme de transition », les bénéfices:

- sont directs pour votre enfant par un suivi plus rapproché et prenant en compte ses besoins.
- pour vous-même sont liées à votre implication dans le suivi de votre enfant adolescent.

Les contraintes sont :

- liées à l'évaluation, pour le groupe avec « suivi classique » et le groupe « programme de transition » :

Bien que non souhaitée, le remplissage des questionnaires peut être vécu comme contraignant pour vous-même et votre enfant. Il nécessite une certaine disponibilité lors des venues à l'hôpital.

- liées aux interventions, pour le groupe « programme de transition » :

Bien que non souhaitée, la venue d'un professionnel de santé à domicile pour l'intervention n°1 sur la maladie et les traitements peut être mal vécue par vous-même ou votre enfant.

La venue à l'hôpital ou à l'association de patients pour l'intervention n°3 sur l'orientation dans le système de soins entraîne une contrainte de transports.

Quels sont vos droits ?

Volontariat

Vous êtes entièrement libre d'accepter ou de refuser que votre enfant participe à cette recherche, sans que cela ne modifie la qualité des soins ou les relations existant avec son médecin.

Pour pouvoir participer à cette étude, votre enfant doit nécessairement être affilié (par votre intermédiaire) à un régime d'assurance maladie telle que celui de la sécurité sociale.

Si vous changez d'avis pendant la recherche :

Vous pouvez à tout moment demander à interrompre la participation de votre enfant à l'étude, sans justification de votre part. Dans ce cas, les données de votre enfant recueillies jusque-là seront utilisées dans les résultats de l'étude.

Si le médecin juge nécessaire pour le bien de votre enfant, il pourra modifier son suivi. Votre enfant continuera à bénéficier pleinement de sa compétence.

Si vous souhaitez des informations :

A tout moment, toutes les informations que vous souhaitez obtenir concernant cette recherche vous seront communiquées, dans la mesure du possible par le médecin de votre enfant.

Vous serez tenus informés de toute nouvelle donnée importante concernant l'étude à laquelle vous acceptez que votre enfant participe.

Réutilisation des données :

Sauf opposition expresse de votre part adressée au médecin, les données de votre enfant recueillies dans le cadre de cette étude pourront être transmises ailleurs dans le monde et réutilisées par des partenaires publics ou privés lors de recherches ultérieures exclusivement réservées à des fins scientifiques.

Si vous avez des questions ou des réclamations au sujet du traitement des données de votre enfant au cours de cette étude, vous pouvez contacter le DPO par voie électronique : dpo@chu-lyon.fr ou par courrier postal :

Le délégué à la protection des données

162 avenue Lacassagne

Bâtiment A – 3e étage – Bureau 316

69003 LYON

Si vous estimez, après avoir contacté le DPO des HCL, que vos droits sur les données de votre proche ne sont pas respectés, vous pouvez adresser une réclamation (plainte) à la CNIL :

<https://www.cnil.fr/fr/webform/adresser-une-plainte>

Interruption de la recherche par le médecin :

S'il juge que c'est dans l'intérêt de votre enfant, le médecin tout comme le promoteur peut interrompre à tout moment la participation de votre enfant à la recherche, ou arrêter l'étude pour des raisons médicales, administratives ou autres.

Participation à d'autres recherches :

La participation de votre enfant à cette étude n'empêche pas la participation de votre enfant à une autre recherche.

Coût/Rémunération :

Il n'y aura pas de coût supplémentaire pour vous.

Ni vous, ni votre enfant ne serez rémunérés du fait de la participation à l'étude.

Une fois que votre enfant sera devenu majeur, nous solliciterons son accord écrit pour la poursuite de sa participation à l'étude DREPADO.

Confidentialité et protection des données

Dans le cadre de cette recherche interventionnelle à risques et contraintes minimales, un traitement informatique des données personnelles de votre enfant va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche. Le responsable du traitement des données est le promoteur, dont les coordonnées figurent sur la première page de ce document. Ce traitement des données a pour fondement juridique l'article 6 du Règlement Général sur la Protection des Données (RGPD) à savoir l'exécution d'une mission d'intérêt public dont est investi le responsable de traitement et les intérêts légitimes poursuivis par lui. De plus, au titre de l'article 9 du RGPD le responsable de traitement peut de manière exceptionnelle traiter des catégories particulières de données, incluant des données de santé notamment à des fins de recherche scientifique.

Pour l'analyse, les données médicales concernant votre enfant seront transmises aux Hospices Civils de Lyon ou aux personnes agissant pour son compte en France. En cas de transfert de données à caractère personnel hors de l'Union Européenne et/ ou vers un pays ne garantissant pas un niveau de protection suffisant par rapport à l'Union Européenne ou à une organisation internationale, le promoteur et/ou le responsable de traitement mettront en place des garanties appropriées pour ce transfert (Clauses Contractuelles Spécifiques). Si vous souhaitez obtenir une copie des Clauses Contractuelles Spécifiques, vous pouvez vous adresser au Délégué à la Protection des Données (DPO) du promoteur à l'adresse suivante : dpo@chu-lyon.fr. Ces données seront identifiées par un code et ses initiales. Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises et à d'autres entités en dehors des Hospices Civils de Lyon. Les données seront transférées et collectées conformément à la méthodologie de référence MR001 de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) pour laquelle les Hospices Civils de Lyon ont signé un engagement de conformité. Conformément à la réglementation française et européenne, les données de l'étude seront conservées 25 ans.

Vous pourrez également, à tout moment, exercer votre droit d'accès, de vérification, de correction, de limitation et d'opposition au traitement et à la transmission des données concernant votre enfant en faisant la demande auprès du médecin. Si vous souhaitez exercer votre droit à l'effacement des données de votre proche, le responsable de traitement peut au titre des Articles 17.3.c et 17.3.d. du RGPD ne pas faire droit à cette demande si celle-ci est susceptible de rendre impossible ou de compromettre gravement la réalisation des objectifs de la recherche. Ainsi, les données de votre proche recueillies préalablement au retrait de votre consentement pourront ne pas être effacées et pourront continuer à être traitées dans les conditions prévues par la recherche.

Si les résultats de cette étude devaient être présentés dans des communications et des publications scientifiques médicales, l'identité des participants n'apparaîtra d'aucune façon.

A l'issue de l'étude, les résultats globaux de la recherche pourront vous être communiqués sur simple demande auprès du médecin de votre enfant. La base de données de l'étude rendue totalement anonyme pourra être transmise à d'autres chercheurs qui travailleraient sur le même sujet.

Dispositions réglementaires

Le Comité de Protection des Personnes Sud-Ouest et Outre-Mer III (Groupement Hospitalier Pellegrin – Place Amélie Raba Léon – 33076 Bordeaux Cedex) a émis un avis favorable à la réalisation de cette étude le 26/09/2018. Enfin, cette recherche respecte le règlement sur la protection des données.

Le promoteur de cette recherche, les Hospices Civils de Lyon, BP 2251, quai des célestins, 69229 Lyon cedex 02, a souscrit une assurance de responsabilité civile auprès de la Société Hospitalière d'Assurance Mutuelle, 18 rue Edouard Rochet, 69008 Lyon, sous le numéro 153.930.

Les personnes ayant subi un préjudice après participation à une recherche interventionnelle *à risques et contrainte minimales* peuvent faire valoir leurs droits auprès de l'assureur promoteur.

L'investigateur doit vous fournir toutes les explications nécessaires concernant cette recherche. Si vous souhaitez en retirer votre enfant à quelque moment que ce soit, et quel que soit le motif, votre enfant continuera à bénéficier du suivi médical et cela n'affectera en rien sa surveillance future.

[Qui pouvez-vous contacter pour toute question ?](#)

Si vous avez des questions concernant l'étude, n'hésitez pas à nous les poser. Nous pouvons vous donner les informations complémentaires que vous souhaitez.

Les noms et numéros de téléphone des personnes à contacter sont les suivants :

Investigateur coordonnateur de l'étude

Pr Yves BERTRAND

Service Hématologie Pédiatrique

Institut d'Hématologie et d'Oncologie Pédiatrique (IHOPe)/ Hospices Civils de Lyon - Groupement Est

1 place J. Renaut - 69008 Lyon

Tél : 04.69.16.65.50

Chef de projet de l'étude

Dr Delphine HOEGY

Pharmacie

Hôpital Edouard Herriot/ Hospices Civils de Lyon

5 place d'Arsonval - 69003 Lyon

Tél : 04.72.11.09.98

etude.drepado@chu-lyon.fr

Investigateur de votre centre référent pour l'étude (selon les centres)

Titre Prénom NOM

Service

Hôpital/Groupement

Adresse


Tél : XX.XX.XX.XX.XX

Nous vous remercions de l'attention que vous avez portée à la lecture de cette notice. Une copie de ce document vous sera remise pour que vous puissiez bénéficier de l'ensemble des informations concernant la participation de votre enfant à l'étude.

Lorsque vous aurez lu cette note d'information, il vous sera proposé, si vous êtes d'accord, de donner votre consentement écrit en signant le formulaire préparé à cet effet.

 <p>Hospices Civils de Lyon Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation</p>	<p>FORMULAIRE DE CONSENTEMENT A L'ATTENTION DES PARENTS</p>
--	--

La loi 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine rend obligatoire le recueil de l'accord écrit des parents des enfants sollicités pour participer à toute recherche interventionnelle ou recherche interventionnelle à risques et contraintes minimales. C'est un tel accord qui vous est demandé ci-dessous, pour que votre enfant participe à l'étude intitulée :



Impact d'un programme de transition pédiatrie – adulte sur l'état de santé des adolescents atteints de drépanocytose : un essai contrôlé randomisé
Etude DREPADO

Promoteur : Hospices Civils de Lyon
BP 2251
3 quai des Célestins,
69229 LYON cedex 02

Investigateur coordonnateur :
Pr Yves BERTRAND
Professeur d'Université, Praticien Hospitalier chef de service, hématologie
pédiatrique, responsable médical
Institut d'Hématologie et d'Oncologie Pédiatrique – Hospices civils de Lyon
1, place Joseph Renaut – 69008 Lyon
Tel : 04 69 16 65 88
yves.bertrand@ihope.fr

Je soussigné, (NOM, Prénom), parent ou tuteur légal de
..... (NOM, Prénom) né(e) le, (JJ/MM/AAAA) certifie
avoir lu et compris la note d'information qui nous a été remise.

