



HAL
open science

Observance de l' adalimumab dans la maladie de Crohn : une expérience française multicentrique

Vincent Billioud

► **To cite this version:**

Vincent Billioud. Observance de l' adalimumab dans la maladie de Crohn : une expérience française multicentrique. Sciences du Vivant [q-bio]. 2010. hal-01732435

HAL Id: hal-01732435

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732435v1>

Submitted on 14 Mar 2018

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

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



AVERTISSEMENT

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

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

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

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

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

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

Vincent BILLIoud

Le 6 juillet 2010

OBSERVANCE DE L'ADALIMUMAB DANS LA MALADIE DE CROHN

UNE EXPERIENCE FRANÇAISE MULTICENTRIQUE

Examineurs de la thèse :

Monsieur Laurent PEYRIN-BIROULET	Professeur	Président
Monsieur Marc-André BIGARD	Professeur	Juge
Monsieur Pierre GILLET	Professeur	Juge
Monsieur Alain COURRIER	Praticien Hospitalier	Juge

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen Mission « sillon lorrain » : Professeur Annick BARBAUD

Vice Doyen Mission « Campus » : Professeur Marie-Christine BÉNÉ

Vice Doyen Mission « Finances » : Professeur Marc BRAUN

Vice Doyen Mission « Recherche » : Professeur Jean-Louis GUÉANT

Asseseurs :

- Pédagogie :
- 1^{er} Cycle :
- « Première année commune aux études de santé (PACES) et
universitarisation études para-médicales »
- 2^{ème} Cycle :
- 3^{ème} Cycle :
« *DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques* »
« *DES Spécialité Médecine Générale* »
- Filières professionnalisées :
- Formation Continue :
- Commission de Prospective :
- Recherche :
- DPC :

Professeur Karine ANGIOÏ-DUPREZ

Professeur Bernard FOLIGUET

M. Christophe NÉMOS

Professeur Marc DEBOUVERIE

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

Professeur Francis RAPHAËL

M. Walter BLONDEL

Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT

Professeur Didier MAINARD

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER



PROFESSEURS HONORAIRES

Pierre ALEXANDRE – Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Jean BEUREY
Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT
Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS
Michel DUC - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX - Gabriel FAIVRE – Gérard FIEVE - Jean FLOQUET
Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ
Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET – Christian JANOT - Jacques LACOSTE
Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Alain LARCAN - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE
Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Michel MANCIAUX - Jean-Pierre MALLIÉ - Pierre MATHIEU
Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS
Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU – Jacques POUREL - Jean PREVOT
Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Paul SADOUL - Daniel SCHMITT
Jean SOMMELET - Danièle SOMMELET - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ
Gérard VAILLANT – Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel WEBER



PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD



43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER
Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIEWSKI

3^{ème} sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES – Professeur Gérard AUDIBERT

2^{ème} sous-section : (Réanimation médicale ; médecine d'urgence)

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT

Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI
Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE
Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD
Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénérologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL
Professeur Christian de CHILLOU

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT - Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACÉ

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

2^{ème} sous-section : (Chirurgie digestive)

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER
Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT - Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteur Béatrice MARIE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND

Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteur Nicole LEMAU de TALANCE

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Docteur Véronique DECOT-MAILLERET

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteur Francine MORY – Docteur Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Madame Marie MACHOUART

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Alexis HAUTEMANIERE – Docteur Frédérique CLAUDOT

3^{ème} sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

4^{ère} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Docteur Pierre GILLOIS – Docteur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Docteur François SCHOONEMAN

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)*)

Docteur Lina BOLOTINE

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

4^{ème} sous-section : (*Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie*)

Docteur Patrick ROSSIGNOL

50^{ème} Section : RHUMATOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Docteur Anne-Christine RAT

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE

Monsieur Vincent LHUILLIER

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS
Madame Natalia DE ISLA – Monsieur Pierre TANKOSIC

66^{ème} section : PHYSIOLOGIE
Monsieur Nguyen TRAN

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Professeur associé Alain AUBREGE
Professeur associé Francis RAPHAEL
Docteur Jean-Marc BOIVIN
Docteur Jean-Louis ADAM
Docteur Elisabeth STEYER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Pierre BEY - Professeur Michel BOULANGE
Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean FLOQUET - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ
Professeur Simone GILGENKRANTZ – Professeur Henri LAMBERT - Professeur Alain LARCAN
Professeur Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS – - Professeur Guy PETIET
Professeur Luc PICARD - Professeur Michel PIERSON - Professeur Jacques POUREL
Professeur Jacques ROLAND - - Professeur Michel STRICKER - Professeur Gilbert THIBAUT
Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeur Michel VIDAILHET

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume Uni)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würtzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

A notre Maître et président de thèse,

Mr le Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET,

Professeur de Gastroentérologie-Hépatologie,

pour me faire l'honneur de présider cette thèse et de juger mon travail,

pour m'avoir proposé ce sujet inédit, m'avoir épaulé et stimulé pour la réalisation de ce travail,

pour votre disponibilité à toute heure du jour et de la nuit,

pour m'avoir fait découvrir les modalités et codes d'un travail de recherche clinique et m'y avoir donné goût.

En espérant collaborer avec vous sur d'autres projets, veuillez accepter le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A notre Maître et juge,

Mr le Professeur Marc-André BIGARD,

Professeur de Gastroentérologie-Hépatologie,

pour me faire l'honneur de faire partie de ce jury de thèse et de juger mon travail,

pour votre participation pour le recueil des données, votre avis éclairé sur la mise en forme et les conclusions de ce travail,

pour m'avoir fait bénéficier de vos compétences et de votre expérience au cours de mes stages dans votre service,

pour votre disponibilité et votre bonne humeur au quotidien.

En espérant pouvoir continuer à bénéficier de votre présence dans le service le plus longtemps possible, veuillez accepter le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A notre Maître et juge,

Mr le Professeur Pierre GILLET,

Professeur de Pharmacologie fondamentale, Pharmacologie clinique,

pour me faire l'honneur de faire partie de ce jury de thèse et de juger mon travail.

En espérant que ce travail, ayant quelques liens avec la rhumatologie et la pharmacologie, vous intéressera, veuillez accepter le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A notre juge,

Monsieur le Docteur Alain COURRIER,

Praticien hospitalier,

pour me faire l'honneur de faire partie de ce jury de thèse et de juger mon travail,

pour vos compétences et votre pédagogie grâce à laquelle j'ai beaucoup appris lors de mon stage dans votre service,

pour la patience dont vous avez fait preuve lors de mon apprentissage de l'endoscopie digestive, et pour les connaissances que vous m'avez transmises dans ce domaine.

En espérant avoir l'occasion de travailler de nouveau à vos côtés, veuillez accepter le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI,
pour m’ avoir fait bénéficier de vos connaissances immenses en hépatologie.

A Monsieur le Docteur Abderrahim OUSSALAH,
pour la réalisation et tes explications éclairées quant au travail biostatistique de cette étude.

A Monsieur le Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX,
pour tes relectures pertinentes et tes conseils de « thésard »,
pour ton encadrement en endoscopie digestive.

**A Madame le Docteur Hélène BARRAUD, Madame le Docteur Laurence CHONE,
Monsieur le Docteur Hervé HUDZIACK et Monsieur le Docteur Jérôme WATELET,
Praticiens Hospitaliers du service d’hépto-gastroentérologie du CHU de Nancy,**
pour la formation complète et de qualité que vous m’ avez apportée au quotidien.

**A Madame le Docteur Laura STANCU et Madame le Docteur Laurence DELIQUE,
Assistantes Chefs de Clinique du service d’hépto-gastroentérologie du CHU de Nancy,**
pour vos conseils avisés et votre encadrement rassurant.

**A Monsieur le Docteur Eric KULL et Monsieur le Docteur Mathieu LEFEBVRE,
Praticiens Hospitaliers du service d’hépto-gastroentérologie de l’hôpital Bonsecours,**
pour la formation de qualité que vous m’ avez apportée.

**A Monsieur le Professeur REY et Monsieur le Docteur BREDIN, médecins du service
des maladies digestives de l’hôpital Legouest,**
pour la formation de qualité que vous m’ avez apportée et votre encadrement lors de mes
premiers pas en tant qu’ interne.

**A mes aînés, ayant participé à ma formation, partis travailler sous d’ autres cieux :
Madame le Docteur Cécile LACLOTTE, Monsieur le Docteur DELPY, Monsieur le
Docteur Abdelbasset NANI.**

A l’ ensemble de mes co-internes et amis.

A mes parents,

A mes grands-parents,

A ma sœur et à Filipe,

A Laure.

SERMENT

"Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque".

TABLE DES MATIERES

I. INTRODUCTION	15
II. OBSERVANCE DES TRAITEMENTS DANS LES MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE L'INTESTIN	17
1. Taux d'observance.....	17
1.1. Les 5 amino salicylés (5-ASA)	18
1.2. Les corticoïdes systémiques.....	20
1.3. Les thiopurines.....	20
1.4. L'infliximab	21
2. Facteurs prédictifs d'observance	23
2.1. Facteurs démographiques.....	23
2.1.1. Age.....	23
2.1.2. Sexe.....	23
2.1.3. Statut marital.....	24
2.1.4. Profession.....	24
2.1.5. Niveau d'éducation	24
2.1.6. Origine ethnique.....	25
2.2. Facteurs cliniques.....	25
2.2.1. Type de maladie	25
2.2.2. Sévérité de la maladie	25
2.2.3. Durée d'évolution de la maladie.....	26
2.2.4. Type de traitement	26
2.2.5. Nombre de traitements	26
2.3. Facteurs psychologiques	27
2.3.1. Comorbidité psychiatrique	27
2.3.2. Trait de personnalité	27
2.3.3. Relation médecin-patient.....	27

2.3.4. <i>Rapport aux traitements</i>	28
2.3.5. <i>Perception de l'état de santé</i>	28
3. Conséquences de la non-observance	29
3.1. Efficacité du traitement.....	29
3.2. Coût du traitement.....	30
III. LES ANTI-TNF DANS LA MALADIE DE CROHN	31
1. L'infliximab.....	31
2. L'adalimumab.....	31
3. Le certolizumab	33
4. Critères de choix des anti-TNF.....	34
4.1. Efficacité et effets secondaires.....	34
4.2. Mode d'administration.....	34
4.3. Rapport coût-efficacité.....	35
4.4. Immunogénicité	35
4.5. Observance.....	36
IV. OBSERVANCE DE L'ADALIMUMAB	37
1. Observance de l'adalimumab en rhumatologie	37
2. Observance de l'adalimumab dans les MICI.....	38
V. ETUDE.....	39
1. Méthode et patients.....	39
1.1. Population étudiée.....	39
1.2. Définition et recueil des facteurs prédictifs	39
2. Analyses statistiques.....	40
3. Résultats.....	41
3.1. Caractéristiques des patients	41
3.2. Observance du traitement par adalimumab.....	43
3.2.1. <i>Décalage d'injection d'adalimumab</i>	43

3.2.2	<i>Saut d'injection d'adalimumab</i>	44
3.2.3	<i>Décalage ou saut d'injection d'adalimumab</i>	45
3.3.	Facteurs prédictifs de non-observance	47
3.3.1	<i>Décalage d'injection d'adalimumab</i>	47
3.3.2	<i>Saut d'injection d'adalimumab</i>	47
3.3.3	<i>Décalage ou saut d'injection d'adalimumab</i>	48
VI.	DISCUSSION	51
1.	Taux d'observance de l'adalimumab.....	51
2.	Décalage et saut d'injection : deux types de non-observance ?	51
3.	Enjeu de l'observance dans le choix des traitements anti-TNF.....	52
3.1.	Comparaison des taux d'observance d'adalimumab et d'infliximab.....	52
3.2.	Facteurs prédictifs de non-observance de l'adalimumab	52
4.	Comment améliorer l'observance de l'adalimumab ?	53
5.	Limites de l'étude	54
VI.	CONCLUSION	56
VII.	BIBLIOGRAPHIE.....	57
VIII.	ANNEXE.....	66

I. INTRODUCTION

La maladie de Crohn (MC) est une maladie chronique évoluant par poussées entrecoupées de périodes de rémission. Seuls 10 % des patients atteints de MC auront une rémission prolongée 10 ans après le diagnostic¹. Ainsi, cette maladie nécessite souvent la prise de traitements d'entretien au long cours².

A partir des définitions proposées par Haynes³ et Rand⁴, l'OMS, en 2003, a défini l'observance comme suit: « mesure dans laquelle le comportement d'une personne – prenant un médicament, suivant un régime et/ou procédant à un changement de mode de vie – correspond aux recommandations convenues avec le personnel de santé »⁵.

L'observance des traitements est reconnue comme un objectif majeur dans le traitement des pathologies chroniques. L'observance des patients atteints de maladies chroniques, nécessitant des traitements au long cours, telles que l'asthme, l'hypertension, l'épilepsie, la dépression ou le SIDA est en moyenne de 50 %⁵. La plupart des travaux étudiant l'observance des patients atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) concernaient les 5-aminosalicylés (5-ASA), avec des taux de non-observance compris entre 9,5 % et 65 %⁶⁻¹⁰. Pour l'azathioprine (AZA) et/ou la mercaptopurine (MP), les taux de non-observance étaient compris entre 3 % et 64,7 % selon les études¹¹⁻¹⁴.

Dans les MICI, une mauvaise observance du traitement a été corrélée à une majoration des coûts de santé^{15, 16}. Dans la rectocolite hémorragique (RCH), une faible observance a aussi été associée à une élévation du risque de rechute¹⁷.

Les traitements par anti-Tumor Necrosis Factor (anti-TNF) ont changé la prise en charge thérapeutique des MC réfractaires aux traitements standards¹⁸. Trois anti-TNF ont démontré leur efficacité dans la MC luminale : l'infliximab, l'adalimumab et le certolizumab pegol¹⁹⁻²¹. En Europe, seuls l'infliximab et l'adalimumab ont été validés pour le traitement de la MC luminale. L'infliximab est un anticorps monoclonal chimérique du TNF, administré par voie intraveineuse, alors que l'adalimumab est un anticorps monoclonal entièrement humain du TNF, administré par voie sous-cutanée. Depuis janvier 2008, en France, l'adalimumab peut être auto-administré par les patients, au domicile. Une comparaison indirecte suggère que les trois anti-TNF auraient la même efficacité pour le maintien de la rémission clinique à six mois et auraient les mêmes effets secondaires^{18, 22}.

Ainsi, afin de choisir la meilleure stratégie thérapeutique, d'autres paramètres sont à prendre en considération dans l'utilisation des anti-TNF au long cours : le mode d'administration (intraveineux contre sous-cutané), l'immunogénicité, le rapport coût-efficacité et l'observance des traitements²².

Seules deux études ont évalué l'observance de l'infliximab ayant montré un taux de non-observance respectivement de 4 % et 34,4 %^{16, 23}. A notre connaissance, l'observance de l'adalimumab chez les patients atteints de MC n'a jamais été étudiée.

Les objectifs de cette étude sont : 1) de déterminer, pour la première fois, le taux d'observance de l'adalimumab chez des patients atteints de MC ; 2) d'étudier les causes de non-observance; 3) d'identifier des facteurs prédictifs de non-observance dans cette population.

II. OBSERVANCE DES TRAITEMENTS DANS LES MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE L'INTESTIN

1. Taux d'observance

Sewitch *et al.* ont mené une étude prospective auprès de 10 gastroentérologues travaillant dans 3 cliniques canadiennes et ayant inclus 153 patients atteints de MC (69,3 %) ou de RCH (30,7 %). Les facteurs prédictifs démographiques, cliniques et psychologiques, ainsi que la qualité de la relation médecin-malade (échelle « Patient-Physician Discordance Scale ») étaient recueillis au moment de l'inclusion. L'observance, tous traitements confondus, était recueillie 2 semaines après l'inclusion, par un questionnaire validé comportant 4 items. Cette étude a montré une non-observance globale de 41,2 % répartie en causes intentionnelles (36,5 %) ou non intentionnelles (81 %) ²⁴.

Ediger *et al.* ont étudié l'observance des 5-ASA, immunosuppresseurs ou corticoïdes chez 326 patients atteints de MC (50 %), de RCH (45 %) ou de colite indéterminée (5 %). L'observance était mesurée grâce à l'échelle « Medication Adherence Report Scale » (MARS) simplifiée comportant 5 items, chaque item étant coté de 1 (« toujours ») à 5 (« jamais »). Ils retrouvaient 35 % de patients non observants (Score de l'échelle MARS-5 < 19/25) ²⁵.

Cervený *et al.* ont utilisé un auto-questionnaire chez 177 patients atteints de MICI dont 6 items étaient relatifs à la non-observance. Au total, 38,9 % et 38,4 % des patients présentaient respectivement au moins un comportement de non-observance intentionnelle ou non intentionnelle ²⁶.

D'Incà *et al.*, dans leur étude transversale utilisant un questionnaire portant sur 485 patients atteints de MC (45 %) ou de RCH (55 %) traités par 5-ASA, corticoïdes, immunosuppresseurs ou antibiotiques, retrouvaient 39 % de non-observance, tous traitements confondus (définie par une consommation de moins de 80 % du traitement) ²⁷.

Horne *et al.* ont mené une étude portant sur les facteurs prédictifs d'observance dans les MICI, en envoyant 5900 questionnaires de manière aléatoire à 29500 membres de la « National Association for Colitis and Crohn's Disease ». L'observance était mesurée par 4 items issus de l'échelle MARS, une bonne observance étant définie par un score de plus de 16 points. La non-observance non intentionnelle concernait 28 % des patients qui déclaraient avoir oublié leur traitement. La non-observance intentionnelle concernait les patients qui

avaient modifié leur posologie, sauté une prise ou arrêté leur traitement dans respectivement 32 %, 17 %, et 9 % des cas.

Enfin, Nguyen *et al.* ont interrogé, par téléphone, 235 patients atteints de MICI, sur leur observance du traitement, ainsi que sur leur confiance portée à leur médecin, leur qualité de vie, l'activité de leur maladie, et leur statut socio-économique. L'observance globale était calculée par l'échelle « Hill-Bone Compliance Scale » (HBCS) modifiée, comportant 10 items cotés de 1 à 4. La proportion de patients observants (HBCS < 16) était de 65 %²⁸.

Seule l'étude de López San Román retrouvait un taux de non-observance supérieur, évaluée à 72 %, chez 40 patients atteints de MICI. Les taux de non-observance non intentionnelle et intentionnelle étaient respectivement de 67 % et 35 %²⁹.

1.1. Les 5 amino salicylés (5-ASA)

La majorité des études portant sur l'observance des 5-ASA concerne leur utilisation dans la RCH.

La première étude de van Hees et van Tongeren comportait des dosages sanguins de métabolites chez des patients atteints de MICI, traités par sulfasalazine. Sur 171 patients suivis pendant 1 à 4 ans, 12 % avaient des taux indétectables et étaient donc non observants¹⁰.

Dans l'étude rétrospective de Moody *et al.*, portant sur le taux de cancer colorectal chez les malades atteints de RCH traités par sulfasalazine, le taux de sujets non observants était de 9,5 % (16/168). Dans cette étude, la mesure de l'observance était imprécise, sans échelle, évaluée à partir des observations ou avis médicaux⁸.

Kane *et al.* ont cependant montré des taux beaucoup plus importants de non-observance. Dans une étude portant sur les demandes en pharmacie de mésalazine de 94 patients atteints de RCH, seulement 40 % étaient observants. L'observance était définie par une consommation de plus de 80 % du traitement. La quantité médiane de médicaments délivrée au patient était de 71 %⁶.

Shale et Riley trouvaient des taux comparables chez 98 patients atteints de MICI (26 MC et 62 RCH) traités par mésalazine. La non-observance auto-mesurée sur échelle analogique de 0 à 100, et définie par un score de moins de 80, était de 43 %. Des dosages urinaires des métabolites de la mésalazine étaient également réalisés et comparés à ceux de témoins observants. Ces dosages montraient des taux indétectables chez 12 % des patients et des taux inférieurs à ceux attendus chez 18 % d'entre eux⁹.

Plus récemment, Loftus a publié une étude à partir de 49410 questionnaires envoyés à des membres de la « Crohn's and Colitis Foundation of America », portant sur les caractéristiques démographiques, la maladie, son vécu et le rapport au traitement. En étudiant les 1595 questionnaires remplis par des patients atteints de RCH et traités par 5-ASA, seulement 35 % des patients rapportaient ne jamais faire d'erreur d'observance. La majorité (90 %) des patients rendaient compte d'un oubli pour expliquer leur défaut d'observance⁷.

Enfin, dans l'étude prospective de Bernal *et al.*, 214 patients (115 MC et 99 RCH) étaient interrogés, à l'aide d'un questionnaire standardisé, afin de mesurer leur observance. Parmi eux, 43,5 % admettaient avoir oublié, au moins une fois, de prendre leur traitement durant la dernière semaine. A noter que seulement 8 % d'entre eux le faisaient de manière intentionnelle. Le traitement le plus utilisé était la mésalazine orale, chez 56,5 % des interrogés. Quarante cinq pour cent d'entre eux oubliaient des prises de traitement chaque semaine, ce qui correspondait au plus faible taux de non-observance comparé aux autres molécules³⁰.

D'autres résultats concernant le taux d'observance des 5-ASA sont disponibles si l'on s'intéresse aux sous-groupes de patients inclus dans des études portant sur les facteurs prédictifs de non-observance, tous traitements confondus.

Ainsi, dans l'étude de Ediger *et al.*, la non-observance (Score de l'échelle MARS-5 < 19/25) calculée chez 144 patients traités par 5-ASA concernait 41 % d'entre eux²⁵.

En regardant les résultats du travail de Cervený *et al.*, le calcul pour le sous-groupe des patients traités par 5-ASA, conclut à un taux de non-observance de 40 % dans la MC et 42 % dans la RCH. Une analyse de sous-groupe a été également réalisée chez 47 patients traités par mésalazine et montrait des dosages urinaires de métabolites des 5-ASA indétectables chez 6 patients (12,7 %). Parmi eux, seulement 4 rapportaient une mauvaise observance, suggérant une sous-estimation de la réalité par l'utilisation des auto-questionnaires²⁶.

Enfin, parmi les patients traités par 5-ASA, 37,5 % étaient non observants dans l'étude de D'Incà *et al.*²⁷.

1.2. Les corticoïdes systémiques

A notre connaissance, aucune étude évaluant spécifiquement le taux d'observance des corticoïdes chez les patients atteints de MICI n'est disponible. Cependant, une estimation de cette observance est possible en regardant les sous-groupes de patients traités par corticothérapie dans certaines études.

Dans l'étude de Cervený *et al.*, parmi les patients traités par corticoïdes systémiques et atteints de MC (n=17) et RCH (n=20), les taux de non-observance étaient respectivement de 29 % et 40 %²⁶.

D'Incà *et al.* retrouvaient des résultats comparables, avec un taux de non-observance calculé de 34,5 %, dans un sous-groupe de 87 patients traités par corticoïdes²⁷.

1.3. Les thiopurines

Les études s'intéressant à l'observance des thiopurines montrent des taux d'observance souvent supérieurs à ceux des 5-ASA.

Bloomfeld et Onken se sont intéressés aux taux sanguins des dérivés de l'azathioprine dosés dans un même laboratoire, chez 9187 patients atteints de MICI. Au total, 46 % des prélèvements étaient sous dosés (6-thioguanine nucleotide (6-TGN) < 230 pmol/8×10⁸ globules rouges et methyl-mercaptopurine ribonucleotide (MMPR) < 5700 pmol/8×10⁸ globules rouges) mais seulement 3 % montraient une non-observance certaine (dosage indétectable)¹¹.

Wright *et al.* ont mené une étude sur 159 patients atteints de RCH (n=46) ou de MC (n=105) traités par azathioprine. Des dosages sanguins des métabolites de l'azathioprine étaient réalisés tous les 1 à 3 mois. Vingt patients (13 %), présentaient un profil de variation des taux sanguins de métabolites correspondant à une non-observance évidente. A noter que sept d'entre eux ont développé une maladie active pendant la période d'étude¹⁴.

Bokemeyer *et al.* ont comparé les mesures de l'observance par le dosage sanguin des métabolites et par échelle analogique de 0 à 100. Cette étude prospective portait sur 65 patients atteints de MC, traités par azathioprine ou mercaptopurine depuis au moins 3 mois. Les dosages sanguins (non-observance définie par 6-TGN < 100 pmol/8×10⁸ globules rouges et MMPR < 250 pmol/8×10⁸ globules rouges) et l'échelle analogique (non-observance définie

par un score <80) montraient respectivement 9,2 % et 7,1 % de patients non observants après un suivi de 3 mois¹².

Seule l'étude de Mantzaris *et al.* est discordante avec les trois précédemment citées. Dans cette étude prospective portant sur 28 patients atteints de maladie de Crohn en rémission et sous azathioprine depuis au moins 48 mois, l'observance était recueillie sur un calendrier rempli par le patient. Une bonne observance était définie par une consommation de plus de 80 % du traitement. Au total, 64,3 % des patients étaient non observants pour l'azathioprine¹³.

1.4. L'infliximab

A notre connaissance, seules deux études portant sur l'observance de l'infliximab ont été publiées.

Kane *et al.* ont d'abord mené une étude rétrospective portant sur les bases de données administratives, médicales et de la pharmacie de l'université de Chicago. Dans la période d'étude, 1185 rendez-vous pour perfusion d'infliximab concernaient 274 patients atteints de maladie de Crohn. Quatre pour cent des rendez-vous ont été classés comme « non vus » (le patient ne se présentait pas et n'appellait pas dans les 24h pour changer son rendez-vous)²³.

Dans une étude récente publiée par la même équipe, la non-observance de l'infliximab a été définie comme moins de sept injections dans la première année de traitement. Trente quatre pour cent des 571 patients atteints de MC inclus étaient non observants du traitement par infliximab¹⁶.

Tableau 1. Observance selon les traitements dans les MICI

Etude	Patients (n)	Traitement	Durée analysée	Méthode de mesure	Définition de la non-observance	Taux de non-observance
Van Hees et van Tongeren ¹⁰	171	5-ASA (sulfasalazine)	1-4 ans	Dosages de métabolites plasmatiques (sulfapyridine)	Taux indétectable	12 %
Moody <i>et al.</i> ⁸	168 (RCH)	5-ASA (sulfasalazine)	10 ans	Etude rétrospective des observations médicales	Appréciation	9,5 %
Kane <i>et al.</i> ⁶	94 (RCH)	5-ASA (mésalazine)	6 mois	Formule « MED-TOTAL » de Steiner appliquée de manière rétrospective aux données de pharmacie	< 80 %	60 %
Shale et Riley ⁹	26 (MC)	5-ASA (mésalazine)	-	Echelle analogique (0-100%)	< 80 %	43 %
	62 (RCH)			Dosage de métabolites urinaires (5-ASA et N-acetyl-5-ASA)	Comparaison avec taux chez des volontaires sains	18 %
Edward et Loftus ⁷	1595 (RCH)	5-ASA (mésalazine per os/lavements/suppositoires, balsalazide, sulfasalazine, olsalazine)	-	Questionnaire envoyé au patient par Internet	Réponse « non » à la question : «Ne manquez-vous jamais de prendre votre traitement comme prescrit ?»	75 %
Bernal <i>et al.</i> ³⁰	115 (MC)	5-ASA (mésalazine)	-	Questionnaire rempli par le patient en consultation	Réponse « oui » à la question : «En une semaine, oubliez-vous des prises de votre traitement ?»	45 %
	99 (RCH)	Azathioprine			25 %	
Bloomfield <i>et al.</i> ¹¹	9187	Azathioprine/Mercaptopurine	-	Dosage de métabolites plasmatiques (methylmercaptopurine, thioguanine)	Taux indétectable	3 %
Wright <i>et al.</i> ¹⁴	105 (MC) 46 (RCH)	Azathioprine	2 ans	Dosage de métabolites plasmatique (methylmercaptopurine, thioguanine) tous les 1-3 mois	Taux indétectable ou grand écart entre différents dosages (3 à 6 fois)	13 %
Bokemeyer et Onken ¹²	65 (MC)	Azathioprine/Mercaptopurine	3 mois	Dosage de métabolites plasmatique (methylmercaptopurine, thioguanine)	6TGN < 100pmol/8.10 ⁸ globules rouges et MMPR < 250 pmol/8.10 ⁸ globules rouges	9,2 %
	56 (MC)			Echelle visuelle (0-100 %)	< 80 %	7,1 %
Mantzaris <i>et al.</i> ¹³	28 (MC)	Azathioprine	30 jours	Calendrier rempli par le patient	Consommation de médicament <80 %	64,7 %
Kane <i>et al.</i> ²³	274 (MC) 1185 perfusions	Infliximab	17 mois	Etude rétrospective des bases de données administratives	Perfusion définie comme « non vue » (patient non venus ou n'ayant pas prévenu dans les 48 heures)	4 %
Kane <i>et al.</i> ¹⁶	571 (MC)	Infliximab	1 an	Etude rétrospective sur les registres de l'assurance maladie	Perfusion dans la première année < 7	34,3 %

2. Facteurs prédictifs d'observance

2.1. Facteurs démographiques

2.1.1. Age

La majorité des études montre une corrélation positive entre l'âge et une bonne observance au traitement quelqu'il soit.

Ainsi, parmi les facteurs démographiques étudiés dans les études de Horne *et al.* et de Sewitch *et al.*, un âge jeune était corrélé à une non-observance globale³¹ et à une non-observance non intentionnelle²⁴.

Dans les travaux d'Ediger *et al.* et de D'Inca *et al.*, un âge supérieur à 40 ans était associé à une meilleure observance. Dans la première étude, ceci a été montré seulement chez les patients de sexe féminin²⁵. Dans la seconde étude, le taux de non-observance était de 34 % chez les plus de 40 ans contre 43 % chez les moins de 40 ans²⁷.

Dans l'étude de Cervený *et al.*, aucun facteur démographique n'avait pu être associé à la survenue d'un comportement de non-observance. Les auteurs ont utilisé les 11 items du questionnaire d'observance pour une analyse factorielle. Cinq facteurs ont ainsi pu être identifiés dont un facteur de non-observance générale qui lui, était corrélé inversement à l'âge du patient²⁶.

Enfin, Nguyen *et al.* ont montré que chaque décennie supplémentaire était associée à une augmentation de l'observance globale et aux médicaments, respectivement de 47 % et 55 %²⁸.

Une des hypothèses émises par les auteurs est que les patients plus âgés sont plus matures, responsables, indépendants et acceptent mieux leur maladie²⁸. Par ailleurs, un âge avancé pourrait améliorer l'observance du fait d'une relation médecin/patient plus longue²⁸. Enfin, un âge plus élevé pourrait également influencer l'observance par sa corrélation avec la durée de la maladie²⁷.

2.1.2. Sexe

Les études d'observance dans les MICI sont discordantes, en ce qui concerne l'influence du sexe comme facteur prédictif.