J'ai eu la possibilité de poser toutes les questions que je souhaitais au Pr/Dr/Mr/Mme (nom,
prénom) qui m'a expliqué la nature, les objectifs, les risques potentiels et les contraintes liées à ma participation à
cette recherche. Je connais la possibilité qui m'est réservée d'interrompre la participation de mon enfant à cette
recherche, à tout moment sans avoir à justifier cette décision et je ferai mon possible pour en informer le médecin.
Cela ne remettra naturellement pas en cause la qualité des soins de mon enfant.

J'ai eu l'assurance que les décisions qui s'imposent pour la santé de mon enfant seront prises à tout moment,
conformément à l'état actuel des connaissances médicales.

J'ai bien compris que le médecin peut interrompre à tout moment la participation de mon enfant à la recherche, s'il
le juge nécessaire.

Je suis informé(e) de la possibilité que les données recueillies dans cette recherche puissent être réutilisées lors de
recherches ultérieures exclusivement à des fins scientifiques et que nous pouvons nous y opposer.

J'ai été informé(e) que cette recherche a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes Sud-Ouest et
Outre-Mer III le 26/09/2018 et a fait l'objet d'une déclaration à la Commission Nationale Informatique et Libertés
(CNIL). J'ai bien noté que cette recherche est menée conformément aux articles L1121-1 et suivants du Code de la
Santé Publique, relatifs à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches impliquant la personne
humaine et conformément à la réglementation en vigueur.

Je certifie sur l'honneur que mon enfant est affilié à un régime de sécurité sociale ou bénéficiaire d'un tel régime.

Le promoteur de la recherche, les Hospices civils de Lyon, BP 2251, quai des célestins, 69229 Lyon cedex 02 a souscrit une assurance de responsabilité civile en cas de préjudice auprès de de la Société Hospitalière d'Assurance Mutuelle, 18 rue Edouard Rochet, 69008 Lyon, sous le numéro 153.930.

J'accepte que les personnes qui collaborent à cette recherche ou qui sont mandatées par le promoteur, ainsi qu'éventuellement le représentant des Autorités de Santé, aient accès à l'information contenue dans le dossier médical de notre enfant dans le respect le plus strict de la confidentialité. J'accepte que les données enregistrées à l'occasion de cette recherche, puissent faire l'objet d'un traitement informatisé sous la responsabilité du promoteur.

J'ai bien noté que, conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, nous disposons d'un droit d'accès, de rectification, de vérification et de correction des données. Je dispose également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui suit mon enfant dans le cadre de cette recherche et qui connaît notre identité.

Mon consentement ne décharge en rien l'investigateur et le promoteur de la recherche de leurs responsabilités à l'égard de mon enfant. Mon enfant et moi-même conservons tous les droits garantis par la loi.

Si nous en faisons la demande, les résultats globaux de la recherche seront communiqués directement, conformément à la loi du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé.

Je peux à tout moment demander des informations complémentaires au Pr/Dr à Mr/Mme (nom, prénom). (à modifier selon les centres)

Deux exemplaires originaux de ce formulaire de consentement ont été établis : un nous a été remis, l'autre a été remis à l'investigateur et sera conservé au minimum 25 ans après la fin de la recherche.

➤ Parents donnant leur consentement :

Ayant disposé d'un temps de réflexion suffisant avant de prendre notre décision, nous acceptons librement et volontairement :

- que notre enfant (NOM, Prénom) participe au projet de recherche DREPADO.

NOM, Prénom du 1 ^{er} titulaire de l'autorité parentale : Fait à Le : _ _ / _ _ / _ _ _ _ Signature :	NOM, Prénom du 2 ^{ème} titulaire de l'autorité parentale (non obligatoire) : Fait à Le : _ _ / _ _ / _ _ _ _ Signature :	NOM, Prénom du patient si celui-ci veut apposer sa signature : Fait à Le : _ _ / _ _ / _ _ _ _ Signature :
---	--	---

➤ Investigateur obtenant le consentement :

J'atteste que toutes les obligations liées à un consentement éclairé ont été satisfaites dans le cadre de ce projet de recherche clinique – que les parents du participant ont reçu une information relative à leur droits, que nous avons discuté de ce projet et que je leur ai expliqué en termes compréhensibles l'ensemble des informations contenues dans la notice. Je certifie également avoir laissé les parents du participant me poser toutes les questions qu'ils souhaitent et y avoir répondu.

NOM, Prénom de l'investigateur :

Fait à :, le |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|

Signature de l'investigateur :

3.2 Réflexions post-publication

La proposition est une étude interventionnelle. Elle s'intitule DREPADO et consiste en un programme de transition pédiatrie-adulte d'ordre biopsychosocial, avec trois axes d'interventions : éducatif, psychologique (hypnothérapie) et social. Ce programme est pluriprofessionnel, se déroule à la fois à domicile et à l'hôpital et débute à l'inclusion du patient (16 ans). L'essai clinique l'intégrant est multicentrique, contrôlé randomisé, en ouvert et compare ce programme à une prise en charge habituelle. L'objectif principal est d'améliorer l'état de santé des adolescents atteints de drépanocytose dans les deux années qui suivent leur transfert en secteur adulte (mesuré sur le nombre d'hospitalisation pour complication de la maladie). La majorité des objectifs secondaires sont d'ordre psychosocial, des connaissances du patient sur sa maladie, à la qualité de vie en passant par le sentiment d'efficacité personnelle (254). Bien évidemment, l'adhésion médicamenteuse et l'adhésion aux recommandations médicales et aux rendez vous médicaux sont évalués. DREPADO est mise en œuvre depuis janvier 2019, et en date de mi-novembre 2020 4 centres sont ouverts et 25 patients inclus.

L'origine de la proposition d'étude interventionnelle DREPADO est l'amélioration de l'AdTher. Comme défini au *chapitre 1 ; 3.1 « Définition et enjeux »*, le terme « adhésion » décrit une action et non un état, et n'est pas indicateur de résultat mais de processus (31). Cependant, Menichetti et al. décrit le terme « adherence » dans le même contexte que le terme « compliance » : le professionnel décrit les règles à suivre au patient. Ils s'opposent aux termes « involvement » et « participation » (utilisés en 2006-2009) où l'importance de la relation soigné-soignant est plus prégnante. D'une force encore plus importante pour décrire l'engagement du patient dans ses soins, les termes « empowerment », « engagement » et « activation » sont retrouvés plus récemment dans la littérature (en 2010-2012) (255). L'objectif de l'étude interventionnelle proposée est donc plus global que l'amélioration de l'AdTher. D'après Fumagalli et al. (256), le processus à l'oeuvre dans le terme « enablement » est l'acquisition d'habilitation, celui à l'oeuvre dans « empowerment » et « activation » est la prise de pouvoir, et celui dans « engagement » est la motivation. **Ainsi, le but de l'étude interventionnelle proposée ici ne peut se restreindre à l'amélioration de l'AdTher des adolescents, ou encore à l'amélioration de leur transition de soins pédiatrie-adulte. Son but est l'amélioration de l'engagement du patient envers ses soins. Cependant ce but est à distinguer de l'objectif principal de cet essai clinique qui est d'améliorer l'état de santé des adolescents atteints de drépanocytose.**

Eu égard aux différents axes d'interventions, l'étude DREPADO nécessite plusieurs intervenants et différents lieux d'interventions. Ainsi sa mise en œuvre ou implémentation est complexe et nécessite une communication et organisation optimisée. Comme c'est le cas pour

de nombreuses interventions complexes en Santé Publique, un défaut d'implémentation peut facilement empêcher le succès du programme (256). Il s'agit donc d'être vigilant sur cet aspect. La description de l'implémentation du programme de transition pédiatrie-adulte est primordiale pour identifier les éléments à même de freiner ou au contraire de favoriser son déroulement (257). En effet l'implémentation du projet de recherche influe sur la qualité de l'étude interventionnelle proposée et donc sur ses résultats, et inversement la qualité de l'étude interventionnelle conditionne l'implémentation du projet (258).

Cette étude interventionnelle en cours ouvre la perspective, pour de futures recherches, d'explorer puis d'évaluer la transposabilité du programme de transition pédiatrie-adulte vis-à-vis d'autres maladies chroniques.

CONCLUSION

La problématique de ce travail était la suivante : Alors que l'adhésion thérapeutique en hématologie pédiatrique a des enjeux importants, comment se fait-elle qu'elle soit non-optimale ?

Pour répondre à cette problématique, ce travail a exploré les représentations et vécus des patients, aidants et professionnels de santé vis-à-vis de l'adhésion thérapeutique, grâce à une méthodologie qualitative. Pour cela deux études ont été menées.

La première étude a été menée auprès d'aidants et de professionnels de santé d'enfants et s'est intéressée plus particulièrement à l'adhésion médicamenteuse post-allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Les résultats nous informent que l'adhésion médicamenteuse et non-médicamenteuse semblent influencées par des facteurs similaires, où l'entité familiale a toute sa place (EJON 2019). De plus, la sortie d'hospitalisation, l'adolescence et les maladies non-malignes sont exprimés par les professionnels de santé comme des facteurs majeurs de non-adhésion post-allo-greffe de CSH (EJON 2019).