Dans l'étude de Kane *et al.*, portant sur l'observance de la mésalazine dans la RCH, et de la même manière, dans l'étude de Mantzaris *et al.*, analysant l'observance de l'azathioprine dans la MC, le sexe masculin était un facteur prédictif indépendant de mauvaise observance^{6, 13}.

Inversement, Kane *et al.*, dans leur étude d'observance de l'infliximab, retrouvaient le sexe féminin comme facteur prédictif de non-observance²³. Des coûts indirects liés à la maladie plus importants chez les femmes sont une des explications proposée par les auteurs. Une même association a été montrée dans l'étude d'Ediger *et al.* dans laquelle 37 % des femmes présentaient une faible observance contre 27 % des hommes²⁵.

2.1.3. Statut marital

D'après deux études, chez des patients atteints de RCH traités par mésalazine et chez des patients atteints de MC traités par azathioprine, un statut marié était associé à une bonne observance^{6, 13}.

2.1.4. Profession

L'emploi à plein temps a été associé dans plusieurs travaux à une mauvaise observance^{9, 25, 27}. En effet, être occupé au travail pourrait majorer le risque d'oublier les traitements²⁷. Cependant, dans l'étude de Shale et Riley, l'influence de l'emploi à plein temps était indépendante du nombre de prises quotidiennes de mésalazine, ce qui suppose que le défaut d'observance n'est pas lié à la difficulté de prise des traitements sur le lieu de travail⁹.

2.1.5. Niveau d'éducation

Parmi les études portant sur les facteurs prédictifs d'observance dans les MICI et ayant analysé le niveau d'éducation, seule celle de Cervený *et al.* a retrouvé une association entre mauvaise observance et niveau d'éducation élevé²⁵⁻²⁸.

2.1.6. Origine ethnique

L'influence de l'origine ethnique sur l'observance a été étudiée pour la première fois par Nguyen *et al.*. Les 235 patients analysés étaient répartis en 115 « Blanc » et 120 « Afro-américains ». L'observance était respectivement de 80 % et 50 %. En analyse multivariée, l'appartenance à l'ethnie « Afro-américains » a été retrouvée comme facteur prédictif indépendant de non-observance²⁸. Cette association était ajustée sur l'éducation, l'emploi, la confiance envers le médecin et la perception de l'état de santé. Des facteurs culturels et une relation médecin/malade différents pourraient donc expliquer l'écart d'observance entre les deux groupes²⁸.

2.2. Facteurs cliniques

2.2.1. Type de maladie

Parmi les 326 patients atteints de MICI interrogés par Ediger *et al.*, les patients atteints de RCH étaient plus souvent non observants que les patients atteints de MC pour les patients de sexe masculin (41 % contre 15 %) . Le diagnostic de RCH était un facteur prédictif indépendant de mauvaise observance²⁵.

2.2.2. Sévérité de la maladie

De nombreuses études ont montré que les patients atteints d'une maladie active étaient plus observants vis-à-vis de leur traitement pour la MICI.

Dans l'étude de Nigro *et al.*, l'activité de la maladie était mesurée par les scores de True Love et Witts pour la RCH et de Harvey- Bradshaw pour la MC. L'observance était inversement reliée à l'activité de la maladie³².

Ces résultats ont ensuite été confirmés par Sewitch *et al.* Ils retrouvaient une association significative entre l'activité de la MICI, évaluée par le score de Harvey-Bradshaw, et la non-observance globale (intentionnelle et non intentionnelle)²⁴.

D'autres éléments pouvant refléter l'activité de la maladie telle qu'une coloscopie récente, une plus grande extension de la maladie ou un nombre de consultations pour la MICI

dans la dernière année de plus de deux ont été identifiés comme prédictifs de bonne observance^{6,31}.

Enfin, Bernal *et al.* ont défini une maladie « complexe » comme : un antécédent de corticodépendance, corticorésistance, résection intestinale, recours à l'infliximab, recours à une hospitalisation pour la MICI. La présence de telles caractéristiques était le seul facteur prédictif d'observance dans cette étude³⁰.

2.2.3. Durée d'évolution de la maladie

Deux travaux ont montré qu'une durée plus longue de la maladie était associée à une meilleure observance^{24, 29, 32}. Seule l'étude de Horne *et al.* retrouvait une relation inverse entre durée de la maladie et observance³¹.

2.2.4. Type de traitement

En séparant les traitements en 5-ASA et immunosuppresseurs, dans l'étude de Ediger *et al.*, le fait d'être traité par immunosuppresseurs était un facteur prédictif d'observance pour les femmes²⁵.

Des résultats similaires ressortaient de l'étude de Horne *et al.* Ainsi, en considérant trois groupes de traitements (stéroïdes, immunosuppresseurs et 5-ASA), les patients recevant des corticoïdes étaient significativement moins observants que ceux sous immunosuppresseurs, ces derniers étant ceux présentant le plus fort taux d'observance³¹.

2.2.5. Nombre de traitements

Premièrement, le nombre de traitements concomitants a été retrouvé comme un facteur prédictif indépendant de mauvaise observance^{6, 13}.

Deuxièmement, le nombre de prises du traitement étudié pourrait également influencer négativement l'observance, ce que Shale *et al.* ont démontré pour le traitement par 5-ASA. Les patients non observants recevaient plus souvent leur traitement par mésalazine en trois prises quotidiennes que les patients observants⁹.

2.3. Facteurs psychologiques

2.3.1. Comorbidité psychiatrique

Dans la même étude, la dépression et l'anxiété, mesurées par l'échelle « Hospital Anxiety and Depression Scale », étaient des facteurs prédictifs indépendants de non-observance à la mésalazine définie par des dosages urinaires de métabolites indétectables⁹. Utilisant la même échelle, une autre étude retrouvait également un score important comme facteur prédictif de non-observance intentionnelle²⁹.

Nigro *et al.* ont mené une étude spécifique sur les facteurs prédictifs psychiatriques de non-observance dans les MICI. Des troubles psychiatriques évalués par le questionnaire « Structured Clinical Interview for Diagnostic and Statistical Manual-III-Reviewed » étaient présent chez 28 % des patients inclus. Leur présence était un facteur prédictif indépendant de non-observance.

2.3.2. Trait de personnalité

Un fort niveau d'« agréabilité », mesurée par le questionnaire « Neuroticism Extraversion Openness-Five factor Inventory », a été identifié comme le seul facteur de personnalité associé positivement à l'observance²⁵.

2.3.3. Relation médecin-patient

L'importance de la relation médecin-patient pour une bonne observance au traitement a été analysée grâce à l'utilisation d'échelles spécifiques.

Le statut de nouveau patient pour un praticien était un facteur prédictif de mauvaise observance non intentionnelle dans l'étude de Sewitch *et al.* Dans le même travail, une discordance entre médecin et patient sur la perception de l'état de santé et de la consultation était un facteur prédictif de non-observance intentionnelle²⁴. Cette discordance était mesurée par l'échelle « Patient- Physician Discordance Scale ». Une même association était retrouvée dans l'étude de López San Román en utilisant la même échelle²⁹.

La confiance du patient en son médecin peut être évaluée par l'échelle « Trust in Physician Scale ». Un score élevé sur cette échelle a été associé à une bonne observance²⁸. Dans une autre étude, une faible confiance envers le médecin, évaluée par une simple question, était associée à une non-observance intentionnelle²⁹.

2.3.4. Rapport aux traitements

Une mauvaise observance était plus souvent associée au fait de se considérer comme mal informé sur le traitement²⁹, et à une faible conviction de l'utilité du traitement²⁴. En utilisant l'échelle « Belief about Medicines Questionnaire », Horne *et al.* ont défini quatre groupes de patients en fonction de leur rapport au traitement : comportement septique (peu de nécessité, grande inquiétude), indifférent (peu de nécessité, peu d'inquiétude), ambivalent (grande nécessité, grande inquiétude) et acceptant (grande nécessité, peu d'inquiétude). Les comportements septique, indifférent ou ambivalent étaient associés à une moindre observance par rapport au comportement acceptant³¹. Enfin, les patients non observants décrivaient le plus souvent des difficultés à prendre les traitements mesurées par l'échelle « Obstacles to Medication Use Scale »²⁵.

2.3.5. Perception de l'état de santé

La relation entre observance et perception de l'état de santé a été étudiée, par Sewitch *et al.*, chez 198 patients atteints de MC ou RCH consultant 11 médecins de trois hôpitaux universitaires canadiens. Les patients étaient séparés en 5 groupes en fonction de leur réponse aux 10 items de l'échelle « Patient- Physician Discordance Scale », portant sur leur perception de la consultation et de l'état de santé. La meilleure observance était retrouvée pour le groupe 3 (symptomatique, en souffrance, bonne communication, grande attente vis-à-vis des traitements/examens). Le risque de mauvaise observance globale était significativement plus grand pour le groupe 1 (en bonne santé, pas de souffrance, bonne communication, peu d'attente vis à vis des traitements/examens), le groupe 4 (en bonne santé relative, souffrance relative, bonne communication, grande attente vis à vis des traitements/examens) et le groupe 5 (en bonne santé, pas de souffrance, mauvaise communication, peu d'attente vis à vis des

traitements/examens). Un plus grand risque de non-observance non intentionnelle concernait seulement les groupes 4 et 5³³.

Tableau 2. Facteurs prédictifs indépendants de non-observance

Facteurs démographiques
Age jeune ^{24-28, 31}
Sexe masculin ^{6, 13} ou féminin ^{23, 25}
Statut marital célibataire ^{6, 13}
Emploi à plein temps ^{9, 25, 27}
Haut niveau d'éducation ²⁶
Ethnie afro-américaine ²⁸
Facteurs cliniques
RCH ²⁵
Maladie peu active ^{24, 32} ou peu sévère ^{30, 31}
Durée courte d'évolution de la maladie ^{24, 29, 32}
Traitement non immunosuppresseur ^{25, 31}
Nombre important de traitements concomitants ^{6, 13}
Nombre important de prises du traitement ⁹
Facteurs psychologiques
Comorbidité psychiatrique ³² , dépression et anxiété ^{9, 29}
Faible niveau d'« agréabilité » ²⁵
Mauvaise relation médecin/patient ^{24, 28, 29}
Faible attente ^{24, 31} , inquiétude ³¹ , et mauvaise information ²⁹ vis-à-vis des traitements
Perception de son état de santé: « En bonne santé, pas de souffrance, bonne communication, peu d'attente dans les traitements/examens » ³³

3. Conséquences de la non-observance

3.1. Efficacité du traitement

L'impact de la non-observance sur l'efficacité des traitements dans les MICI a été évalué dans une étude portant sur des patients atteints de RCH. Kane *et al.* ont montré, dans une étude prospective de 2 ans, portant sur 99 patients traités par mésalazine, que 82 % des patients ayant subi une récurrence étaient non observants, contre 34 % des patients en rémission¹⁷.

Une étude a comparé les résultats de rechutes postopératoires après anastomose iléo-colique termino-terminale ou transverso-transversale, chez 139 patients atteints de MC. A un an, le taux de rechute clinique ou endoscopique était similaire dans les deux groupes.

L'analyse des facteurs prédictifs de rechute montrait que l'observance des traitements était un facteur prédictif d'un faible risque de rechute clinique³⁴.

3.2. Coût du traitement

Kane *et al.* ont également montré, dans une étude rétrospective portant sur des bases de données administratives de 4313 patients atteints de RCH traités par 5-aminosalicylés, que la non-observance était associée à l'augmentation de tous les types de coût de santé. Dans cette étude, le taux de patients observants était de 57,2 %. En analyse multivariée, l'observance engendrait une baisse significative de 12,5 % des coûts médicaux¹⁵.

Dans une autre étude, les coûts chez les patients non observants étaient plus importants que chez les patients observants de l'infliximab. En effet, les coûts médicaux en rapport avec la MC étaient augmentés de 90 % et de et les coûts liés aux hospitalisation pour MC de 115 %¹⁶.

III. LES ANTI-TNF DANS LA MALADIE DE CROHN

1. L'infliximab

Le premier anti-TNF α à obtenir une autorisation de mise sur le marché, en Europe, pour la maladie de Crohn, a été l'infliximab (REMICADE®), en 1999, suite à un essai d'induction par Targan *et al.* Après une seule injection d'infliximab de 5, 10 ou 20 mg/kg, le taux de rémission était de 33 % et le taux de réponse de 65 %, contre 4 % de rémission et 17 % de réponse dans le groupe placebo³⁵.

L'infliximab a ensuite démontré son efficacité dans le traitement d'entretien de la maladie de Crohn d'activité modérée à sévère, avec l'étude ACCENT I. Dans cette étude, 335 patients répondeurs à une injection de 5 mg/kg étaient randomisés en 3 groupes : perfusions aux semaines 2, 6 puis toutes les 8 semaines en utilisant soit un placebo, soit une posologie de 5 mg/kg ou de 10 mg/kg. A 54 semaines, les patients traités par infliximab présentaient un bénéfice significatif pour le maintien en rémission (39 % et 45 % contre 21 %), le sevrage en corticoïdes (29 % contre 9 %), et la qualité de vie par rapport au groupe placebo²⁰.

L'infliximab étant un anticorps chimérique avec une portion murine, son administration intermittente peut induire la production d'anticorps anti-infliximab, aboutissant à une perte de réponse et/ou réaction d'hypersensibilité.

2. L'adalimumab

Un autre anti-TNF, l'adalimumab (HUMIRA®), anticorps monoclonal recombiné entièrement humain, a été développé. Il a d'abord montré son efficacité dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.

La première étude sur l'adalimumab dans la maladie de Crohn a été publiée en 2004. Sandborn *et al.* ont testé l'adalimumab, dans un essai de phase 2, chez 24 patients avec maladie de Crohn modérée ou sévère échappants ou intolérants à l'infliximab. Les patients recevaient une première injection sous-cutanée de 80 mg, suivie d'une injection de 40 mg toutes les 2 semaines jusqu'à la semaine 10. A 4 semaines, on observait une rémission chez 12 % et une réponse chez 49 % des patients³⁶.

Un essai d'induction intitulé CLASSIC 1 a ensuite démontré l'efficacité de l'adalimumab pour l'induction de la rémission chez les patients naïfs d'anti-TNF, avec une maladie de Crohn modérée à sévère. Cette étude portait sur 299 patients, randomisés en 4 groupes, recevant 2 injections sous-cutanées aux semaines 0 et 2 : placebo, adalimumab 40 mg puis 20mg ou 80mg puis 40mg, ou 160mg puis 80mg. A la semaine 4, le taux de patients en rémission était significativement plus élevé dans les groupes adalimumab 160 mg/80 mg (36 %) que dans le groupe placebo (12 %)³⁷.

L'étude GAIN a confirmé ces données chez les patients déjà traités par infliximab, en perte de réponse ou intolérants au traitement. Trois cent quatre vingt sept patients ont été randomisés pour recevoir aux semaines 0 et 2, soit du placebo, soit adalimumab 160 mg à la semaine 0 et 80 mg à la semaine 2. A la semaine 4, le taux de patients en rémission était significativement plus élevé dans les groupes adalimumab (21 %) que dans le groupe placebo (7 %)³⁸.

L'étude CHARM a ensuite montré l'efficacité de l'adalimumab dans le maintien en rémission de la maladie de Crohn. Huit cent cinquante quatre patients avec une maladie de Crohn modérée à sévère ont été inclus dans la phase d'induction en recevant adalimumab 80 mg à la semaine 0 et 40 mg à la semaine 2. A la semaine 4, les patients ont été stratifiés selon leur réponse et leur exposition antérieure aux anti-TNF et ont été randomisés en 3 groupes : placebo, adalimumab 40 mg toutes les semaines, adalimumab 40 mg toutes les deux semaines. A 26 semaines, le taux de patients en rémission était respectivement de 17 %, 47 % et 40 %. A 56 semaines, la différence restait significative avec un taux de rémission de respectivement 12 %, 41 % et 36 %¹⁹.

Au regard de ces 3 dernières études, l'adalimumab a obtenu une autorisation de mise sur le marché depuis 2007, en France, dans l'indication suivante : « HUMIRA® est indiqué dans le traitement de la maladie de Crohn active, sévère, chez les patients qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par un corticoïde et/ou un immunosuppresseur; ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré. Pour le traitement d'induction, HUMIRA® doit être administré en association avec des corticoïdes. HUMIRA® peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance aux corticoïdes ou lorsque la poursuite du traitement corticoïde n'est pas appropriée. »

A noter que contrairement à l'infliximab, l'adalimumab n'a pas été validé pour la prise en charge des maladies de Crohn fistulisantes, l'analyse de sous-groupe de l'essai CHARM n'ayant pas été considérée comme suffisamment robuste.

3. Le certolizumab

Un essai randomisé, en double aveugle, contre placebo, intitulé PRECISE 1, a démontré l'efficacité du certolizumab pegol pour l'induction et le maintien en rémission des patients atteints d'une maladie de Crohn modérée à sévère. Les 662 patients étaient randomisés pour recevoir soit le certolizumab pegol 400 mg sous-cutané, soit le placebo, à la semaine 0, 2, 4 puis toutes les 4 semaines. Le taux de patients répondeurs à la semaine 6 était significativement plus élevé dans le groupe traité par certolizumab pegol (35 %) que dans le groupe placebo (27 %). Les patients répondeurs aux semaines 6 et 24 étaient également significativement plus nombreux dans le groupe traité par certolizumab pegol (23 % contre 16 %). A noter qu'aucune différence significative n'a été démontrée dans cette étude en terme de rémission clinique aux semaines 6 et 26³⁹.

Une autre étude, similaire à la précédente, intitulée PRECISE 2, a démontré l'efficacité du certolizumab pegol pour le maintien en rémission. Elle randomisait les patients répondeurs à la semaine 6 (schéma d'induction similaire à l'étude PRECISE 1) en un groupe placebo et un groupe traité par certolizumab pegol sous-cutané 400 mg/4 semaines. Parmi les 668 patients inclus, 428 (64 %) étaient répondeurs à la semaine 6. Parmi ces derniers, 63 % maintenaient une réponse à la semaine 26 contre seulement 36 % des patients recevant le placebo. La différence entre les deux groupes était également significative en terme de rémission clinique (48 % contre 29 %)²¹.

L'agence européenne du médicament n'a cependant pas donné d'autorisation de mise sur le marché pour le certolizumab pegol, du fait de réserves concernant l'efficacité et la sécurité du médicament. En effet, l'efficacité dans le cadre du traitement d'induction a été jugée trop faible et la durée de l'étude du traitement d'entretien jugée trop courte.

L'infliximab et l'adalimumab sont donc les deux seuls anti-TNF indiqués pour le traitement d'attaque et d'entretien de la maladie de Crohn luminale en Europe.

4. Critères de choix des anti-TNF

4.1. Efficacité et effets secondaires

Des comparaisons indirectes suggèrent que les trois anti-TNF auraient globalement la même efficacité pour le maintien de la rémission clinique à six mois et les mêmes effets secondaires^{18, 22}. Cependant, des précautions doivent être prises dans l'interprétation de ces comparaisons indirectes, du fait de différences, au plan méthodologique (modes de sélection et de randomisation des patients) et au plan de la définition de la réponse clinique.

A notre connaissance, aucune étude permettant une comparaison directe de l'efficacité des anti-TNF n'est disponible.

Le choix de traiter les patients atteints de maladie de Crohn luminale par infliximab ou adalimumab doit donc prendre en compte d'autres paramètres, tels que le mode d'administration, le coût, l'immunogénicité et l'observance²².

4.2. Mode d'administration

Une enquête récente a montré que 42 % des 78 patients interrogés préféreraient l'infliximab et 24 % l'adalimumab, même si la différence n'était pas statistiquement significative ($p=0,07$). La raison la plus fréquemment citée, par 67 % des patients préférant l'infliximab, était qu'ils n'aimaient pas l'idée des auto-injections. Les autres raisons étaient qu'ils préféreraient recevoir le traitement moins souvent (42 %) et qu'ils trouvaient ce mode de traitement plus commode (36 %). A noter que parmi les dix patients ayant reçu précédemment de l'infliximab, 6 déclaraient qu'ils préféreraient l'infliximab s'ils avaient le choix entre les deux anti-TNF⁴⁰.

Paradoxalement, une étude portant sur le choix des thérapies biologiques chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde a montré une préférence pour l'adalimumab par rapport à l'infliximab⁴¹. Cependant une étude plus récente, ayant inclus 802 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, indiquait qu'une proportion similaire de patients préférait la voie sous-cutanée à la voie intraveineuse (50,2 % contre 49,8 %)⁴².

4.3. Rapport coût-efficacité

Une étude américaine publiée récemment suggère un meilleur rapport coût-efficacité pour l'adalimumab par rapport à l'infliximab. En effet, à partir d'un modèle issu des essais CHARM et ACCENT I, l'utilisation de l'adalimumab engendrerait moins de coûts liés au produit et à l'administration, un nombre plus faible d'hospitalisation, et une meilleure qualité de vie. Cependant, cette étude se limite à un modèle sur un an et s'appuie sur des données économiques américaines, donc non extrapolables en Europe⁴³.

Une autre étude a comparé le rapport coût-efficacité de deux stratégies face à une perte de réponse à l'infliximab à la dose de 5 mg/kg : augmentation des doses d'infliximab ou passage à l'adalimumab. Une augmentation de la posologie d'infliximab à 10 mg/kg entraînerait une augmentation de 0,03 QALY (Quality-adjusted life years) mais nécessiterait une majoration des coûts considérable pour un tel bénéfice. Le prix des produits, considéré dans l'étude comme le prix de vente moyen, est le facteur déterminant de cette différence de coût. Cependant, ces prix ne sont pas fixes. Ainsi, la stratégie d'augmentation de doses de l'infliximab devient favorable pour un prix de traitement divisé par deux. Les auteurs ont donc soumis une figure sur laquelle peut être définie la meilleure stratégie en terme de coût-efficacité en fonction du prix des produits⁴⁴.

4.4. Immunogénicité

Toute protéine exogène est capable d'induire une réponse immunitaire et l'idée qu'une protéine entièrement humaine est non immunogène est infondée. En effet, certaines protéines entièrement humaines ont déjà montré leur pouvoir immunogène et le degré d'humanisation d'une protéine n'est pas le seul facteur d'immunogénicité⁴⁵.

Le taux de patients développant des anticorps anti-infliximab dans le cadre d'un traitement d'entretien varie de 5 % à 18 % selon les études et les traitements concomitants. Cependant, leurs conséquences en terme de réponse clinique sont incertaines⁴⁵. En effet, dans l'étude ACCENT I, la présence et le titre des anticorps anti-infliximab n'étaient pas associés à une perte de réponse²⁰.

Pour l'adalimumab en traitement d'entretien, le taux d'immunogénicité était de 2,6 % à 9,2 %^{46, 47}. Dans une étude récente, la présence d'anticorps anti-adalimumab était associée à

des taux sériques plus faibles d'adalimumab, ce qui était associé à un plus grand risque d'arrêt du traitement⁴⁷.

4.5. Observance

Aucun des éléments précédents ne nous permet de privilégier l'adalimumab ou l'infliximab pour le choix de la meilleure stratégie thérapeutique. L'observance des traitements pourrait donc être un élément déterminant.

Comme nous l'avons vu précédemment, seules deux études se sont intéressées à l'observance de l'infliximab dans la maladie de Crohn, avec des taux d'observance de 4 % et 34,3 %^{16, 23}. A notre connaissance, aucune étude n'est disponible concernant l'observance de l'adalimumab dans la maladie de Crohn.

IV. OBSERVANCE DE L'ADALIMUMAB

La particularité de l'adalimumab est son mode d'administration sous-cutané. Les autres molécules dont la galénique impose un mode d'administration similaire sont fréquentes. Elles ont fait, pour certaines, l'objet d'études d'observance.

Ainsi, concernant la sclérose en plaque, les taux d'observance de l'interféron sont compris entre 26 % et 53 %⁴⁸. Cependant, la plupart des études incluaient tous les motifs d'arrêt de traitement, y compris les arrêts décidés par le corps médical. Les taux d'observance du traitement par interféron sous-cutané, utilisé dans l'hépatite C chronique, sont meilleurs, compris entre 72 % à 93 % selon les études⁴⁹⁻⁵¹.

Une étude s'est intéressée à l'observance de l'érythropoïétine sous-cutanée au long cours dans la prise en charge de l'anémie des patients en dialyse péritonéale. Le taux d'observance était de 45 %⁵².

Enfin, dans l'ostéoporose, une étude sur 116 patients a retrouvé un taux d'observance de 89 % à 6 mois et 82 % à 18 mois pour le traitement quotidien par tériparatide sous-cutanée⁵³.

1. Observance de l'adalimumab en rhumatologie

Une cohorte rétrospective de 14932 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde a pu être créée à partir de données d'assurance médicale au Tennessee. L'observance des traitements était mesurée par le score « Medication possession ratio » (MPR), correspondant au nombre de jours de traitement délivré, divisé par le nombre de jours entre deux délivrances. Le score MPR moyen était de 0,85 pour les patients traités par adalimumab seul et de 0,72 pour les patients traités par une combinaison adalimumab et méthotrexate. A noter que le score MPR de l'infliximab était de 0,90⁵⁴.

Dans un travail portant sur l'efficacité et la sécurité des anti-TNF dans la polyarthrite rhumatoïde, l'observance a été identifiée comme facteur prédictif positif indépendant de maintien en rémission. Parmi les 161 patients inclus, 22 étaient traités par adalimumab, avec un taux d'observance de 84 %. L'observance, dans ce travail, était évaluée comme une variable dichotomique, laissée à l'appréciation du médecin.⁵⁵

Une autre cohorte rétrospective de 2285 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, créée à partir d'une base de données d'une assurance privée, a été étudiée en terme d'observance du traitement, mesurée par le score MPR. Tous les patients sélectionnés avaient débuté un traitement par adalimumab (25 %) ou etanercept (75 %). Le score MPR moyen était de 0,52, sans donnée spécifique disponible pour chacune des deux molécules⁵⁶.

Enfin, une étude utilisant des bases de données administratives sur une période d'un an, a montré des taux d'observance respectivement de 63 % et 70 % pour les patients naïfs et utilisateurs réguliers d'adalimumab, la non-observance étant définie par un MPR de moins de 80 %⁵⁷.

A noter qu'une étude récente, analysant une cohorte de 2326 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par anti-TNF, concluait à un taux de non-observance de 52 % pour l'adalimumab et de 41 % pour l'infliximab. Cependant, les patients non observants dans cette étude étaient ceux qui avaient arrêté leur traitement à 48 mois, quelle qu'en soit la cause, y compris les échecs thérapeutiques, ce qui diffère des définitions habituelles de l'observance⁵⁸.

2. Observance de l'adalimumab dans les MICI

Si aucune étude naturalistique d'observance de l'adalimumab n'est disponible dans les MICI à notre connaissance, des données d'observance existent dans les essais thérapeutiques.

Ainsi, dans l'étude CLASSIC 1, parmi les 299 patients inclus et randomisés, 5 patients seulement ont été exclus pour violation du protocole d'étude, soit 1,7 %. Les autres causes d'arrêt prématuré du traitement comprenaient les effets secondaires, le manque d'efficacité et le retrait du consentement.

De la même manière, en considérant comme non observants les patients n'ayant pas suivi le protocole d'étude, des taux de non-observance de 3/276 (1,1 %) et 6/325 (1,8 %) peuvent être calculés à partir des études CLASSIC 2 et GAIN.

Cependant, ces résultats ne représentent probablement pas la réalité. En effet, pour les 5-ASA dans la RCH par exemple, les taux d'observance des essais cliniques étaient supérieurs à ceux des études en population générale⁵⁹.

V. ETUDE

1. Méthode et patients

1.1. Population étudiée

Il s'agissait d'une étude observationnelle, multicentrique qui avait comme objectif l'évaluation de l'observance dans la MC. En janvier 2008, quatre hôpitaux universitaires français (Bordeaux, Nancy, Nice et Saint Etienne) ont développé un protocole de suivi standardisé pour évaluer le taux de non-observance chez les patients atteints de MC et qui bénéficiaient d'auto-injections d'adalimumab au domicile.

A chaque consultation, il était systématiquement demandé aux patients s'ils avaient décalé ou sauté une injection d'adalimumab durant les trois mois précédents. Il était demandé aux patients qui avaient décalé une injection le délai du décalage. Les patients, qui avaient décalé ou sauté une injection, devaient aussi donner les raisons de leur non-observance.

Tous les patients examinés consécutivement dans les services de consultations de ces hôpitaux entre le 4 avril 2008 et le 1er janvier 2010 ont été analysés. Les patients adultes (âge > 18 ans), avec un diagnostic établi (> 6 mois) de maladie de Crohn luminale, traités par adalimumab en sous-cutané au domicile depuis plus de trois mois, ont été inclus dans l'étude. Les patients atteints de RCH, de colite indéterminée ou traités par adalimumab à l'hôpital ou depuis moins de trois mois ont été exclus des analyses.

1.2. Définition et recueil des facteurs prédictifs

L'observance a été définie comme suit : « mesure dans laquelle le comportement d'une personne – prenant un médicament, suivant un régime et/ou procédant à un changement de mode de vie – correspond aux recommandations convenues avec le personnel de santé »⁵.

Dans les études s'intéressant à l'infliximab, l'observance des traitements était définie selon des critères non validés. Dans une première étude, étaient considérés comme non observants les patients ne s'étant pas présentés à leur rendez-vous ou n'ayant pas appelé pour décaler leur rendez-vous d'injection d'infliximab dans les 24 heures²³. Dans une étude plus récente, la non-observance de l'infliximab était définie comme la réalisation de moins de sept injections dans la première année de traitement¹⁶.

Dans notre étude, de façon empirique, une injection était considérée comme « décalée » si elle avait été auto-administrée au moins un jour au-delà de la date prévue mais moins de sept jours ou quinze jours pour les patients recevant l'adalimumab respectivement chaque semaine ou toutes les deux semaines. Une injection était considérée comme « sautée » si elle était décalée de plus de sept jours ou quatorze jours pour les patients recevant l'adalimumab respectivement chaque semaine ou toutes les deux semaines.

Un patient était considéré comme non observant s'il avait décalé ou sauté au moins une injection d'adalimumab dans les trois derniers mois avant l'inclusion.

Les raisons apportées par les patients pour avoir décalé ou sauté une injection ont été groupées en huit catégories : 1) oubli, 2) non-observance intentionnelle, 3) déplacement (personnel ou professionnel), 4) effet secondaire, 5) problème de disponibilité en pharmacie, 6) infection, 7) hospitalisation et 8) grossesse.

Enfin, les dossiers des patients ont été étudiés pour identifier des facteurs prédictifs de non-observance du traitement par adalimumab. Les données démographiques et cliniques (histoire de la maladie, classification de Montréal⁶⁰, indication de l'adalimumab, traitements concomitants et antérieurs, tabagisme, antécédents familiaux, symptômes extra-intestinaux et activité de la maladie évaluée par le clinicien) étaient donc recueillies de manière rétrospective.