Pour comprendre l'adhésion thérapeutique là où elle semble plus problématique que dans le contexte de l'allogreffe de CSH, la seconde étude de ce travail a été menée auprès de patients adolescents et adultes atteints de drépanocytose, d'aidants et de professionnels de santé. Les résultats de cette étude ont montré qu'au moment de l'adolescence a lieu une « double transition », la « transition d'état du patient » (JAN 2020-1) et la transition de soins pédiatrie-adulte. Cette « double transition » fait de l'adolescence un moment particulièrement « à risque » de rupture de soins, qui est donc très nécessitez d'une intervention d'amélioration de l'adhésion thérapeutique. Les résultats de cette étude indiquent également que cette intervention doit être multifactorielle et centrée sur le patient, en s'intéressant également aux aidants (JAN 2020-2).

La proposition d'intervention est DREPADO, une étude interventionnelle intégrée à un essai clinique contrôlé randomisé, multicentrique en ouvert (Trials 2020). Elle compare la prise en charge habituelle à un programme de transition pédiatrie-adulte d'ordre biopsychosocial, avec trois axes d'interventions : éducatif, psychologique et social. Ce programme est pluriprofessionnel, débute à l'inclusion du patient (16 ans), et se déroule à la fois à domicile et à l'hôpital. L'objectif principal de cette étude interventionnelle est d'améliorer l'état de santé des adolescents atteints de drépanocytose dans les deux années qui suivent leur transfert en secteur adulte adulte (mesuré sur le nombre d'hospitalisation pour complication de la maladie). La majorité des objectifs secondaires sont d'ordre psychosocial, des connaissances du patient sur sa maladie, à la qualité de vie en passant par le sentiment d'efficacité personnelle. Bien évidemment, l'adhésion médicamenteuse et l'adhésion aux recommandations médicales et

aux rendez vous médicaux sont évalués. Actuellement, DREPADO est mise en œuvre en France métropolitaine et DOM-TOM depuis janvier 2019, et en date de mi-novembre 2020 4 centres sont ouverts et 25 patients inclus.

Ce travail de thèse a donc permis de mieux comprendre l'adhésion thérapeutique en hématologie pédiatrique (EJON 2019 ; JAN 2020-1 ; JAN 2020-2) et de proposer une étude interventionnelle là où l'adhésion est très problématique (Trials 2020). Ces études menées ou en cours sont en parfaite cohérence avec la « médecine narrative », approche des soins de santé centrée sur le patient et clef de compréhension et d'intervention. En développement depuis les années 1990, notamment en Amérique du Nord, l'objectif de la médecine narrative est d'établir une relation de qualité marquée par l'écoute active du patient et l'empathie entre le soigné et le soignant.

Face aux résultats des travaux menés, une nouvelle question a émergé : une des pierres angulaires des difficultés d'adhésion ne serait-elle pas les « transitions », qu'elles soient des transitions d'état ou/et des transitions de soins ? Elle a été exploitée pour l'étude interventionnelle proposée, et aujourd'hui cette question pourrait être explorée et exploitée vis-à-vis d'autres populations et spécialités médicales. Un exemple pourrait être le patient âgé en transition d'état vis à vis de sa perte d'autonomie, vivant une transition de soins en entrant en Unité de soins de longue durée.

REFERENCES

- (1) Les hémopathies malignes de l'enfant ; données épidémiologiques. Cancer environnement. 2018. Disponible sur : https://www.cancer-environnement.fr/292-Hemopathies-malignes-de-lenfant.ce.aspx#Donn_es__pid_miologiques. Consulté le 06 juin 2020.
- (2) Société Française d'Hématologie. Hématologie. 3è éd. Paris : Elsevier Masson, 2018.
- (3) Le rapport médical et scientifique de l'agence de biomédecine – du prélèvement et de la greffe en France. 2017 Disponible sur : <https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2017/donnees/cellules/04-national/synthese.htm>. Consulté le 16 juillet 2019
- (4) Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. Biol Bone Marrow Transplant. 2009; 15 (10): 1143-238.
- (5) Dossier d'information INSERM : la drépanocytose. Disponible sur : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/drepanocytose> Consulté le 3 novembre 2020.
- (6) Association de biologie praticienne. Crise douloureuse vaso-occlusive au cours d'une drépanocytose homozygote. Dossier 2013-4/3. Disponible sur : <http://www.hematocell.fr/confrontationsabp/dossiers.php?act=view&id=171> Consulté le 2 septembre 2020.
- (7) Thein MS, Igbineweka NE, Thein SL. Sick cell disease in the older adult. Pathology. 2017; 49: 1-9.
- (8) Prise en charge de la drépanocytose chez l'enfant et l'adolescent. Recommandations Haute Autorité de Santé. 2005. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_272479/fr/prise-en-charge-de-la-drepanocytose-chez-l-enfant-et-l-adolescent Consulté le 16 juillet 2019
- (9) Syndromes drépanocytaires majeurs de l'adulte. Guide Affections de Longue Durée. Haute Autorité de Santé. 2010. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-04/ald_10_guide_drepano_adulte_web.pdf Consulté le 16 juillet 2019
- (10) Piaget J. La psychologie de l'intelligence. 3è éd. Paris : Armand Colin, 2012.
- (11) Bolter F, Keravel E, Oui A, Schom AC, Séraphin G. Les besoins fondamentaux de l'enfant. Une revue bibliographique internationale. Revue des politiques sociales et familiales. 2017 ; 124 : 105-112.
- (12) Circulaire DHOS/O1/DGS/DGAS n° 2004-517 du 28 octobre 2004 relative à l'élaboration des SROS de l'enfant et de l'adolescent. <https://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2004/04-52/a0523394.html>. Consulté le 06 juin 2020.
- (13) Corman L. Le test du dessin de famille, avec 103 figures. 6è ed : Paris. PUF, 1990
- (14) Brugère F. Qu'est-ce que prendre soin aujourd'hui ?, Cahiers philosophiques, 2014 ; 136 (1) : 58-68. Disponible sur : <https://doi.org/10.3917/caph.136.0058> Consulté le 16 juillet 2019
- (15) Merkle J. Les fondements de la relation de soins. Savoirs essentiels, outils à mobiliser et professionnalisation. Paris : Seli Arslan, 2017.
- (16) Lacroix A, Assal JP. L'éducation thérapeutique des patients - Accompagner les patients avec une maladie chronique : nouvelles approches. 3è éd. Paris : Maloine, 2013.
- (17) Stevenson FA, Cox K, Britten N, Dundar Y. A systematic review of the research on communication between patients and health care professionals about medicines: the consequences for concordance. Health Expect. 2004; 7(3): 235-245.
- (18) World Health Organization. Therapeutic patient education. Continuing education programmes for health care providers in the field of prevention of chronic diseases. Copenhagen, 1998. http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0007/145294/E63674.pdf consulté le 16 juillet 2019
- (19) Schor EL. American Academy of Pediatrics Task Force on the Family. Family pediatrics: report of the Task Force on the Family. Pediatrics. 2003; 111(6 Pt 2): 1541-1571.

- (20) Enjeux et spécificités de la prise en charge pédiatrique. Guide méthodologique Haute Autorité de Santé 2011. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2795633/fr/enjeux-et-specificites-de-la-prise-en-charge-des-enfants-et-des-adolescents-en-etablissement-de-sante. consulté le 16 juillet 2019
- (21) Tebbi CK, Cummings KM, Zevon MA, Smith L, Richards M, Mallon J. Compliance of pediatric and adolescent cancer patients. *Cancer*. 1986; 58 (5): 1179-84.
- (22) Tubiana-Rufi. Education thérapeutique des enfants et adolescents atteints de maladie chronique. *Presse Med*. 2009; 38 (12): 1805-1813.
- (23) Perrin EC, Lewkowicz C, Young MH. Shared vision: concordance among fathers, mothers, and paediatricians about unmet needs of children with chronic health conditions. *Pediatrics* 2000; 105 (1): 277-285.
- (24) Dew MA, Dabbs AD, Myaskovsky L, Shyu S, Shellmer DA, DiMartini AF, et al. Meta-analysis of medical regimen adherence outcomes in pediatric solid organ transplantation. *Transplantation*. 2009; 88 (5): 736-746.
- (25) Sabaté E, 2003. Adherence to long-term therapies: evidence for action. World Health Organization. Disponible sur: <http://whqlibdoc.who.int/publications/2003/9241545992.pdf> Consulté le 15 juin 2018.
- (26) Burkhart P, Dunbar-Jacob, J. Adherence research in the pediatric and adolescent populations: A decade in review. In: Hayman L, Mahom M, Turner R, editors. *Chronic illness in children: An evidence-based approach*. Paris: Springer, 2002: 199-229.
- (27) Gómez-Zúñiga B, Pulido Moyano R, Pousada Fernández M, García Oliva A, Armayones Ruiz M. The experience of parents of children with rare diseases when communicating with healthcare professionals: towards an integrative theory of trust. *Orphanet J Rare Dis*. 2019; 14(1): 159.
- (28) Organisation Mondiale de la Santé. Pour une approche systémique du renforcement des systèmes de santé : Introduction. 2010. 113 p. Disponible sur : https://www.who.int/alliance-hpsr/resources/alliancehpsr_flagship_report_french.pdf Consulté le 2 juin 2020.
- (29) Haynes RB. In: Haynes RB, Taylor DW, Sackett DL. *Compliance in health care*. 1^è éd. Baltimore: The Johns Hopkins University Press, 1979: 1-7.
- (30) Horne R, et al. Concordance, adherence and compliance in medicine taking. Report for the National Coordinating Centre for NHS Service Delivery and Organisation R & D (NCCSDO). 2005. Disponible sur : http://www.nets.nihr.ac.uk/data/assets/pdf_file/0007/81394/ES-08-1412-076.pdf Consulté le 15 juin 2018.
- (31) Baudrant-Boga M. Penser autrement le comportement d'adhésion du patient au traitement médicamenteux : modélisation d'une intervention éducative ciblant le patient et ses médicaments dans le but de développer des compétences mobilisables au quotidien - Application aux patients diabétiques de type 2. Th Doctorat, Grenoble 1, EDISCE, 2009.
- (32) Baumann T. Les attitudes d'autonomie dans l'observance thérapeutique d'une cohorte de consommateurs continus de psychotropes. *L'Encephale*. 2002; 28 (1): 389-96.
- (33) Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*. 2005; 353 (5): 487-97.
- (34) Lamouroux A, Magnan A, Vervloet D. Compliance, observance ou adhesion thérapeutique : de quoi parlons-nous ? *Rev Mal Respir*. 2005; 22 (1 pt 1): 31-4.
- (35) Debout C. Adhésion thérapeutique. Les concepts en sciences infirmières. 2^è éd. Association de Recherche en Soins Infirmiers. 2012, 50-53.
- (36) Sokol MC, McGuigan KA, Verbrugge RR, Epstein RS. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. *Med care*. 2005; 43(6): 521-30.
- (37) Dunbar-Jacob J, Erlen JA, Schlenk EA, Ryan CM, Sereika SM, Doswell WM. Adherence in chronic disease. *Annu Rev Nurs Res*. 2000; 18: 48-90.
- (38) Badawy SM, Thompson AA, Holl JL, Penedo FJ, Liem RI. Healthcare utilization and hydroxyurea adherence in youth with sickle cell disease. *Pediatr Hematol Oncol*. 2018; 35: 297-308.