2. Analyses statistiques

Les variables quantitatives sont exprimées par une moyenne \pm écart-type ou par une médiane et les percentiles (IQR pour Inter Quartile Range : 25 % et 75 %) en cas de variables à distribution anormale. Les proportions sont exprimées par un pourcentage et un intervalle de confiance à 95 % (IC 95 %). Pour les patients ayant décalé une injection, le délai était exprimé en jours. Les caractéristiques des patients incluaient des variables catégorielles binaires telles que le sexe, et des variables continues telles que la durée de la maladie. Pour rechercher les caractéristiques prédictives de non-observance de l'adalimumab, une analyse univariée des variables catégorielles a été réalisée par le test de Fischer. Les variables continues ont été analysées par la méthode ROC (Receiver Operating Characteristic) afin d'en définir les seuils significatifs en vue d'une analyse dichotomique, en utilisant les résultats de l'étude (saut et/ou décalage d'injection d'adalimumab) comme une variable classante. Pour examiner les facteurs prédictifs indépendants de non-observance de l'adalimumab, toutes les

variables significatives en analyse univariée ont été intégrées dans un modèle de régression logistique binaire utilisant la méthode de sélection suivante : toutes les variables avec un $p < 0,1$ ont été incluses dans le modèle et les variables avec un $p < 0,05$ ont été retenues dans le modèle. Les résultats sont reportés avec des odds ratios (ORs) et des intervalles de confiance à 95 % (IC 95 %). Tous les tests statistiques étaient bilatéraux et $p < 0,05$ était considéré comme statistiquement significatif. Les analyses statistiques ont été menées en utilisant MedCalc® software, version 11.2.

3. Résultats

3.1. Caractéristiques des patients

Entre le 4 avril 2008 et le 1er janvier 2010, un total de 108 patients a pu être analysé. L'intégralité de leurs caractéristiques est présentée dans le Tableau 3. L'âge médian de notre population était de 35 ans (IQR, 27-43.5). La durée médiane de la maladie était de 93,5 mois (IQR, 48-169). Soixante dix patients étaient des femmes (64,8 %). Au total, 65 patients (60,2 %) avaient été préalablement traités par infliximab. Au moment de la consultation, 60,2 % des patients avaient une maladie inactive.

Tableau 3. Caractéristiques des 108 patients

Variable	Médiane (IQR), n (%)
Sexe (masculin), n (%)	38 (35,2)
Age, médiane (IQR)	35 (27-43,5)
Tabagisme actif, n (%)*	50 (47,6)
Antécédents familiaux de MICI, n (%)**	11 (12,4)
Statut, n (%)*	
Marié	54 (51,4)
Célibataire	46 (43,8)
Divorcé	5 (4,8)
Activité de la maladie, n (%)	
Quiescente	65 (60,2)
Légère	24 (22,2)
Modérée à sévère	19 (17,6)
Classification de Montréal, n (%)	
A1	13 (12)
A2	85 (78,7)
A3	10 (9,3)
B1	68 (63)
B2	23 (21,3)
B3	17 (15,7)
L1	32 (29,6)
L2	23 (21,3)
L3	53 (49,1)
L4	9 (8,3)
P	45 (41,7)
Histoire de la maladie	
Age au diagnostic, médiane (IQR)	23 (18-32)
Durée de la maladie, médiane (IQR)	93,5 (48-169)
Nombre de coloscopies dans les 12 derniers mois, médiane (IQR)	0 (0-1)
Nombre de consultations dans les 12 derniers mois, médiane (IQR)	3 (1,5-4)
Nombre de poussées dans les 12 derniers mois, médiane (IQR)	1 (0-1)
Nombre d'hospitalisations pour MC dans les 12 derniers mois, médiane (IQR)¶	0 (0-1)
Traitements antérieurs, n (%)	
5-ASA oraux	70 (64,8)
Antibiotiques	20 (18,5)
Corticoïdes systémiques	104 (96,3)
Azathioprine/Mercaptopurine	87 (80,6)
Méthotrexate	30 (27,8)
Anti-TNF (infliximab, adalimumab, certolizumab)	72 (66,7)
Autres	2 (1,9)
Traitements concomitants, n (%)	
5-ASA oraux	3 (2,8)
Antibiotiques	0(0)
Corticoïdes systémiques	5 (4,6)
Azathioprine/Mercaptopurine	8 (7,4)
Méthotrexate	6 (5,6)
Antécédents chirurgicaux, n (%)	
Résection du grêle	35 (32,4)
Résection colique	29 (26,9)
Chirurgie ano-périnéale	21 (19,4)

Note. IQR: interquartile range: 25 %-75 %; MC: Maladie de Crohn; MICI: Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin.

* Données disponibles pour 105 patients.** Données disponibles pour 89 patients.¶ Hospitalisation pour perfusion d'infliximab exclue.

Les données concernant le traitement par adalimumab sont présentées dans le Tableau 4. Les indications de l'adalimumab étaient l'échec des immunosuppresseurs (azathioprine, 6-mercaptopurine et méthotrexate), l'échec de l'infliximab et l'intolérance à l'infliximab chez respectivement 25,9 %, 25 % et 18,5 % des patients. Environ 8 patients sur 10 ont reçu un traitement d'entretien avec une posologie d'adalimumab de 40 mg durant les trois derniers mois. Un cinquième des patients recevait un traitement d'entretien avec une injection d'adalimumab chaque semaine au moment de l'interrogatoire.

Tableau 4. Traitement par adalimumab

	n (%)
Indication de l'adalimumab	
Echec des immunosuppresseurs	28 (25,9)
Echec de l'infliximab	27 (25)
Intolérance à l'infliximab	20 (18,5)
Sevrage en corticoïdes	12 (11,1)
Adalimumab en première intention	4 (3,7)
Manifestations extra-intestinales	6 (5,6)
Autres	11 (10,2)
Régime d'induction de l'adalimumab *	
80/40 mg	27 (25,2)
160/80 mg	80 (74,8)
Posologie du traitement d'entretien par adalimumab	
40 mg	93 (86,1)
80 mg	15 (13,9)
Fréquence	
Hebdomadaire	20 (18,5)
Toutes les deux semaines	88 (81,5)

*Données disponibles pour 107 patients.

3.2. Observance du traitement par adalimumab

3.2.1. Décalage d'injection d'adalimumab

Parmi les 108 patients, 33 (30,6 %) ont décalé au moins une fois une injection d'adalimumab dans les trois derniers mois. Le temps médian de décalage était de 2 jours (IQR, 1-4). Le nombre moyen de décalage était de 1,42 (écart-type, 0.61). Parmi les 33 patients qui ont décalé au moins une injection, 21 patients (63,6 %) l'ont fait une fois, environ un tiers (30,3 %) l'a fait deux fois et seulement 2 patients (6,1 %) ont décalé trois fois. Les raisons des décalages d'injection sont présentées dans le Tableau 5. En analysant l'ensemble des décalages (n=47), il apparaît que les principales raisons étaient (par ordre décroissant de fréquence): oubli (28,3 %), déplacement (21,7 %) et infection (19,6 %) (Figure 1).

Tableau 5. Raisons des décalages d'injections d'adalimumab

	n	%
Nombre de décalages dans les 3 derniers mois (n=33)		
Un	21	63,6
Deux	10	30,3
Trois	2	6,1
Premier décalage d'injection (n=32)*		
Oubli	9	28,1
Déplacement	7	21,9
Infection	6	18,7
Non-observance intentionnelle	4	12,5
Problèmes de disponibilité en pharmacie	4	12,5
Effets secondaires	1	3,1
Hospitalisation	1	3,1
Grossesse	0	0
Deuxième décalage d'injection (n=12)		
Infection	3	25
Oubli	3	25
Déplacement	2	16,7
Effets secondaires	2	16,7
Non-observance intentionnelle	1	8,3
Problèmes de disponibilité en pharmacie	1	8,3
Troisième décalage d'injection (n=2)		
Déplacement	1	50
Oubli	1	50

Note. IC: intervalle de confiance.

*Données non disponibles pour un patient.

3.2.2 Saut d'injection d'adalimumab

Au total, 16 patients (14,8 %) ont sauté au moins une fois une injection durant les trois derniers mois. Parmi eux, 3 (18,8 %) ont sauté deux injections dans les trois derniers mois. Les raisons des sauts d'injection sont présentées dans le Tableau 6. En analysant l'ensemble des sauts (n=19), il apparaît que les principales raisons étaient (par ordre décroissant de fréquence): infection (36,8 %), déplacement (15,8 %) et oubli (15,8 %) (Figure 1).

Tableau 6. Raisons des sauts d'injections d'adalimumab

	n	%
Nombre de sauts dans les 3 derniers mois (n=16)		
Un	13	81,3
Deux	3	18,8
Trois	0	0
Premier saut d'injection (n=16)		
Infection	6	37,5
Déplacement	2	12,5
Effets secondaires	2	12,5
Non-observance intentionnelle	2	12,5
Oubli	2	12,5
Problèmes de disponibilité en pharmacie	1	6,3
Grossesse	1	6,3
Deuxième saut d'injection (n=3)		
Déplacement	1	33,3
Infection	1	33,3
Oubli	1	33,3

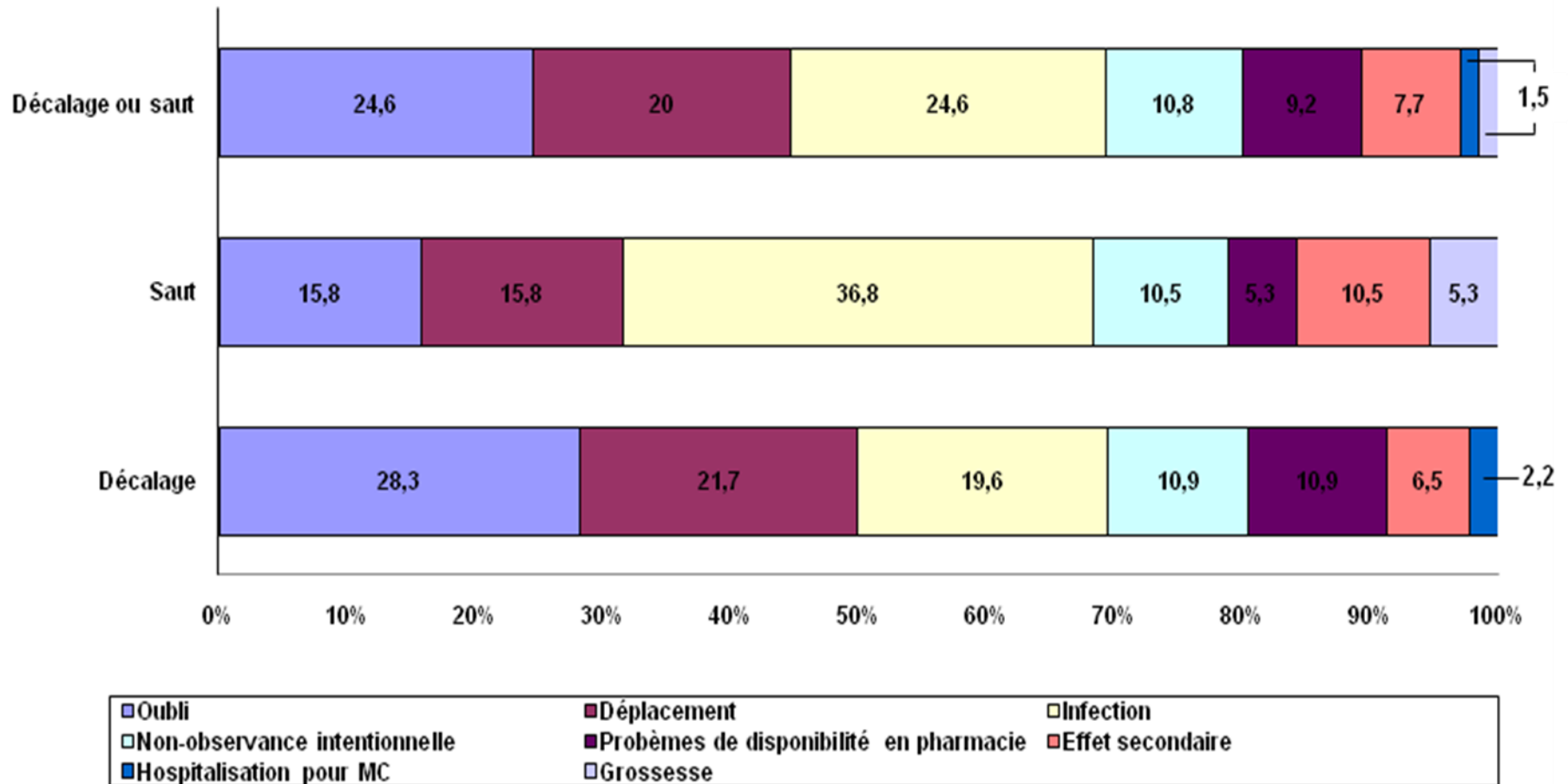
Note. IC: intervalle de confiance.

3.2.3. Décalage ou saut d'injection d'adalimumab

Quarante neuf patients (45,4 %) ont sauté ou décalé au moins une fois une injection durant les trois derniers mois. En analysant l'ensemble des sauts ou décalages (n=66), il apparaît que les principales raisons étaient: oubli (24,6 %), infection (24,6 %) et déplacement (20 %). Les autres raisons de non-observance étaient: non-observance intentionnelle (10,8 %), problèmes de disponibilité en pharmacie (9,2 %), effets secondaires (7,7 %), grossesse (1,5 %) et hospitalisation liée à la MC (1,5 %) (Figure 1).

A noter que la non-observance intentionnelle a été définie comme un comportement de non-observance résultant d'un choix du patient sans intervention extérieure. Les raisons exprimées par les patients étaient: "trop contraignant", "ne ressent pas le besoin", "n'a plus d'ordonnance", "a raté la consultation", "non-observance" et "raison personnelle".

Figure 1. Raisons de non-observance données par les patients obtenues en ajoutant tous les décalages, tous les sauts et tous les décalages ou sauts



3.3. Facteurs prédictifs de non-observance

3.3.1. Décalage d'injection d'adalimumab

3.3.1.1. Analyse univariée (Tableaux 7 et 8)

Parmi l'ensemble des variables continues analysées en analyse ROC, le seuil suivant a été retrouvé comme significatif : « nombre de poussées dans les 12 derniers mois ≤ 0 » (positive likelihood ratio (+LR)=1,73 ; $p=0,005$). Parmi les variables continues étudiées, trois étaient significatives en analyse univariée (test de Fischer) : « MC périnéale » ($p=0,04$), « posologie d'adalimumab 40 mg » ($p=0,01$) et « nombre de poussées ≥ 1 dans les 12 derniers mois » ($p=0,03$).

3.3.1.2. Analyse multivariée (Tableau 9)

Une atteinte périnéale était un facteur prédictif positif de décaler une injection d'adalimumab ($p=0,044$; OR=2,42, IC 95 % : 1,03-5,71) alors que « avoir eu au moins une poussée dans les 12 derniers mois » était un facteur prédictif négatif de décaler une injection ($p=0,031$; OR=0,39 ; IC95 % : 0,17-0,92).

3.3.2. Saut d'injection d'adalimumab

3.3.2.1. Analyse univariée (Tableaux 7 et 8)

Parmi l'ensemble des variables continues analysées en analyse ROC, le seuil suivant a été retrouvé comme significatif : « durée de la maladie ≤ 89 mois » ($p=0,0005$; +LR=1,92). Parmi les variables continues étudiées, deux étaient significatives en analyse univariée (test de Fischer) : « MC gastro-duodénale » ($p=0,03$) et « durée de la maladie > 90 mois » ($p=0,009$).