- (39) Leventhal H, Nerenz DR, Steele DJ. Illness representations and coping with health threats. In Baum A, and Taylor SE and Singer JE, editors. *Handbook of Psychology and Health. Social Psychological Aspects of Health*. New Jersey: Hillsdale Erlbaum; 1984. V.4, p.219-52.
- (40) Nigro G, Angelini G, Grosso SB, Caula G, Sategna-Guidetti C. Psychiatric predictors of non compliance in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 2001; 32 (1): 66-8.
- (41) Michaud PA, Suris JC, Thomas R, Gnehm HE, Cheseaux JJ. Swiss HIV Mother+Child Cohort Study (MoCHiV). Coping with an HIV infection. A multicenter qualitative survey on HIV positive adolescents' perceptions of their disease, therapeutic adherence and treatment. *Swiss Med Wkly*. 2010; 140(17-18): 247-53.
- (42) Elalfy MS, Massoud W, Elsherif NH, et al. A new tool for the assessment of satisfaction with iron chelation therapy (ICT-Sat) for patients with β -thalassemia major. *Pediatr Blood Cancer*. 2012; 58 (6): 910-5.
- (43) Carden MA, Newlin J, Smith W, Sisler I. Health literacy and disease-specific knowledge of caregivers for children with sickle cell disease. *Pediatr Hematol Oncol*. 2016; 2: 1-13.
- (44) Charney E, Eynam R, Eldridge D, et al. How well do patients take oral penicillin? A collaborative study in private practice. *Pediatrics* 1965; 40 (2): 188-95.
- (45) Blondiaux I, Alagille M, Ginestet D. L'adhésion au traitement neuroleptique chez les patients schizophrènes. *L'Encéphale* 1988; 14: 431-438.
- (46) Thorens G, Gex-Fabry M, Zullino DF et al. Attitudes toward psychopharmacology among hospitalized patients from diverse ethno-cultural backgrounds. *BMC psychiatry* 2008; 8(55): 1-7.
- (47) Oyediji CI, Crawford RD, Shah N. Adherence to Iron Chelation Therapy with Deferasirox Formulations among Patients with Sickle Cell Disease and β -thalassemia. *J Natl Med Assoc*. 2020 Sep 3;S0027-9684(20)30172-3.
- (48) Walsh KE, Cutrona SL, Kavanagh PL, Crosby LE, Malone C, Lobner K, et al Medication adherence among pediatric patients with sickle cell disease: a systematic review. *Pediatrics*. 2014; 134 (6): 1175-1183.
- (49) Kondryn HJ, Edmondson CL, Hill J, Eden TO. Treatment non-adherence in teenage and young adult patients with cancer. *Lancet Oncol*. 2011; 12 (1): 100-8.
- (50) Toomey SL, Sox CM, Rusinak D, Finkelstein JA. Why do children with ADHD discontinue their medication? *Clin Pediatr (Phila)*. 2012; 51(8): 763-769.
- (51) Philibert C, Hoegy D, Philippe M, Marec-Bérard P, Bleyzac N. A French survey on the resort of oral alternative complementary medicines used in children with cancer. *Bull Cancer*. 2015; 102(10):854-862.
- (52) Gerson AC, Furth SL, Neu AM, Fivush BA. Assessing associations between medication adherence and potentially modifiable psychosocial variables in pediatric kidney transplant recipients and their families. *Pediatr Transplant*. 2004; 8 (6): 543-550.
- (53) Litt IF, Cuskey WR, Rosenberg A. Role of self-esteem and autonomy in determining medication compliance among adolescents with juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics*. 1982; 69 (1): 15-17.
- (54) Bhatia S, Landier W, Shangguan M, Hageman L, Schaible AN, Carter AR, et al. Nonadherence to oral mercaptopurine and risk of relapse in Hispanic and non-Hispanic white children with acute lymphoblastic leukemia: a report from the children's oncology group. *J Clin Oncol*. 2012; 30(17): 2094-2101.
- (55) Shaw RJ, Palmer L, Blasey C, Sarwal M. A typology of non-adherence in pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Transplant*. 2003; 7 (6): 489-493.
- (56) Silverstein DM, Fletcher A, Moylan K. Barriers to medication adherence and its relationship with outcomes in pediatric dialysis patients. *Pediatr Nephrol*. 2014; 29(8): 1425-1430.
- (57) Connelly J, Pilch N, Oliver M, et al. Prediction of medication non-adherence and associated outcomes in pediatric kidney transplant recipients. *Pediatr Transplant* 2015; 19 (5): 555-562.
- (58) Berquist RK, Berquist WE, Esquivel CO, Cox KL, Wayman KI, Litt IF. Non-adherence to post-transplant care: prevalence, risk factors and outcomes in adolescent liver transplant recipients. *Pediatr Transplant* 2008; 12 (2): 194-200.

- (59) La littératie en santé : un concept critique pour la santé publique. 2017. Santé publique France. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/docs/la-litteratie-en-sante-un-concept-critique-pour-la-sante-publique>. Consulté le 2 juin 2020.
- (60) Williams LK, Joseph CL, Peterson EL, et al. Race-ethnicity, crime, and other factors associated with adherence to inhaled corticosteroids J Allergy Clin Immunol. 2007; 119(1): 168-75.
- (61) Bezabhe WM, Chalmers L, Bereznicki LR, Peterson GM, Bimirew MA, Kassie DM. Barriers and facilitators of adherence to antiretroviral drug therapy and retention in care among adult HIV-positive patients: a qualitative study from Ethiopia. PLoS One. 2014; 9(5): e97353.
- (62) Tobbie N. L'influence qui guérit. Odile Jacob: Paris; 1998.
- (63) Prochaska JO, Velicer WF. The transtheoretical model of health behaviour change. Am J Health Promot 1997; 12(1): 38-48.
- (64) Drieschner KH, Lammers SMM, van der Staak CPF. Treatment motivation: an attempt for clarification of an ambiguous concept. Clin Psych Rev. 2004; 23 (8): 115-137.
- (65) Schneider S, Iannotti RJ, Nansel TR, Haynie DL, Sobel DO, Simons-Morton B. Assessment of an illness-specific dimension of self-esteem in Youths with type 1 diabetes. J Pediatr Psychol 2009; 34(3): 283-293.
- (66) Kennard BD, Stewart SM, Olvera R, et al. Nonadherence in adolescent oncology patients: preliminary data on psychological risk factors and relationships to outcome. J Clin Psychol Med Settings. 2004; 11 (1): 31–39.
- (67) Wallston BS, Wallston KA. Locus of control and health: a review of the literature. Health Educ Monogr. 1978; 6: 107-117.
- (68) Blotcky AD, Cohen DG, Conatser C, Klopovich P. Psychosocial characteristics of adolescents who refuse cancer treatment. J Consult Clin Psychol. 1985; 53(5): 729-73.
- (69) Bandura A. Auto-efficacité. Le sentiment d'efficacité personnelle. Bruxelles: De Boeck Université; 2003.
- (70) Wolf MS, Davis TC, Osborn C, Skripkauskas S, Bennett CL, Makoul G. Literacy, self-efficacy, and HIV medication adherence. Patient Educ Couns. 2007; 65(2): 253-260.
- (71) Ley P. Improving patients' understanding, recall, satisfaction and compliance. In: Broome AK. Health Psychology: processes and Applications. London: Chapman and Hall; 1989.
- (72) Kalichman SC, Pope H, White D, Cherry C, Amaral CM, Swetzes C. Association between health literacy and HIV treatment adherence: further evidence from objectively measured medication adherence. J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic Ill). 2008; (6): 317-323.
- (73) Keller DL, Wright J, Pace HA. Impact of health literacy on health outcomes in ambulatory care patients: a systematic review. Ann Pharmacother. 2008; 42(9): 1272-81.
- (74) Morrison AK, Myrvik MP, Brousseau DC, Hoffmann RG, Stanley RM. The relationship between parent health literacy and pediatric emergency department utilization: a systematic review. Acad Pediatr. 2013; 13(5): 421-429.
- (75) DeWalt DA, Hink A. Health literacy and child health outcomes: a systematic review of the literature. Pediatrics. 2009; 124 Suppl 3: S265-74.
- (76) Dew MA, Posluszny DM, DiMartini AF, Myaskovsky L, Steel JL, DeVito Dabbs AJ. Posttransplant Medical Adherence: What Have We Learned and Can We Do Better? Curr Transplant Rep. 2018 Jun;5(2):174-188.
- (77) Deccache A. La compliance des patients aux traitements des maladies chroniques: approche éducative globale. Th Doctorat, Université catholique de Louvain, Ecole de Santé publique, unité d'éducation pour la santé Réso, 1994.
- (78) Gutermann L, Decottignies A, Sharif K, Sinclair A, Rieutord A, Terry D. Parents and carers of patients who had liver transplants: opinions and experiences of medication issues. Eur J Hosp Pharm. 2014; 21 (6): 339–343.

- (79) Fotheringham MSM, Sawyer MG. Adherence to recommended medical regimens in childhood and adolescence. *Journal of Pediatrics and Child Health*. 1995; 31 (2): 72-78.
- (80) Heyduck K, Bengel J, Farin-Glattacker E, Glattacker M. Adolescent and parental perceptions about asthma and asthma management: a dyadic qualitative analysis. *Child Care Health Dev*. 2015; 41(6): 1227-1237.
- (81) Schrijvers L, Beijlevelt-Van der Zande M, Peters M, et al. Achieving self-management of prophylactic treatment in adolescents: The case of haemophilia. *Patient Educ Couns*. 2016; S0738-3991(16): 30037-4.
- (82) Taylor K. Paternalism, participation and partnership-the evolution of patient centeredness in the consultation. *Patient Educ Couns* 2009; 74 (2): 150-155.
- (83) Ingerski L, Perrazo L, Goebel J, Pai AL. Family strategies for achieving medication adherence in pediatric kidney transplantation. *Nurs Res*. 2011; 60 (3): 190-196.
- (84) Koning CJ, Maille AR, Stevens I, Dekker FW. Patients' opinions on respiratory care : do doctors fulfill their needs ? *J Asthma* 1995; 32 (5): 355-363.
- (85) Ley P. Memory of medical information. *Br J Soc Clin Psychol* 52. 1979; 18 (2): 245-255.
- (86) Feinberg J. The effect of patient – Practitioner interaction on compliance: a review of the literature and application in Rheumatoid arthritis. *Patient Educ Couns* 1988; 11 (3): 171-187.
- (87) Michaud PA, Suris JC, Viner R. The adolescent with a chronic condition. Part II: healthcare provision. *Arch Dis Child*. 2004; 89(10): 943-9.
- (88) Moen J, Bohm A, Tillenius T, Antonov K, Nilsson JL, Ring L. "I don't know how many of these [medicines] are necessary" – a focus group study among elderly users of multiple medicines. *Patient Educ Couns*. 2009; 74(2): 135-141.
- (89) Boige N. De l'objet transitionnel à l'addiction ? Regard d'un pédiatre. *Spirale*. 2002; 2 (22): 77-88.
- (90) Favez N, Reicherts M. L'ajustement au stress de la vaccination chez l'enfant de deux ans. *Devenir*. 2007 ; 1 (19) : 21-34.
- (91) Nagels M, Lasserre Moutet A. Réflexions critiques sur la conception d'un référentiel de compétences en ETP. *Recherches et Educations*. 2013; 9: 99-115.
- (92) Stavropoulou C. Non-adherence to medication and doctor-patient relationship: Evidence from a European survey. *Patient Educ Couns*. 2011; 83(1): 7-13.
- (93) Transitions of care: Technical Series on Safer Primary Care. Geneva: World Health Organization; 2016. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. December 2016. DOI : 10.13140/RG.2.2.23753.95840
- (94) Berens JC, Jan S, Szalda D, et al. Young Adults With Chronic Illness: How Can We Improve Transitions to Adult Care? *Pediatrics*. 2017; 139. pii: e20170410.
- (95) Treadwell M, Telfair J, Gibson RW, et al. Transition from pediatric to adult care in sickle cell disease: establishing evidence-based practice and directions for research. *Am J Hematol*. 2011; 86, 116–120.
- (96) De Montalembert M., Guitton C. Transition from paediatric to adult care for patients with sickle cell disease. *Br J Haematol*. 2014; 164, 630-635.
- (97) Smith SD, Rosen D, Trueworthy RC, Lowman JT. A reliable method for evaluating drug compliance in children with cancer. *Cancer*. 1979; 43 (1): 169–173.
- (98) Tamaroff MH, Festa RS, Adesman AR, Walco GA. Therapeutic adherence to oral medication regimens by adolescents with cancer. II. Clinical and psychologic correlates. *J Pediatr*. 1992; 120 (5): 812-817.
- (99) Lau RCW, Matsui D, Greenberg M, Koren G. Electronic measurement of compliance with mercaptopurine in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol*. 1998; 30 (2): 85-90.
- (100)De Oliveira BM, Viana MB, Zani CL, Romanha AJ. Clinical and laboratory evaluation of compliance in acute lymphoblastic leukaemia. *Arch Dis Child*. 2004; 89 (8): 785-788.

- (101) Oliveira BM, Borato Viana M, De Mattos-Arruda L, et al. Evaluation of compliance through specific interviews: a prospective study of 73 children with acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr*. 2005; 81 (3): 245-250.
- (102) Lehrnbecher T, Laws HJ, Boehm A, et al. Compliance with anti-infective preventive measures: A multicentre survey among paediatric oncology patients. *Eur J Cancer*. 2008; 44 (13): 1861-1865.
- (103) Mancini J, Simeoni MC, Parola N, et al. Adherence to leukemia maintenance therapy: a comparative study among children, adolescents, and adults. *Pediatr Hematol Oncol*. 2012; 29: 428-439.
- (104) Bhatia S, Landier W, Hageman L, et al. 6MP adherence in a multiracial cohort of children with acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group study. *Blood*. 2014; 124 (15): 2345-2353.
- (105) Rohan JM, Drotar D, Alderfer M, et al. Electronic monitoring of medication adherence in early maintenance phase treatment for pediatric leukemia and lymphoma: identifying patterns of nonadherence. *J Pediatr Psychol*. 2015; 40 (1): 75-84.
- (106) Elliott V, Morgan S, Day S, Mollerup LS, Wang W. Parental health beliefs and compliance with prophylactic penicillin administration in children with sickle cell disease. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2001; 23(2):112-6.
- (107) Alvarez O, Rodriguez-Cortes H, Robinson N, et al. Adherence to deferasirox in children and adolescents with sickle cell disease during 1-year of therapy. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2009; 31 (10): 739-44.
- (108) Patel NG, Lindsey T, Strunk RC, DeBaun MR. Prevalence of daily medication adherence among children with sickle cell disease: a 1-year retrospective cohort analysis. *Pediatr Blood Cancer*. 2010; 55 (3): 554-6.
- (109) Thornburg CD, Calatroni A, Telen M, Kemper AR. Adherence to hydroxyurea therapy in children with sickle cell anemia. *J Pediatr*. 2010; 156 (3): 415-9.
- (110) Brandow AM, Panepinto JA. Monitoring toxicity, impact, and adherence of hydroxyurea in children with sickle cell disease. *Am J Hematol*. 2011; 86 (9): 804-6.
- (111) Rashid M, Karimi M. Compliance of deferoxamine injection in beta-thalassaemia major patients in Iran. *Transfus Med*. 2012; 22(2): 104-7.
- (112) D Hoegy, N Bleyzac, P Robinson, Y Bertrand, C Dussart, A Janoly-Dumenil. Medication adherence in pediatric transplantation and assessment methods: a systematic review. *Patient Prefer Adherence*. 2019;13: 705-719.
- (113) Al-Hassany L, Kloosterboer SM, Dierckx B, Koch BC. Assessing methods of measuring medication adherence in chronically ill children-a narrative review. *Patient Prefer Adherence*. 2019;13:1175-1189.
- (114) Lan BN, Castor A, Wiebe T, Toporski J, Moëll C, Hagander L. Adherence to childhood cancer treatment: a prospective cohort study from Northern Vietnam. *BMJ Open*. 2019; 9(8):e026863.
- (115) Posluszny DM, Bovbjerg DH, Agha ME, et al. Patient and family caregiver dyadic adherence to the allogeneic hematopoietic cell transplantation medical regimen. *Psychooncology*. 2018; 27(1): 354-358.
- (116) Crosby LE, Modi AC, Lemanek KL, et al. Perceived barriers to clinic appointments for adolescents with sickle cell disease. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2009; 31, 571-576.
- (117) Khayyat SM, Mohamed MMA, Khayyat SMS, et al. Association between medication adherence and quality of life of patients with diabetes and hypertension attending primary care clinics: a cross-sectional survey. *Qual Life Res*. 2019; 28(4):1053-1061.
- (118) Gérard C, Bleyzac N, Girard P, Freyer G, Bertrand Y, Tod M. Links between cyclosporin exposure in tissues and graft-versus-host disease in pediatric bone marrow transplantation: analysis by a PBPK model. *PharmRes*. 2011; 28 (3): 531-9.
- (119) Locatelli F, Zecca M, Rondelli R, et al. Graft versus host disease prophylaxis with low-dose cyclosporine-A reduces the risk of relapse in children with acute leukemia given HLA-identical sibling bone marrow transplantation: results of a randomized trial. *Blood*. 2000; 95 (5): 1572-9.