3.3.2.2. Analyse multivariée (Tableau 9)

Avoir une durée de la maladie de plus de 90 mois était un facteur prédictif négatif indépendant de sauter une injection ($p=0,009$; OR=0,17 ; IC 95 % : 0,05-0,64).

3.3.3. Décalage ou saut d'injection d'adalimumab

3.3.3.1. Analyse univariée (Tableaux 7 et 8)

Parmi l'ensemble des variables continues analysées en analyse ROC, le seuil suivant a été retrouvé comme significatif : « durée de la maladie ≤ 93 mois » ($p=0,006$; $+LR=1,75$). Parmi les variables continues étudiées, deux étaient significatives en analyse univariée (test de Fischer) : « posologie d'adalimumab 40 mg » ($p=0,02$) et « durée de la maladie >93 mois » ($p=0,007$).

Tableau 7. Facteurs prédictifs de non-observance en analyse univariée pour les variables continues (analyse ROC)

	Décalage d'injection			Saut d'injection			Décalage ou saut d'injection		
	P value	Seuil*	PLR	P value	Seuil*	PLR	P value	Seuil*	PLR
Age à l'inclusion	0,2410	-	-	0,4534	-	-	0,1044	-	-
Age au diagnostic	0,4626	-	-	0,1856	-	-	0,8293	-	-
Durée de la maladie	0,4022	-	-	0,0005	≤ 89	1,92	0,0062	≤ 93	1,75
Nombre de coloscopies dans les 12 derniers mois	0,2550	-	-	0,8742	-	-	0,2569	-	-
Nombre de consultations dans les 12 derniers mois	0,8161	-	-	0,6555	-	-	0,9410	-	-
Nombre de poussées dans les 12 derniers mois	0,0054	≤ 0	1,73	0,8163	-	-	0,0076	-	-
Nombre d'hospitalisations pour MC dans les 12 derniers mois	0,3688	-	-	0,3906	-	-	0,1638	-	-

NOTE. ROC: Receiver operating characteristics; PLR: positive likelihood ratio; MC: Maladie de Crohn.

*Les seuils ont été définis par analyse ROC (Receiver Operating Characteristics).

** Hospitalisation pour perfusion d'infliximab exclue.

Tableau 8. Facteurs prédictifs de non-observance en analyse univariée pour les variables binaires (P value avec le Test de Fisher)

Variable	Décalage d'injection	Saut d'injection	Décalage ou saut d'injection
	P value ^a	P value ^a	P value ^a
Sexe (masculin)	0,9612	0,2271	0,4811
Tabagisme actif	0,9438	0,6555	0,7321
Antécédents familiaux de MICI	0,5058	0,3431	0,9810
Statut marital			
Célibataire	0,4423	0,7647	0,4587
Divorcé	0,8682	0,7294	0,8827
Marié	0,5781	0,7586	0,5247
Activité de la maladie			
Légère	0,5577	0,9711	0,4538
Modérée à sévère	0,3526	0,3496	0,9513
Inactive	0,1515	0,6301	0,4319
Classification de Montréal			
A1	0,7618	0,7229	0,8130
A2	0,4357	0,9512	0,3609
A3	0,2623	0,9862	0,4893
B1	0,6756	0,3796	0,9676
B2	0,7877	0,5483	0,3609
B3	0,4539	0,9890	0,6762
L1	0,7411	0,6524	0,4016
L2	0,9649	0,3418	0,6349
L3	0,7717	0,2026	0,1703
L4	0,3448	0,0337	0,7708
P	0,0442	0,9270	0,1094
Traitements antérieurs			
5-ASA oraux	0,0889	0,9414	0,0847
Antibiotiques	0,8343	0,3077	0,7752
Corticoïdes systémiques	0,7586	0,8943	0,7473
Azathioprine/Mercaptopurine	0,3117	0,3418	0,9892
Méthotrexate	0,5340	0,9732	0,7013
Infliximab	0,8775	0,9428	0,9971
Adalimumab	0,8633	0,6823	0,5592
Certolizumab	0,9780	0,7563	0,8314
Ciclosporine	0,6715	0,3197	0,9256
Abatacept	0,6715	0,3197	0,9256
Traitements concomitants			
5-ASA oraux	0,5964	0,9270	0,8702
Corticoïdes systémiques	0,9780	0,7563	0,4796
Azathioprine/Mercaptopurine	0,9647	0,7447	0,9238
Méthotrexate	0,2240	0,6456	0,3024
Antécédents chirurgicaux			
Résection colique	0,8648	0,0874	0,1107
Résection du grêle	0,9308	0,1202	0,1628
Chirurgie ano-périnéale	0,2715	0,6758	0,6349
Indication de l'adalimumab			
Adalimumab en première intention	0,4244	0,8943	0,7473
Echec de l'infliximab	0,7175	0,7545	0,7378
Echec des immunosuppresseurs	0,9789	0,8278	0,9284
Intolérance à l'infliximab	0,4551	0,7468	0,4780
Manifestations extra-intestinales	0,5432	0,6456	0,8513
Sevrage en corticoïdes	0,9118	0,5336	0,5162
Autres	0,5520	0,9076	0,3408
Régime d'induction de l'adalimumab			
160/80 mg	0,0626	0,1498	0,5034
80/40 mg	0,0626	0,1498	0,5034
Posologie du traitement d'entretien par adalimumab			
40 mg	0,0136	0,8278	0,0161
80 mg	0,0136	0,8278	0,0161
Hebdomadaire	0,7424	0,7080	0,8322
Toutes les deux semaines	0,7424	0,7080	0,8322

NOTE. MICI: Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin.

3.3.3.2. Analyse multivariée (Tableau 9)

Pour la non-observance globale (saut ou décalage d'injection d'adalimumab), avoir une durée de la maladie de plus de 93 mois était un facteur prédictif négatif indépendant ($p=0,006$; OR=0,32 ; IC95 % : 0,14-0,72) et une posologie d'adalimumab de 40 mg était un facteur prédictif positif indépendant ($p=0,01$; OR=6,54; IC95 % : 1,35-31,65).

Tableau 9. Facteurs prédictifs de non-observance en analyse multivariée

	P value ^a (analyse univariée)	P value ^b (analyse multivariée)	Odds Ratio	IC 95 %
Décalage d'injection d'adalimumab				
Nombre de poussées dans les 12 derniers mois > 0	0,03	0,03	0,39	0,17 – 0,92
Maladie périnéale (P)	0,04	0,04	2,42	1,03 – 5,71
Posologie d'entretien d'adalimumab 40 mg	0,01	exclus	–	–
Saut d'injection d'adalimumab				
Durée de la maladie > 90 mois	0,009	0,009	0,17	0,05 – 0,64
Maladie gastro-duodénale (L4)	0,03	exclus	–	–
Décalage ou saut d'injection d'adalimumab				
Durée de la maladie > 93 mois	0,007	0,006	0,32	0,14 – 0,72
Posologie d'entretien d'adalimumab 40 mg	0,02	0,02	6,54	1,35 – 31,65

Note. IC: intervalle de confiance.

^aTest de Fischer

^bAnalyse de régression logistique binaire

VI. DISCUSSION

1. Taux d'observance de l'adalimumab

Notre étude, en utilisant une méthode d'interrogatoire directe auprès des patients, a montré que 30,6 % d'entre eux déclaraient avoir décalé au moins une fois une injection et que 14,8 % déclaraient avoir sauté au moins une fois une injection d'adalimumab, dans les trois mois précédents. Ceci représentait un taux de non-observance globale de 45,4 %. Nos résultats d'observance sont donc comparables aux taux rapportés précédemment pour les autres classes thérapeutiques utilisées dans les MICI. Cependant, les méthodes d'évaluation et taux d'observance dans les différentes études sont hétérogènes (Tableau 1).

2. Décalage et saut d'injection : deux types de non-observance ?

Le délai de report déclaré par les patients ayant décalé leur injection était relativement court, avec un temps médian de décalage de 2 jours. La demi-vie de l'adalimumab étant de 10 à 20 jours⁶¹, l'impact du décalage d'une injection d'adalimumab sur l'efficacité clinique reste donc incertain. En revanche, sauter une injection pourrait engendrer une baisse significative des concentrations sanguines d'adalimumab, ce qui a été récemment associé à une baisse d'efficacité⁴⁷. En effet, dans cette étude, l'arrêt à long terme du traitement par adalimumab, principalement dû à une perte de réponse et à la survenue d'effets secondaires, était associé à des concentrations sanguines d'adalimumab plus faibles au moment de l'arrêt du traitement⁴⁷.

Notre étude incluait, dans les patients non observants, tous ceux ayant décalé ou sauté une injection d'adalimumab sur la base de la définition de l'observance de l'OMS⁵. Cependant, la pertinence de considérer les patients ayant décalé une injection comme non observants est discutable. En effet, la perte d'efficacité du traitement en cas d'un décalage de quelques jours est probablement non significative.

3. Enjeu de l'observance dans le choix des traitements anti-TNF

3.1. Comparaison des taux d'observance d'adalimumab et d'infliximab

Notre étude montre un taux de non-observance globale de l'adalimumab de 45,4 %. Concernant les traitements anti-TNF dans les MICI, seule l'observance de l'infliximab a été évaluée avec des taux de non-observance de 4 % et 34,3 %^{16, 23}.

Une comparaison indirecte de ces résultats avec ceux de notre étude reste impossible, du fait de la grande hétérogénéité en termes de définition et méthode de mesure de l'observance.

Ainsi, les facteurs prédictifs de non-observance de l'adalimumab ne seraient-ils pas une aide pour le choix de l'anti-TNF à privilégier?

3.2. Facteurs prédictifs de non-observance de l'adalimumab

Dans la littérature, les facteurs prédictifs d'observance, dans les MICI, sont une maladie sévère (antécédent de corticodépendance, corticorésistance, résection intestinale, recours à l'infliximab et/ou hospitalisation pour une poussée aiguë)³⁰, une plus grande extension de la maladie, une coloscopie récente⁶, une maladie active^{24, 27, 62} et une durée plus longue de la maladie^{13, 24}.

Ceci est concordant avec nos résultats qui identifient la durée de la maladie et le fait d'avoir eu au moins une poussée dans les 12 derniers mois comme des facteurs prédictifs d'observance de l'adalimumab. A noter que, dans notre étude, une atteinte périnéale, qui pourrait être un marqueur de MC sévère, a été également identifiée comme un facteur prédictif positif de non-observance de l'adalimumab. Cela reste à confirmer par des travaux ultérieurs.

Dans notre étude, la posologie d'adalimumab de 40 mg (soit une seule injection) était un facteur prédictif de non-observance, comparativement à celle de 80 mg (soit deux injections). En considérant que la posologie de 80 mg concerne les patients porteur d'une maladie plus sévère, nos résultats sont cohérents avec la plupart des études précédentes : l'observance est meilleure en cas de maladie sévère^{24, 27, 30, 62}.

Dans des travaux antérieurs, différentes caractéristiques démographiques ont également été associées à une mauvaise observance : un jeune âge^{24-28, 31}, un sexe masculin^{6, 13}, un sexe féminin²³, un célibat^{6, 13}, un emploi à plein temps^{9, 25, 27}, un haut niveau d'éducation²⁶ et une appartenance à l'ethnie afro-américaine²⁸. Aucune des caractéristiques démographiques étudiées ici, n'était associée à une mauvaise observance de l'adalimumab dans notre population.

Ainsi, chez les patients naïfs d'anti-TNF et présentant des facteurs prédictifs de non-observance à l'adalimumab, un traitement par infliximab pourrait être privilégié. Par ailleurs, l'identification de ces facteurs prédictifs pourrait nous permettre de cibler les patients nécessitant un suivi plus rapproché et la mise en œuvre de mesures préventives de la non-observance.

4. Comment améliorer l'observance de l'adalimumab ?

Les raisons de non-observance, les plus citées par les patients, étaient l'oubli (24,6 %), l'infection (24,6 %), les déplacements (20 %) et la non-observance intentionnelle (10,8 %). Ainsi, hormis les infections, nos résultats suggèrent qu'une action ayant pour but d'améliorer l'observance de l'adalimumab pourrait être possible dans 55,4 % des cas totaux de non-observance.

Différentes mesures préventives ont été proposées, dans la littérature, pour améliorer l'observance. Des systèmes de rappel électroniques ou des rappels automatiques par SMS, ayant déjà prouvé leur utilité dans l'hypertension artérielle et l'asthme pourraient être appliqués à l'adalimumab^{63, 64}.

De plus, l'utilisation de stylos pourrait permettre une meilleure observance de l'adalimumab comparée à celle de seringues préremplies. En effet, dans une première étude portant sur 52 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, 88,5 % préféraient l'utilisation de stylos. La plupart des patients trouvaient que les injections étaient moins douloureuses, plus faciles et plus pratiques, plus sûres et prenaient moins de temps⁶⁵. Une étude plus récente portant sur 55 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique et spondylarthrite ankylosante, retrouvait des résultats similaires : 96,1 % des patients

préféraient l'utilisation des stylos à celle des seringues, avec des résultats favorables en terme de douleurs et facilité d'injection⁶⁶.

La survenue d'une infection est une cause inévitable de modification de la posologie des anti-TNF, par décalage ou saut d'administration. Cependant, en dehors des contre-indications habituelles des anti-TNF, seuls les sepsis ou infections sévères constituent une réelle contre-indication à l'administration d'adalimumab⁶⁷. Ainsi, une éducation des patients et des praticiens sur les circonstances nécessitant une réelle suspension du traitement serait nécessaire.

Enfin, parmi les différents facteurs prédictifs de non-observance, identifiés dans la littérature, la relation médecin-patient est un des principaux facteurs optimisable. Une bonne relation a été identifiée comme un facteur d'observance dans plusieurs études portant sur les MICI mais également dans d'autres pathologies, comme l'a montré une enquête chez des médecins généralistes⁶⁸.

Dans le cadre de cette relation, il faut préférer une attitude de coopération avec le patient plutôt qu'une attitude paternaliste qui serait contre-productive⁶⁹. C'est d'ailleurs cette notion de coopération qui fait actuellement préférer le terme anglo-saxon « adherence » à celui de « compliance », pour parler d'observance⁵.

La dispensation d'une information orale et écrite a montré une efficacité dans l'amélioration de l'observance⁷⁰. Concernant les MICI, les patients ayant bénéficié d'une éducation spécifique sur leur maladie étaient plus observants que les patients n'ayant pas reçu cette formation, même si la différence n'était pas statistiquement significative⁷¹. Le médecin devrait s'attacher notamment à apporter des informations sur l'utilité et les effets secondaires des traitements, une bonne compréhension de ces éléments par le patient étant essentielle pour l'observance dans les MICI^{24, 25, 29}.

5. Limites de l'étude

L'interrogatoire des patients était mené par le clinicien traitant le patient, ce qui pourrait surestimer l'observance. Il a été montré, pour les 5-ASA, que les méthodes de mesure indirecte ne permettent pas de détecter la totalité des patients non observants identifiés par les dosages de métabolites urinaires^{9, 26}. Cependant, une étude a montré une bonne corrélation

entre l'observance rapportée par le patient et les autres méthodes de mesure indirecte telle que les données de délivrance en pharmacie⁷².