- (120) Bleyzac N. The use of pharmacokinetic models in paediatric onco-haematology: effects on clinical outcome through the examples of busulfan and cyclosporine. *Fundam Clin Pharmacol.* 2008; 22 (6): 605-8.
- (121) Candrilli SD, O'Brien SH, Ware RE, et al. Hydroxyurea adherence and associated outcomes among Medicaid enrollees with sickle cell disease. *Am J Hematol.* 2011; 86(3): 273-277.
- (122) Badawy SM, Thompson AA, et al. Health-related quality of life and adherence to hydroxyurea in adolescents and young adults with sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer.* 2017;64 (6).
- (123) Recommandations de bonnes pratiques : Délivrance de la personne à l'information à la personne sur son état de santé. Haute autorité de Santé. 2012 Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-06/recommandations_-_delivrance_de_linformation_a_la_personne_sur_son_etat_de_sante.pdf. Consulté le 3 mars 2019.
- (124) Programme national de sécurité du patient 2013-2017. Ministère des solidarités et de la santé. Disponible sur : <http://social-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/qualite-des-soins-et-pratiques/securite/securite-des-soins-securite-des-patients/pnsp>. Consulté le 3 mars 2019.
- (125) Berard E. Les fiches d'information des patients pédiatriques et de leurs familles : recommandations de la commission d'éthique de la Société française de pédiatrie. *Arch Ped.* 2006; 13: 1535-1539.
- (126) Wali H, Hudani Z, Wali S, Mercer K, Grindrod K. A systematic review of interventions to improve medication information for low health literate populations. *Res Social Adm Pharm.* 2015; S1551-7411(15)00275-2.
- (127) Depont F, Berenbaum F, Filippi J, et al. Interventions to Improve Adherence in Patients with Immune-Mediated Inflammatory Disorders: A Systematic Review. *PLoS One.* 2015; 10(12): e0145076.
- (128) World Health Organization. Therapeutic patient education. Continuing education programmes for health care providers in the field of prevention of chronic diseases. Copenhagen, 1998. Disponible sur : http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0007/145294/E63674.pdf Consulté le 16 juillet 2019.
- (129) Légifrance. Loi Hôpital Patient Santé Territoire n° 2009-879 du 21 juillet 2009. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000020879475&categorieLien=id> Consulté le 26 juillet 2015.
- (130) Recommandations : Education thérapeutique du patient. Définition, finalités et organisation. Haute Autorité de Santé. 2007. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c_604959 Consulté le 26 juillet 2019.
- (131) Guide méthodologique : Structuration d'un programme d'éducation thérapeutique du patient dans le champ des maladies chroniques. Recommandations pour la pratique clinique. Haute Autorité de Santé. 2007. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/etp_-_guide_version_finale_2_pdf.pdf. Consulté le 26 juillet 2019.
- (132) Lagger G, Giordan A, Chambouleyron M, Lasserre-Moutet A, Golay A. Education thérapeutique. 2ème partie : Mise en pratique des modèles en 5 dimensions. *Médecine.* 2008; 4 (6): 269-73.
- (133) Lacroix A, Assal JP. L'éducation thérapeutique des patients - Accompagner les patients avec une maladie chronique: nouvelles approches. 3è éd. Paris: Maloine; 2013.
- (134) Lasserre Moutet A, Dupuis J, Chambouleyron M, Lagger G, Golay A. Transformer son identité professionnelle: impact d'un programme de formation continue de soignants en ETP. *Pédagogie Médicale* 2008; 9 (2): 83-93
- (135) Baudrant M, Allenet B, Le Tallec C, Grangeat M, Calop J. Educating diabetic children: integrating representations by children aged 7 to 11 and their parents. *Pharm World Sci.* 2007; 29 (6): 699-703.
- (136) Le Tallec C. Stratégies éducatives en diabétologie pédiatrique. *Arch Ped.* 2013; 20 (S4): 136-43.
- (137) Annunziato RA, Emre S, Shneider BL, Dugan CA, Aytaman Y, McKay MM. Transitioning health care responsibility from caregivers to patient: A pilot study aiming to facilitate medication adherence during this process. 2008; 12(3): 309-15.

- (138) Lawrence KS, Stillely CS, Pollock JA, Webber SA, Quivers ES. A family-centered educational program to promote independence in pediatric heart transplant recipients. *Prog Transplant*. 2011;21:61-6.
- (139) Mayer DK, Ratichek S, Berhe H, et al. Development of a health-related website for parents of children receiving hematopoietic stem cell transplant: HSCT-CHESS. *J Cancer Surviv*. 2010; 4(1): 67-73.
- (140) « Lumine » : le jeu en ligne pour expliquer le cancer aux enfants et aux parents ! Hôpitaux de Toulouse. 2016. Disponible sur : <https://www.chu-toulouse.fr/-lumine-le-jeu-en-ligne-pour-expliquer-le-cancer-> Consulté le 26 juillet 2019.
- (141) Miller WR, Rollnick S, L'entretien motivationnel – Aider la personne à engager le changement, trad. par Lecallier D, Michaud P. Paris : InterEditions, 2013.
- (142) Kahkoska AR, Lawson MT, Crandell J, et al. Assessment of a Precision Medicine Analysis of a Behavioral Counseling Strategy to Improve Adherence to Diabetes Self-management Among Youth: A Post Hoc Analysis of the FLEX Trial. *JAMA Netw Open*. 2019; 2(5): e195137.
- (143) Outil associé à la recommandation de bonne pratique « Arrêt de la consommation de tabac : du dépistage individuel au maintien de l'abstinence ». Haute autorité de santé. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-11/outil_modele_prochaska_et_diclemente.pdf. Consulté le 22 septembre 2020
- (144) Kroon Van Diest AH, Ramsey RR, Kashikar-Zuck S, et al. Treatment Adherence in Child and Adolescent Chronic Migraine Patients: Results From the Cognitive-Behavioral Therapy and Amitriptyline Trial. *Clin J Pain*. 2017; 33(10): 892-898.
- (145) Pediatric OCD Treatment Study (POTS) Team. Cognitive-behavior therapy, sertraline, and their combination for children and adolescents with obsessive-compulsive disorder: the Pediatric OCD Treatment Study (POTS) randomized controlled trial. *JAMA*. 2004; 292(16): 1969-1976.
- (146) Benhaim JM. L'hypnose médicale. 1^è éd. Med-Line. 2003
- (147) Bhatt RR, Martin SR, Evans S, Lung K, Coates TD, Zeltzer LK, Tsao JC. The effect of hypnosis on pain and peripheral blood flow in sickle-cell disease: a pilot study. *J Pain Res*. 2017; 10: 1635-1644.
- (148) Wallen GR, Middleton KR, Ames N, Brooks AT, Handel D. Randomized trial of hypnosis as a pain and symptom management strategy in adults with sickle cell disease. *Integr Med Insights*. 2014;9:25-33.
- (149) Wood C, Duparc N, Leblanc V. L'hypnose : une réponse possible à la prise en charge des douleurs de l'enfant et de l'adolescent. *Enfance*. 2006; 58: 26-39.
- (150) Las Vergnas O. Construction du savoir expérientiel des malades, et rapport aux savoirs des adultes non scientifiques. *Recherches en communication*, 2009 ; 32. Disponible sur : https://archivesic.ccsd.cnrs.fr/sic_00645123/document. Consulté le 22 novembre 2019
- (151) Mougeot F, Robelet M, Rambaud C, et al. L'émergence du patient-acteur dans la sécurité des soins en France : une revue narrative de la littérature entre sciences sociales et santé publique. *Santé Publique*. 2018 ; 30(1), 73-81.
- (152) Jodelet D. "Place de l'expérience vécue dans le processus de formation des représentations sociales". In : *Les savoirs du quotidien. Transmissions, Appropriations, Représentations*, Hass V. Collection: Didact - Psychologie sociale. Rennes: Les Presses universitaires de Rennes, 2006, 235-255.
- (153) González-Martin G, Joo I, Sánchez I. Evaluation of the impact of a pharmaceutical care program in children with asthma. *Patient Educ Couns*. 2003; 49(1): 13-8.
- (154) McGrady ME, Eckman MH, O'Brien MM, Pai H AL. Cost-Effectiveness Analysis of an Adherence-Promotion Intervention for Children With Leukemia: A Markov Model-Based Simulation. *J Pediatr Psychol*. 2018; 43(7): 758-768.
- (155) El Dakhkhny AM, Hesham MA, Hassan TH, El Awady S, Hanfy MM. Impact of health instructions on improving knowledge and practices of haemophilia A adolescents: a single centre experience. *Haemophilia*. 2014; 20(4): 260-6.
- (156) Zebracky K, Drotar D. Outcome Expectancy and Self-Efficacy in Adolescent Asthma Self-Management Children s Health Care. 2010; 33(2):133-49.

- (157) Riekert KA, Borrelli B, Bilderback A, Rand CS. The development of a motivational interviewing intervention to promote medication adherence among inner-city, African-American adolescents with asthma. *Patient Educ Couns*. 2011; 82(1):117-22.
- (158) Rogers C. *L'approche centrée sur la personne*. Trad. HG Richon, Lausanne: Randin, 2001
- (159) Kaslow N, Collins HM, Rashid FL, Eckman JE. The Efficacy of a Pilot Family Psychoeducational Intervention for Pediatric Sickle Cell Disease (SCD). *Families, Systems & Health*. 2000 ; 18 : 381-404.
- (160) Barakat LP, Schwartz LA, Salamon KS, Radcliffe J. A family-based randomized controlled trial of pain intervention for adolescents with sickle cell disease. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2010; 32: 540-547.
- (161) Shahine R, Badr LK, Karam D, Abboud M. Educational intervention to improve the health outcomes of children with sickle cell disease. *J Pediatr Health Care*. 2015; 29: 54-60.
- (162) Fortin PM, Fisher SA, Madgwick KV, et al. Interventions for improving adherence to iron chelation therapy in people with sickle cell disease or thalassaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 5(5): CD012349.
- (163) Shih S, Cohen LL. A Systematic Review of Medication Adherence Interventions in Pediatric Sickle Cell Disease. *J Pediatr Psychol*. 2020; 45(6): 593-606.
- (164) de Montpellier G. Qu'est-ce que le comportement ?. In: *Revue Philosophique de Louvain*. Troisième série, 1947 ; 45 (5) : 45-59; Disponible sur : https://www.persee.fr/doc/phlou_0035-3841_1947_num_45_5_4092. Consulté le 22 novembre 2019
- (165) Bourion C, Le concept de représentation mentale. *Revue internationale de psychosociologie*, 2005 ; 25 (11) : 21-38. Disponible sur : <https://www.cairn-int.info/revue-internationale-de-psychosociologie-2005-25-page-21.html>. Consulté le 22 novembre 2019
- (166) Abric J-C. *Pratiques sociales et représentations*. Paris: Presses universitaires de France; 2011.
- (167) Boutry L, Matheron I, Bidat E. Quand les prescriptions ne sont pas suivies... Penser aux croyances et représentations de santé. L'exemple du patient asthmatique. *Rev Fr Allergol Immunol Clin*. 2001; 41 (5): 470-6.
- (168) Bergman MM. Social representations as the mother of all behavioral pre-dispositions? The relations between social representations, attitudes, and values. *Papers on social representations*. 1998; 7(1-2): 77-83.
- (169) Nascimento-Schulze CM, Fontes Garcia Y, Costa Arruda D. Health paradigms, social representations of health and illness and their central nucleus. *Papers on Social Representations* 1995; 4 (2): 187-98.
- (170) Giordan A, Girault Y, Clément P. *Conceptions et connaissances*. Berne: Peter Lang; 1994.
- (171) Borgès Da Silva G. La recherche qualitative : un autre principe d'action et de communication. *Rev Med Ass Maladie*. 2001; 32 (2): 117-21.
- (172) Suzan N Kucukarslan A review of published studies of patients' illness perceptions and medication adherence: lessons learned and future directions. *Res Social Adm Pharm*. 2012; 8(5): 371-382.
- (173) Wisting L, Bang L, Natvig H, Skriverhaug T, Dahl-Jørgensen K, Lask B, et al. Metabolic Control and Illness Perceptions in Adolescents with Type 1 Diabetes. *J Diabetes Res*. 2016; 3486094.
- (174) Lochart Y. L'avènement des « savoirs expérientiels. *Revue de l'IRES*, 2007 ; 55, 79-100. In : Jouet F, Las Vergnas, 2010, p. 61.
- (175) Jouet E, Flora L, Las Vergnas O. Construction et reconnaissance des savoirs expérientiels des patients : Note de synthèse. *Pratiques de Formation - Analyses*, Université Paris 8. 2010 (58-59), Disponible sur : <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00645113/document>
- (176) Cecilio SG, Pereira SADS, Pinto VDS, Torres HC. Barriers experienced in self-care practice by young people with sickle cell disease. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2018. 40, 207-212.
- (177) Wesley KM, Zhao M, Carroll Y, Porter JS. Caregiver Perspectives of Stigma Associated With Sickle Cell Disease in Adolescents. *J Pediatr Nurs*. 2016. 31(1), 55-63.

- (178) Etien C, Dany L, David M et al. Vécus, pratiques et représentations associés aux soins palliatifs : une étude auprès d'infirmier(e)s. *InfoKara*, 2008 ; 2(23), 51-60.
- (179) X T W Goh, Y B Tan, T Thirumoorthy, Y H Kwan. A systematic review of factors that influence treatment adherence in paediatric oncology patients. *J Clin Pharm Ther*. 2017; 42(1): 1-7.
- (180) Ho SC, Jacob SA, Tangiisuran B. Barriers and facilitators of adherence to antidepressants among outpatients with major depressive disorder: A qualitative study. *PLoS One*. 2017; 12(6): e0179290.
- (181) Bauler S, Jacquin-Courtois S, Haesebaert J, et al. Barriers and facilitators for medication adherence in stroke patients: a qualitative study conducted in French neurological rehabilitation units. *Eur Neurol*. 2014; 72(5-6): 262-270.
- (182) Weinman J, Petrie KJ, Moss-Morris R, Horne R. The illness perception questionnaire: A new Method for assessing the cognitive representation of illness. *Psychology and Health*. 1996; 11(3): 431-435.
- (183) Moss-Morris R, Weinman J, Petrie K, Horne R, Cameron L, Buick D. The Revised Illness Perception Questionnaire (IPQ-R). *Psychology & Health*. 2010; 17: 1-16.
- (184) Albert V, Coutu MF, Durand MJ. Internal consistency and construct validity of the Revised Illness Perception Questionnaire adapted for work disability following a musculoskeletal disorder. *Disability and Rehabilitation*. 2013 ; 35 : 557-565.
- (185) Chateaux V, Spitz E. « Perception de la maladie chez des enfants asthmatiques et leurs parents », *Enfance*. 2007; 59 (2): 161-174.
- (186) James P, Caballero MR. Illness perception of adolescents with allergic conditions under specialist care. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020;31:197-220.
- (187) Horne R, Weinman J, Hankins M. The beliefs about medicines questionnaire: the development and evaluation of a new method for assessing the cognitive representation of medication. *Psychol Health*. 1999; 14(1): 1–24.
- (188) Fall E, Gauchet A, Izaute M, Horne R, Chakroun N. Validation of the French version of the Beliefs about Medicines Questionnaire (BMQ) among diabetes and HIV patients. *Revue européenne de psychologie appliquée*. 2014 ; 64 : 335-343.
- (189) Rosso R, Vignolo M, Parodi A, et al. Bone quality in perinatally HIV-infected children: role of age, sex, growth, HIV infection, and antiretroviral therapy. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2005; 21(11): 927-932.
- (190) Wray J, Waters S, Radley-Smith R, Sensky T. Adherence in adolescents and young adults following heart or heart-lung transplantation. *Pediatr Transplant*. 2006; 10 (6): 694-700.
- (191) Jeganathan J, Lee CH, Rahme A, et al. Pediatric-to-adult Transition and Medication Adherence in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2017; 23(7): 1065-1070.
- (192) Alsous M, Hamdan I, Saleh M, McElnay J, Horne R, Masri A. Predictors of nonadherence in children and adolescents with epilepsy: A multimethod assessment approach. *Epilepsy Behav*. 2018 ; 85: 205-211.
- (193) Trachtenberg FL, Mednick L, Kwiatkowski JL, et al. Beliefs about chelation among thalassemia patients. *Health Qual Life Outcomes*. 2012; 10: 148.
- (194) Oudin-Doglioni D, Gay MC, Lehougre MP, Arlet JB, Galactéros F. Sickle cell disease representation as a determinant for patient compliance. *Annales médico-psychologiques*. 2019 ; 1776 (6) : 517-525.
- (195) Magner K, Bragg D, Treat R, Lee KJ. Understanding mothers' perception of child's illness: Adapting the CONNECT Instrument for pediatrics. *J Clin Nurs*. 2019; 28(17-18): 3279-3287.
- (196) Mukamurera J, Lacourse F, Couturier Y. Des avancées en analyse qualitative: pour une transparence et une systématisation des pratiques. *Rech qual*. 2006; 26 (1): 110-138.
- (197) Pope C, Mays N. Reaching the parts other methods cannot reach: an introduction to qualitative methods in health and health services research. *BMJ*. 1995; 311 (6996): 42-5.
- (198) Blanchet A, Gotman A. *L'entretien*. 2^e éd. Paris : Armand Colin, 2007.

- (199) Kaufmann JC. L'entretien compréhensif. 4^è éd. Paris : Armand Colin, 1996.
- (200) Blais M, Martineau S. L'analyse inductive générale : description d'une démarche visant à donner un sens à des données brutes. *Rech qual.* 2006; 26 (2): 1-18.
- (201) Thomas DR. A General Inductive Approach for Analyzing Qualitative Evaluation Data. *American Journal of Evaluation.* 2006; 27 : 237-246.
- (202) Ribau C, Lasry J, Bouchard L, Moutel G, Hervé C & Marc-Vergnes J. La phénoménologie : une approche scientifique des expériences vécues. *Recherche en soins infirmiers* ; 2005 ; 81 : 21-27.
- (203) Maingueneau D, Que cherchent les analystes du discours ?, *Argumentation et Analyse du Discours*, 2012, Disponible sur : <http://journals.openedition.org/aad/1354>. Consulté le 22 novembre 2019
- (204) Elo, S., Kyngas, H. (2008). The qualitative content analysis process. *Journal of Advanced Nursing*, 62, 107–115.
- (205) Hsieh HF, Shannon SE. Three Approaches to Qualitative Content Analysis Qualitative. *Health Research*, 2005; 15, 1277-1288.
- (206) Savoie-Zacj L. L'analyse de données qualitatives: pratiques traditionnelle et assistée par le logiciel NUDIST 1 *Recherches qualitatives.* 2000; 21 : 99-123.
- (207) Denzin NK, Lincoln YS. *Handbook of qualitative research.* 3^è éd. Thousand Oaks: Sage Publications, 2005.
- (208) Louchamp E, Sabatier C. Family experience of children suffering from cancer: A qualitative study of the child's perception of the family dynamic. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique.* 2018 ; 176 : 967-973.
- (209) Guével MR, Pommier J. La recherche par les méthodes mixtes en santé publique : enjeux et illustration. *Santé publique.* 2012 ; 24 :23-38.
- (210) Johnson B, Mobile AJ, Turner TLA. Toward a Definition of Mixed Methods Research R. *Jour Mix Meth Res.* 2007; 1: 112-133
- (211) Tong A, Sainsbury P, Craig J. Consolidated criteria for reporting qualitative research (COREQ): a 32-item checklist for interviews and focus groups. . *Int J Qual Health Care.* 2007; 19: 349-357.
- (212) Martineau S. Propos sur le monde: Triangulation en recherche qualitative. 2012. Disponible sur : <http://propossurlemonde.blogspot.fr/2012/02/triangulation-en-recherche-qualitative.html>. Consulté le 13 janvier 2019.
- (213) Côté L, Turgeon J. Comment lire de façon critique les articles de recherche qualitative en médecine. *Pédagogie Médicale.* 2002; 3: 81-90.
- (214) Pradere J, Drain É, Taïeb O, Dutray B, Abbal T, Champion M, et al « Le travail de guérison d'une maladie chronique de l'enfant : enjeux, processus et vulnérabilités. », *La psychiatrie de l'enfant.* 2008; 1: 73-124.
- (215) Manookian A, Nasrabadi AN, Asadi M. Children's lived experiences of hematopoietic stem cell transplantation. *Nurs Health Sci.* 2014; 16: 314-320.
- (216) Malbasa T, Kodish E, Santacroce SJ. Adolescent Adherence to Oral therapy for Leukemia: A Focus Group Study. *Journal of Pediatric Oncology Nursing.* 2007; 24 (3): 139-151.
- (217) Landier W, Hughes CB, Calvillo ER, et al A grounded theory of the process of adherence to oral chemotherapy in Hispanic and caucasian children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Oncol Nurs.* 2011; 28: 203-23.
- (218) Poku BA, Caress AL, Kirk S. Adolescents' experiences of living with sickle cell disease: An integrative narrative review of the literature. *Int J Nurs Stud.* 2018 ; 80, 20-28.
- (219) Matthie N, Hamilton J, Wells D, Jenerette C. Perceptions of young adults with sickle cell disease concerning their disease experience. *J Adv Nurs.* 2016; 72, 1441–1451.
- (220) Atkin, K., Ahmad, W.I., (2001). Living a 'normal' life: young people coping with thalassaemia major or sickle cell disorder. *Soc. Sci. Med.*, 53, 615-626.