La méthode d'évaluation et la définition de la non-observance utilisées dans notre étude ne sont pas validées. Plusieurs méthodes validées de mesure indirecte de l'observance ont été décrites telle que l'échelle MARS, HBCS ou de Morisky⁷³⁻⁷⁵. De même, une consommation de plus de 80 % ou 95 % des traitements est une définition d'observance communément utilisée dans la littérature⁷⁶. Cependant, si la plupart de ces méthodes ont été utilisées dans les MICI^{24, 25, 28, 31}, aucune n'a été validée dans ces pathologies à notre connaissance.

Enfin, les facteurs prédictifs de non-observance ont été analysés en utilisant des données recueillies de manière rétrospective ce qui diminue la significativité des facteurs prédictifs identifiés. Par ailleurs, ce caractère rétrospectif n'a pas permis l'analyse de certains facteurs prédictifs importants identifiés dans la littérature, tels que la relation médecin-patient.

VI. CONCLUSION

Seuls l'infliximab et l'adalimumab ont reçu une autorisation de mise sur le marché pour le traitement de la MC luminale en Europe. Bien qu'ils semblent avoir une efficacité et des effets secondaires similaires, aucune étude comparative n'a été menée jusqu'à présent. Ainsi, l'observance des traitements anti-TNF doit être prise en compte pour le choix de la meilleure stratégie thérapeutique du traitement d'entretien.

La prise en compte de l'observance pour le choix des stratégies thérapeutiques dans les MICI est d'autant plus importante qu'elle est associée à une baisse des coûts de santé et une meilleure efficacité du traitement.

Nous avons évalué ici, pour la première fois, l'observance de l'adalimumab dans la MC. Le taux global de non-observance était 45,4 %, ce qui est comparable aux autres études d'observance dans les MICI.

Les principales raisons de non-observance pourraient être évitées et sont donc accessibles à des mesures préventives.

Parmi les patients atteints de MC, seuls 14,5 % ont sauté au moins une fois une injection dans les trois derniers mois. Chez ces patients, les facteurs prédictifs de mauvaise observance du traitement par adalimumab pourraient nous aider à optimiser la prise en charge thérapeutique.

Nos résultats ont besoin d'être confirmés par des études indépendantes. Ces études pourraient s'attacher à évaluer le rôle de l'observance de l'adalimumab sur l'efficacité clinique.

VII. BIBLIOGRAPHIE

1. Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, Jr., Colombel JF, Sandborn WJ. The natural history of adult Crohn's disease in population-based cohorts. *Am J Gastroenterol* 2009;105:289-97.
2. Van Assche G, Vermeire S, Rutgeerts P. The potential for disease modification in Crohn's disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7:79-85.
3. Haynes R. Determinants of compliance: The disease and the mechanics of treatment. Baltimore MD, Johns Hopkins University Press, 1979.
4. Rand CS. Measuring adherence with therapy for chronic diseases: implications for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 1993;72:68D-74D.
5. Adherence to Long-Term Therapies. Evidence for Action.: Geneva:World Health Organization, 2003.
6. Kane SV, Cohen RD, Aikens JE, Hanauer SB. Prevalence of nonadherence with maintenance mesalamine in quiescent ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2929-33.
7. Loftus EV, Jr. A practical perspective on ulcerative colitis: patients' needs from aminosalicylate therapies. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:1107-13.
8. Moody GA, Jayanthi V, Probert CS, Mac Kay H, Mayberry JF. Long-term therapy with sulphasalazine protects against colorectal cancer in ulcerative colitis: a retrospective study of colorectal cancer risk and compliance with treatment in Leicestershire. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8:1179-83.
9. Shale MJ, Riley SA. Studies of compliance with delayed-release mesalazine therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:191-8.
10. van Hees PA, van Tongeren JH. Compliance to therapy in patients on a maintenance dose of sulfasalazine. *J Clin Gastroenterol* 1982;4:333-6.

11. Bloomfield RS, Onken JE. Mercaptopurine metabolite results in clinical gastroenterology practice. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:69-73.
12. Bokemeyer B, Teml A, Roggel C, Hartmann P, Fischer C, Schaeffeler E, Schwab M. Adherence to thiopurine treatment in out-patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:217-25.
13. Mantzaris GJ, Roussos A, Kalantzis C, Koilakou S, Raptis N, Kalantzis N. How adherent to treatment with azathioprine are patients with Crohn's disease in long-term remission? *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:446-50.
14. Wright S, Sanders DS, Lobo AJ, Lennard L. Clinical significance of azathioprine active metabolite concentrations in inflammatory bowel disease. *Gut* 2004;53:1123-8.
15. Kane S, Shaya F. Medication non-adherence is associated with increased medical health care costs. *Dig Dis Sci* 2008;53:1020-4.
16. Kane SV, Chao J, Mulani PM. Adherence to infliximab maintenance therapy and health care utilization and costs by Crohn's disease patients. *Adv Ther* 2009;26:936-46.
17. Kane S, Huo D, Aikens J, Hanauer S. Medication nonadherence and the outcomes of patients with quiescent ulcerative colitis. *Am J Med* 2003;114:39-43.
18. Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, de Suray N, Branche J, Sandborn WJ, Colombel JF. Efficacy and safety of tumor necrosis factor antagonists in Crohn's disease: meta-analysis of placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:644-53.
19. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, Schreiber S, Byczkowski D, Li J, Kent JD, Pollack PF. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007;132:52-65.
20. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, Rachmilewitz D, Wolf DC, Olson A, Bao W, Rutgeerts P. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002;359:1541-9.

21. Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC, Thomsen OO, Hanauer SB, McColm J, Bloomfield R, Sandborn WJ. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2007;357:239-50.
22. Peyrin-Biroulet L DP, Stalgis C, Sandborn WJ, Colombel, JF. Achieving long-term maintenance of remission in Crohn's disease: are all anti-TNF created equal ? . *Gut* 2006;55:A131.
23. Kane S, Dixon L. Adherence rates with infliximab therapy in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:1099-103.
24. Sewitch MJ, Abrahamowicz M, Barkun A, Bitton A, Wild GE, Cohen A, Dobkin PL. Patient nonadherence to medication in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1535-44.
25. Ediger JP, Walker JR, Graff L, Lix L, Clara I, Rawsthorne P, Rogala L, Miller N, McPhail C, Deering K, Bernstein CN. Predictors of medication adherence in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1417-26.
26. Cerveny P, Bortlik M, Kubena A, Vlcek J, Lakatos PL, Lukas M. Nonadherence in inflammatory bowel disease: results of factor analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:1244-9.
27. D'Inca R, Bertomoro P, Mazzocco K, Vettorato MG, Rumiati R, Sturniolo GC. Risk factors for non-adherence to medication in inflammatory bowel disease patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:166-72.
28. Nguyen GC, LaVeist TA, Harris ML, Datta LW, Bayless TM, Brant SR. Patient trust-in-physician and race are predictors of adherence to medical management in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1233-9.
29. Lopez San Roman A, Bermejo F, Carrera E, Perez-Abad M, Boixeda D. Adherence to treatment in inflammatory bowel disease. *Rev Esp Enferm Dig* 2005;97:249-57.
30. Bernal I, Domenech E, Garcia-Planella E, Marin L, Manosa M, Navarro M, Cabre E, Gassull MA. Medication-taking behavior in a cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2006;51:2165-9.

31. Horne R, Parham R, Driscoll R, Robinson A. Patients' attitudes to medicines and adherence to maintenance treatment in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:837-44.
32. Nigro G, Angelini G, Grosso SB, Caula G, Sategna-Guidetti C. Psychiatric predictors of noncompliance in inflammatory bowel disease: psychiatry and compliance. *J Clin Gastroenterol* 2001;32:66-8.
33. Sewitch MJ, Leffondre K, Dobkin PL. Clustering patients according to health perceptions: relationships to psychosocial characteristics and medication nonadherence. *J Psychosom Res* 2004;56:323-32.
34. McLeod RS, Wolff BG, Ross S, Parkes R, McKenzie M. Recurrence of Crohn's disease after ileocolic resection is not affected by anastomotic type: results of a multicenter, randomized, controlled trial. *Dis Colon Rectum* 2009;52:919-27.
35. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, Mayer L, Present DH, Braakman T, DeWoody KL, Schaible TF, Rutgeerts PJ. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med* 1997;337:1029-35.
36. Sandborn WJ, Hanauer S, Loftus EV, Jr., Tremaine WJ, Kane S, Cohen R, Hanson K, Johnson T, Schmitt D, Jeché R. An open-label study of the human anti-TNF monoclonal antibody adalimumab in subjects with prior loss of response or intolerance to infliximab for Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1984-9.
37. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh D, Panaccione R, Wolf D, Pollack P. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology* 2006;130:323-33; quiz 591.
38. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Colombel JF, Panaccione R, D'Haens G, Li J, Rosenfeld MR, Kent JD, Pollack PF. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:829-38.

39. Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, Honiball PJ, Rutgeerts P, Mason D, Bloomfield R, Schreiber S. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med* 2007;357:228-38.
40. Allen PB, Lindsay H, Tham TC. How do patients with inflammatory bowel disease want their biological therapy administered? *BMC Gastroenterol* 2010;10:1.
41. Chilton F, Collett RA. Treatment choices, preferences and decision-making by patients with rheumatoid arthritis. *Musculoskeletal Care* 2008;6:1-14.
42. Scarpato S, Antivalle M, Favalli EG, Nacci F, Frigelli S, Bartoli F, Bazzichi L, Minisola G, Matucci Cerinic M. Patient preferences in the choice of anti-TNF therapies in rheumatoid arthritis. Results from a questionnaire survey (RIVIERA study). *Rheumatology (Oxford)* 2009;49:289-94.
43. Yu AP, Johnson S, Wang ST, Atanasov P, Tang J, Wu E, Chao J, Mulani PM. Cost utility of adalimumab versus infliximab maintenance therapies in the United States for moderately to severely active Crohn's disease. *Pharmacoeconomics* 2009;27:609-21.
44. Kaplan GG, Hur C, Korzenik J, Sands BE. Infliximab dose escalation vs. initiation of adalimumab for loss of response in Crohn's disease: a cost-effectiveness analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:1509-20.
45. Cassinotti A, Travis S. Incidence and clinical significance of immunogenicity to infliximab in Crohn's disease: a critical systematic review. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1264-75.
46. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh DG, Panaccione R, Wolf D, Kent JD, Bittle B, Li J, Pollack PF. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut* 2007;56:1232-9.
47. Karmiris K, Paintaud G, Noman M, Magdelaine-Beuzelin C, Ferrante M, Degenne D, Claes K, Coopman T, Van Schuerbeek N, Van Assche G, Vermeire S, Rutgeerts P. Influence of trough serum levels and immunogenicity on long-term outcome of adalimumab therapy in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2009;137:1628-40.

48. Yamout BI, Dahdaleh M, Al Jumah MA, Al-Shammri S, Al Sharoqi I, Al-Tahan AR, Bohlega S, Deleu D, Inshasi J, Khalifa A, Szolics M. Adherence to disease-modifying drugs in patients with multiple sclerosis: a consensus statement from the Middle East MS Advisory Group. *Int J Neurosci* 2010;120:273-9.
49. McHutchison JG, Manns M, Patel K, Poynard T, Lindsay KL, Trepo C, Dienstag J, Lee WM, Mak C, Garaud JJ, Albrecht JK. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002;123:1061-9.
50. Cacoub P, Ouzan D, Melin P, Lang JP, Rotily M, Fontanges T, Varastet M, Chousterman M, Marcellin P. Patient education improves adherence to peg-interferon and ribavirin in chronic genotype 2 or 3 hepatitis C virus infection: a prospective, real-life, observational study. *World J Gastroenterol* 2008;14:6195-203.
51. Weiss JJ, Bhatti L, Dieterich DT, Edlin BR, Fishbein DA, Goetz MB, Yu K, Wagner GJ. Hepatitis C patients' self-reported adherence to treatment with pegylated interferon and ribavirin. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:289-93.
52. Nicoletta P, Bernardini J, Dacko C, Terry C, Fried L. Compliance with subcutaneous erythropoietin in peritoneal dialysis patients. *Adv Perit Dial* 2000;16:90-2.
53. Adachi JD, Hanley DA, Lorraine JK, Yu M. Assessing compliance, acceptance, and tolerability of teriparatide in patients with osteoporosis who fractured while on antiresorptive treatment or were intolerant to previous antiresorptive treatment: an 18-month, multicenter, open-label, prospective study. *Clin Ther* 2007;29:2055-67.
54. Grijalva CG, Chung CP, Arbogast PG, Stein CM, Mitchel EF, Jr., Griffin MR. Assessment of adherence to and persistence on disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) in patients with rheumatoid arthritis. *Med Care* 2007;45:S66-76.
55. Fernandez-Nebro A, Irigoyen MV, Urena I, Belmonte-Lopez MA, Coret V, Jimenez-Nunez FG, Diaz-Cordoves G, Lopez-Lasanta MA, Ponce A, Rodriguez-Perez M, Calero E, Gonzalez-Santos P. Effectiveness, predictive response factors, and safety of anti-tumor necrosis factor (TNF) therapies in anti-TNF-naive rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2007;34:2334-42.

56. Curkendall S, Patel V, Gleeson M, Campbell RS, Zagari M, Dubois R. Compliance with biologic therapies for rheumatoid arthritis: do patient out-of-pocket payments matter? *Arthritis Rheum* 2008;59:1519-26.
57. Borah BJ, Huang X, Zarotsky V, Globe D. Trends in RA patients' adherence to subcutaneous anti-TNF therapies and costs. *Curr Med Res Opin* 2009;8:8.
58. Hetland ML, Christensen IJ, Tarp U, Dreyer L, Hansen A, Hansen IT, Kollerup G, Linde L, Lindegaard HM, Poulsen UE, Schlemmer A, Jensen DV, Jensen S, Hostenkamp G, Ostergaard M. Direct comparison of treatment responses, remission rates, and drug adherence in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, etanercept, or infliximab: results from eight years of surveillance of clinical practice in the nationwide Danish DANBIO registry. *Arthritis Rheum* 2010;62:22-32.
59. Kane SV. Systematic review: adherence issues in the treatment of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:577-85.
60. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006;55:749-53.
61. Plosker GL, Lyseng-Williamson KA. Adalimumab: in Crohn's disease. *BioDrugs* 2007;21:125-32; discussion 133-4.
62. Moshkovska T, Stone M, Baker R, Mayberry J. Qualitative investigation of patient adherence to 5-aminosalicylic acid therapy in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:763-8.
63. Christensen A, Christrup LL, Fabricius PE, Chrostowska M, Wronka M, Narkiewicz K, Hansen EH. The impact of an electronic monitoring and reminder device on patient compliance with antihypertensive therapy: a randomized controlled trial. *J Hypertens* 2010;28:194-200.
64. Strandbygaard U, Thomsen SF, Backer V. A daily SMS reminder increases adherence to asthma treatment: a three-month follow-up study. *Respir Med* 2009;104:166-71.