- (221) Forrester AB, Barton-Gooden A, Pitter C, Lindo JL. The lived experiences of adolescents with sickle cell disease in Kingston, Jamaica. *Int J Qual Stud* 2015; 10:28104.
- (222) Santer M, Ring N, Yardley L, Geraghty AW, Wyke S. Treatment non-adherence in pediatric long-term medical conditions: systematic review and synthesis of qualitative studies of caregivers' views. *BMC Pediatr*. 2014; 14: 63.
- (223) Forinder U. Bone marrow transplantation from a parental perspective. *J Child Health Care*. 2004; 8(2): 134-48.
- (224) Wu J, Mu PF, Tsay SL, Chiou TJ. Parental experience of family stress during hematopoietic stem cell transplantation of pediatric patients in germ-free isolation in Taiwan. *Cancer Nurs*. 2005; 28(5): 363-71.
- (225) Creary S, Zickmund S, Ross D, Krishnamurti L, Bogen DL. Hydroxyurea Therapy for Children With Sickle Cell Disease: Describing How Caregivers Make This Decision. *BMC Res Notes*. 2015 ; 8, 372.
- (226) Masese RV , Bulgin D, Douglas C, Shah N, Tanabe P. Barriers and facilitators to care for individuals with sickle cell disease in central North Carolina: The emergency department providers' perspective. *PLoS One*. 2019; 14: e0216414.
- (227) Ciribassi RM, Patil CL. "We don't wear it on our sleeve": Sickle cell disease and the (in)visible body in parts. *Soc. Sci. Med*. 2019; 148, 131-138.
- (228) Hoegy D, Bleyzac N, Rochet C, et al. « Medication adherence after pediatric allogeneic stem cell transplantation: barriers and facilitators » *Europ Jour Oncol Nurs*. 2019; 38: 1–7.
- (229) Watson AR. Non-compliance and transfer from paediatric to adult transplant unit. *Pediatr Nephrol*. 2000; 14: 469-472.
- (230) Pacaud D, Yale JF. Exploring a black hole: Transition from paediatric to adult care services for youth with diabetes. *Paediatr Child Health*. 2005; 10: 31-34.
- (231) Quinn CT, Rogers ZR, McCavit TL, et al. Improved survival of children and adolescents with sickle cell disease. *Blood*. 2010; 115: 3447–3452.
- (232) Dahmani F, Benkirane S, Kouzih J, Woumki A, Mamad H, Masrar A. Profil épidémiologique des hémoglobinopathies : étude transversale descriptive autour du cas index *Pan Afr Med J*. 2017; 27: 150.
- (233) Hoegy D, Guilloux R, Bleyzac N, et al. Sickle cell disease perceptions of caregivers, adolescent, and adult patients: Barriers and facilitators to medical care adherence. *J Adv Nurs*. 2020; 76: 2391-2400.
- (234) Hoegy D, et al. Transition from pediatric to adult care: Perceptions of sickle cell disease in adolescent and young adult (AYA) patients and healthcare providers. *Soumis J Adv Nurs*
- (235) Greenley RN, Kunz JH, Biank V, et al. Identifying youth nonadherence in clinical settings: data-based recommendations for children and adolescents with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2012; 18 (7): 1254-9.
- (236) Transition of care. Technical series on Safer Primary care. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/252272/9789241511599-eng.pdf?sequence=1>
- (237) Suris JC, Dominé F, Akre C. [The transition from pediatric to adult care of chronically ill adolescents]. *Rev Med Suisse*. 2008 Jun 11;4(161):1441-4
- (238) Le Roux E. Transition des soins pédiatriques vers les soins pour adultes chez les adolescents porteurs de maladie chronique. Université Pierre et Marie Curie, Ecole doctorale 393 Pierre Louis de Santé Publique : Epidémiologie et Sciences de l'Information Biomédicale Equipe de recherche : INSERM, UMR-S 1123 ECEVE et CIC-EC 1426, 2017.
- (239) Girard T, Léger F. La transition entre la pédiatrie et la médecine des adultes pour prévenir la rupture du parcours de soins. In : *La santé des adolescents en rupture: Une nouvelle approche thérapeutique*. Toulouse: ERES. 2016, 81-92.
- (240) Davis AM, Brown RF, Taylor JL, Epstein RA, McPheeters ML. Transition care for children with special health care needs. *Pediatrics*. 2014; 134: 900-908.

- (241) Hankins JS, Osarogiagbon R, Adams-Graves P, et al. A transition pilot program for adolescents with sickle cell disease. *J Pediatr Health Care*. 2012; 26: e45-9.
- (242) Andemariam B, Owarish-Gross J, Grady J, Boruchov D, Thrall RS, Hagstrom JN. Identification of risk factors for an unsuccessful transition from pediatric to adult sickle cell disease care. *Pediatr Blood Cancer*. 2014; 61: 697-701.
- (243) Smith GM, Lewis VR, Whitworth E, Gold DT, Thornburg CD. Growing up with sickle cell disease: a pilot study of a transition program for adolescents with sickle cell disease. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2011; 33: 379-382.
- (244) Crosby LE, Joffe NE, Peugh J, Ware RE, Britto MT. Pilot of the Chronic Disease Self-Management Program for Adolescents and Young Adults With Sickle Cell Disease. *J Adolesc Health*. 2017; 60: 120-123.
- (245) Allemang B, Allan K, Johnson C, et al. Impact of a transition program with navigator on loss to follow-up, medication adherence, and appointment attendance in hemoglobinopathies. *Pediatr Blood Cancer*. 2019; 66: e27781.
- (246) Speller-Brown B, Patterson Kelly K, VanGraafeiland B, Feetham S, Sill A, Darbari D, Meier ER. Measuring Transition Readiness: A Correlational Study of Perceptions of Parent and Adolescents and Young Adults with Sickle Cell Disease. *J Pediatr Nurs*. 2015; 30: 788-796.
- (247) Porter JS, Graff JC, Lopez AD, Hankins JS. Transition from pediatric to adult care in sickle cell disease: perspectives on the family role. *J Pediatr Nurs*. 2014; 29: 158-167.
- (248) Crosby LE, Quinn CT, Kalinyak KA. A biopsychosocial model for the management of patients with sickle-cell disease transitioning to adult medical care. *Adv Ther*. 2015; 32: 293-305.
- (249) Mulchan SS, Valenzuela JM, Crosby LE, Diaz Pow Sang C. Applicability of the SMART Model of Transition Readiness for Sickle-Cell Disease. *J Pediatr Psychol*. 2016; 41: 543-554.
- (250) Laplantine, F., (1998). *Anthropologie de la maladie* (9th ed), Payot, Paris.
- (251) Schwartz LA, Brumley LD, Tuchman LK, et al. Stakeholder validation of a model of readiness for transition to adult care. *JAMA Pediatr*. 2013; 167: 939-946.
- (252) Le Roux E, Mellerio H, Guilmin-Crépon S, et al. Methodology used in comparative studies assessing programmes of transition from paediatrics to adult care programmes: a systematic review. *BMJ Open*. 2017; 7: e012338.
- (253) Campbell F, Biggs K, Aldiss SK, et al. Transition of care for adolescents from paediatric services to adult health services. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 4: CD009794.
- (254) D. Hoegy, N. Bleyzac, A. Gauthier-Vasserot, et al. « Impact of a pediatric-adult care transition program on the health status of patients with sickle cell disease – A randomized controlled trial (DREPADO project). » *Trials*. 2020; 21 :152
- (255) Menichetti J, Libreri C, Edoardo L, Graffigna G. Giving patients a starring role in their own care : a bibliometric analysis of the on-going literature debate. *Health expectations*. 2014; 19 : 516-526.
- (256) Fumagalli LP, Radaelli G, Lettieri E, Bertele P, Masella C. Patient empowerment and its neighbours : Clarifying the boundaries and their mutual relationships. *Health policy*. 2015; 119 : 384-394.
- (256) Pfadenhauer LM, Gerhardus A, Mozygemba K, et al. Making sense of complexity in context and implementation: the Context and Implementation of Complex Interventions (CICI) framework. *Implement Sci*. 2017 ;12(1):21.
- (257) Damschroder LJ, Aron DC, Rosaling EK, et al. Fostering Implementation of health services research findings into practice: a consolidated framework for advancing implementation science. *Implement Sci*. 2009 ;4:50.
- (258) Proctor E, Hiie S, Raghavan R, et al. Outcomes for Implementation Research: Conceptual Distinctions, Measurement Challenges, and Research Agenda. *Adm Policy mental Health*. 2011; 38(2):65-76.