65. Kivitz A, Cohen S, Dowd JE, Edwards W, Thakker S, Wellborne FR, Renz CL, Segurado OG. Clinical assessment of pain, tolerability, and preference of an autoinjection pen versus a prefilled syringe for patient self-administration of the fully human, monoclonal antibody adalimumab: the TOUCH trial. *Clin Ther* 2006;28:1619-29.
66. Borrás-Blasco J, Gracia-Perez A, Rosique-Robles JD, Castera MD, Abad FJ. Acceptability of switching adalimumab from a prefilled syringe to an autoinjection pen. *Expert Opin Biol Ther* 2010;10:301-7.
67. Abbott Laboratories. HUMIRA® (adalimumab) [en ligne]: www.rxabbott.com/pdf/humira.pdf [Consultée le 27/05/2010].
68. Kerse N, Buetow S, Mainous AG, 3rd, Young G, Coster G, Arroll B. Physician-patient relationship and medication compliance: a primary care investigation. *Ann Fam Med* 2004;2:455-61.
69. Hawthorne AB, Rubin G, Ghosh S. Review article: medication non-adherence in ulcerative colitis--strategies to improve adherence with mesalazine and other maintenance therapies. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:1157-66.
70. Krueger KP, Felkey BG, Berger BA. Improving adherence and persistence: a review and assessment of interventions and description of steps toward a national adherence initiative. *J Am Pharm Assoc (2003)* 2003;43:668-78; quiz 678-9.
71. Waters BM, Jensen L, Fedorak RN. Effects of formal education for patients with inflammatory bowel disease: a randomized controlled trial. *Can J Gastroenterol* 2005;19:235-44.
72. Hansen RA, Kim MM, Song L, Tu W, Wu J, Murray MD. Comparison of methods to assess medication adherence and classify nonadherence. *Ann Pharmacother* 2009;43:413-22.
73. Horne R, Weinman J. Self-regulation and self-management in asthma: exploring the role of illness perceptions and treatment beliefs in explaining non-adherence to preventer medication. *Psychol Health* 2002;17:17-32.

74. Kim MT, Hill MN, Bone LR, Levine DM. Development and testing of the Hill-Bone Compliance to High Blood Pressure Therapy Scale. *Prog Cardiovasc Nurs* 2000;15:90-6.
75. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care* 1986;24:67-74.
76. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005;353:487-97.

VIII. ANNEXE



Adherence to adalimumab therapy in Crohn's disease: a multicenter experience

Journal:	<i>Inflammatory Bowel Disease</i>
Manuscript ID:	IBD-10-0368
Wiley - Manuscript type:	Original Research Articles - Clinical
Date Submitted by the Author:	20-May-2010
Complete List of Authors:	Billioud, Vincent Laharie, David; CHU Bordeaux, Gastroenterology Filippi, Jérôme; Hospital Archet 2, Gastroenterology ROBLIN, Xavier; Hôpital Nord, Department of Gastroenterology Oussalah, Abderrahim; University Hospital of Nancy, INSERM, U724 and Department of Hepato-Gastroenterology Chevaux, Jean-baptiste Hebuterne, xavier; Hospital Archet 2, Gastroenterology Bigard, Marc-André; University Hospital of Nancy, INSERM, U724 and Department of Hepato-Gastroenterology Peyrin-Biroulet, Laurent
Keywords:	Biologic Therapies < Clinical Areas, Compliance issues in IBD < Clinical Areas



Adherence to adalimumab therapy in Crohn's disease: a multicenter experience

Vincent Billioud¹, David Laharie², Jérôme Filippi³, Xavier Roblin⁴, Abderrahim Oussalah¹, Jean-Baptiste Chevaux¹, Xavier Hébuterne³, Marc-André Bigard¹, Laurent Peyrin-Biroulet¹

Running Head: Adalimumab adherence in Crohn's disease

¹*Inserm, U954 and Department of Hepato-Gastroenterology, University Hospital of Nancy, Vandoeuvre-lès-Nancy;*

²*Gastroenterology and Hepatology Unit, Haut-Lévêque Hospital, Pessac;*

³*Department of Gastroenterology and Clinical nutrition, University Hospital of Nice, Archet 2 hospital, Nice;*

⁴*Department of Hepato-Gastroenterology, University Hospital of Saint-Etienne, Saint-Etienne, France.*

Correspondence: Prof. Laurent Peyrin-Biroulet, MD, PhD
Department of Hepato-Gastroenterology,
University Hospital of Nancy-Brabois,
Allée du Morvan, 54511 Vandoeuvre-lès-Nancy, FRANCE
Phone: + 33 3 83 15 36 31
Fax: + 33 3 83 15 36 33

E-mail: peyrin-biroulet@netcourrier.com

Keywords: adalimumab, adherence, Crohn's disease.

Competing interests: None.

ABSTRACT

OBJECTIVES: Poor compliance is associated with increased health costs and lower treatment efficacy. We evaluated adherence to adalimumab in Crohn's disease (CD).

METHODS: This was an observational study conducted in four French university hospitals between April 4, 2008 and January 1, 2010. Patients were systematically asked whether or not they delayed or missed an injection of adalimumab over the past 3 months. Patients were also asked about the reasons for their non-adherence.

RESULTS: Of the 108 patients analyzed, 33 (30.6%) delayed the administration of at least one injection and 16 (14.8%) missed at least one injection over the past three months. The main reasons for overall non-adherence were: forgetfulness (24.6%), infection (24.6%), and travel (20%). Other reasons for non-adherence were intentional non-adherence (10.8%), pharmaceutical supply issues (9.2%), side effects (7.7%), pregnancy (1.5%), and CD-related hospitalization (1.5%). Perineal CD was a positive predictor for adalimumab injection delay ($P = 0.04$, OR=2.42, 95% CI, 1.03-5.71), whereas having at least one relapse in the past 12 months was associated with fewer delays ($P = 0.03$, OR=0.39, 95% CI, 0.17-0.92). Disease duration over 90 months negatively predicted failure to inject adalimumab ($P = 0.009$, OR=0.17, 95% CI, 0.05-0.64).

CONCLUSIONS: The overall non-adherence rate for adalimumab use was 45.4%. Most of the reasons endorsed for non-adherent behaviors could be avoided. The presence of perineal CD was negatively related to adalimumab adherence; both the occurrence of at least one relapse in the past 12 months and disease duration over 90 months were positively related to adherence.

INTRODUCTION

Crohn's disease (CD) is a chronic relapsing condition. Only 10 % of CD patients will have sustained clinical remission without relapse at 10 years post-diagnosis (1). Therefore, life-long medical maintenance therapy is usually required (2).

Adherence to treatment is recognized as a major therapeutic goal in chronic disorders. Adherence rates for patients suffering from chronic medical conditions, including asthma, hypertension, epilepsy, depression and acquired immunodeficiency syndrome, as well as those who require long-term therapy, are low, with an average rate of 50% (3). Most clinical trials that examine adherence in patients with inflammatory bowel diseases (IBD) have focused on 5-aminosalicylic-acid (5-ASA) treatment and have showed non-adherence rates ranging from 9.5% to 65% (4-8). For azathioprine (AZA) and/or mercaptopurine (MP), non-adherence rates range from 3% to 64.7% (9-12).

Anti-tumor necrosis factor (TNF) therapy has changed the treatment of CD that is refractory to standard medications (13). Three anti-TNF agents, namely, infliximab, adalimumab and certolizumab pegol, have shown efficacy in treating luminal CD (14-16). In Europe, only infliximab and adalimumab have been approved for the treatment of luminal CD. Infliximab is an intravenously administered chimeric monoclonal antibody to TNF, whereas adalimumab is a subcutaneously administered, fully human monoclonal antibody to TNF. As of January 2008, in France, adalimumab can be self-administered at home. Indirect comparisons have suggested that these three anti-TNF agents may have relatively similar efficacy in preventing clinical relapse at 6 months and may share the same safety profile (13, 17).

Therefore, other parameters, such as administration method (intravenous versus (vs.) subcutaneous), immunogenicity, cost, and drug adherence, should be also taken into account

when considering the best strategy for using anti-TNF agents in long-term maintenance regimens (17). A recent survey has shown that 42% of respondents preferred infliximab over adalimumab, which was preferred by 24% of patients (18). Interestingly, the most commonly reason cited by the patients who chose infliximab was that they did not like the idea of self-injecting, even though the difference did not reach statistical significance (18). Importantly, adherence rates for maintenance therapy in IBD were negatively correlated with health care costs (19, 20). Poor compliance is also associated with a higher relapse risk in ulcerative colitis (UC) (21).

Only two studies have evaluated the adherence rates of infliximab therapy in CD; they obtained non-adherence rates of 4% and 34.4%, respectively (20, 22). To our knowledge, adherence to adalimumab therapy in patients with CD is unknown.

The aims of this multicenter study were as follows: 1) to assess, for the first time, adherence to adalimumab therapy in patients with CD; 2) to investigate reasons for non-adherence; and 3) to identify predictors for non-adherence in this patient population.

METHODS AND PATIENTS

Study population

This was an observational, multicenter study designed to assess adalimumab therapy adherence in individuals with CD. In January 2008, four French university hospitals (Bordeaux, Nancy, Nice and Saint Etienne) developed a standardized follow-up protocol aimed at evaluating non-adherence in CD patients who self-administered adalimumab treatments at home. At each clinical visit, patients were systematically asked whether or not they delayed injecting adalimumab or missed an injection altogether over the past 3 months. Patients who delayed injections were asked for how many days the injection was delayed. Patients who delayed or missed an injection were

also asked to give reasons for their non-adherent behavior. All patients who consecutively visited the outpatient clinics of these hospitals between April 4, 2008 and January 1, 2010 were analyzed if they met the following inclusion criteria: adult age (> 18 years), established diagnosis (> 6 months) of luminal CD, and treatment with adalimumab subcutaneously at home for more than 3 months. Patients with UC or indeterminate colitis or who were treated with adalimumab in an inpatient setting or for less than 3 months were excluded from the analyses.

Outcome measures

An injection was considered “missed” if it was delayed by more than 7 days or 14 days for patients receiving adalimumab every one or two weeks, respectively.

Patients were asked to provide reasons for delaying or missing adalimumab injections. These responses were then categorized into one of the following categories: 1) forgetfulness, 2) intentional non-adherence, 3) travel (personal or professional), 4) side effects, 5) pharmaceutical supply issues, 6) infection, 7) hospitalization, or 8) pregnancy.

Intentional non-adherence was defined as a volitional non-adherent behavior without external intervention. Reasons expressed by patients were: “too restricting,” “did not feel like [taking medication],” “no more prescription,” “did not come to a clinical visit”, “non-adherence” and “personal reason.”

Charts of the patients were then reviewed to identify predictors for non-adherence to adalimumab therapy. Demographic and clinical data (disease history, Montreal Classification (23), adalimumab indication, previous and current treatments, smoking, familial background, extra intestinal symptoms and disease activity as judged by the physician) were recorded.

Statistical analyses

Quantitative variables were described as means \pm standard deviation (S.D.) or as medians and percentiles (I.Q.R. for interquartile range: 25% and 75%) in the case of abnormally distributed variables. Proportions are expressed as percentages and 95% confidence intervals (95% CI). In patients who delayed their adalimumab injections, the time interval between the scheduled day and the actual injection day was reported in days.

Baseline characteristics included binary categorical variables, such as male gender, and continuous variables, such as disease duration. To look for baseline characteristics that were predictive of adalimumab non-adherence, a univariate analysis of categorical variables was performed using Fisher's exact test. When considering continuous variables for dichotomous analysis, cut-off values were determined with the use of receiver operating characteristic (ROC) analysis (24), using the studied outcome measure (adalimumab injection delay and/or miss) as a classification variable. To examine independent predictors of adalimumab non-adherence, all significant variables from univariate analyses were integrated into a binary logistic regression model using a forward selection method. All variables with $P < 0.1$ were included in the model, and the variables with $P < 0.05$ were retained in the model. Results are reported as odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (95% CI). All reported P values are 2-sided, and $P < 0.05$ was considered statistically significant. Statistical analyses were performed using MedCalc® software, version 11.2.

RESULTS

Baseline characteristics of the 108 patients

Between April 4, 2008 and January 1, 2010, data were collected from a total of 108 patients. The baseline characteristics of the patients are shown in Table 1. The median age was 35

years (IQR, 27-43.5) and the median duration of the disease was 93.5 months (IQR, 48-169). Seventy patients were women (64.8%). A total of 65 patients (60.2%) were previously treated with infliximab. At the time of the visit, 60.2% of patients were in an inactive disease state.

Data related to adalimumab treatment are shown in Table 2. The main adalimumab indications were: failure of immunosuppressive therapies (25.9%), failure of infliximab (25%) and infliximab intolerance (18.5%). About 8 of 10 patients had received an adalimumab maintenance regimen at a dosage of 40 mg during the 3 months prior to the study. One fifth of patients were receiving maintenance therapy with injections every week at the time of the interview.

Adherence to adalimumab therapy and reasons for non-adherence

Adalimumab injection delays

Of the 108 patients, 33 (30.6%) reported delaying an injection at least once in the three months prior to the study. The median time lag was 2 days (IQR, 1-4). The mean number of delays was 1.42 (SD, 0.61). Among the 33 patients who delayed their adalimumab injection, 21 patients (63.6%) delayed it only once, nearly one third (30.3%) of patients twice, and only 2 patients (6.1%) three times. The reasons for delaying adalimumab injections are summarized in Table 3. Pooling all delays (n = 47), the main reasons were (in descending order of frequency) forgetfulness (28.3%), travel (21.7%) and infection (19.6%) (Figure 1).

Adalimumab injection misses

A total of 16 patients (14.8%) reported missing at least one injection over the three months prior to the study. Among them, 3 (18.75%) missed an injection twice in the past three

months. Reasons for missing an injection are shown in Table 4. Pooling all misses ($n = 19$), the main reasons were (in descending order of frequency) infection (36.8%), travel (15.8%) and forgetfulness (15.8%) (Figure 1).

Adalimumab injection delays or misses

A total of 49 (45.4%) patients reported missing or delaying at least one injection over the three months prior to the study. Pooling all misses and delays ($n = 66$), the main reasons for non-adherence were (in descending order of frequency) forgetfulness (24.6%), infection (24.6%) and travel (20%). Other reasons for non-adherence were intentional non-adherence (10.8%), pharmaceutical supply issues (9.2%), side effects (7.7%), pregnancy (1.5%), and CD-related hospitalization (1.5%) (Figure 1).

Predictors of non-adherence to adalimumab treatment

Adalimumab injection delays

Univariate analysis (Web Tables 1 and 2)

Among all variables studied, three were significant in univariate analysis (Fischer's exact test): "perineal CD" ($P = 0.04$), "adalimumab regimen of 40 mg" ($P = 0.01$), and "having at least one relapse in the past 12 months" ($P = 0.03$).

Multivariate analysis (Table 5)

In multivariate analysis, the presence of perineal CD was a positive predictor for adalimumab injection delays ($P = 0.04$, OR=2.42, 95% CI, 1.03-5.71), whereas "having at least one relapse in the past 12 months" was a negative predictor for delaying an adalimumab injection ($P = 0.03$, OR=0.39, 95% CI, 0.17-0.92).

Adalimumab injection misses

Univariate analysis (Web Tables 1 and 2)

Among all variables studied, two were significant in univariate analysis (Fisher's exact test): "gastroduodenal Crohn's disease" ($P = 0.03$), and "disease duration over 90 months" ($P = 0.009$).

Multivariate analysis (Table 5)

Having a disease duration of more than 90 months was an independent negative predictor for missing adalimumab injections ($P = 0.009$, OR=0.17, 95% CI, 0.05-0.64).

Adalimumab injection delays or misses

Univariate analysis (Web Tables 1 and 2)

Among all variables studied, two were significant in univariate analysis (Fisher's exact test): "adalimumab regimen of 40 mg" ($P = 0.02$), and "disease duration over 93 months" ($P = 0.007$).

Multivariate analysis (Table 7)

With respect to overall non-adherence (both delays and misses), having a disease duration over 93 months was an independent negative predictor ($P = 0.006$; OR=0.32; 95% CI, 0.14-0.72) and "adalimumab regimen of 40 mg" was the only independent positive predictor ($P = 0.02$; OR=6.54; 95% CI, 1.35-31.65).

DISCUSSION

To our knowledge, this study is the first to examine adherence to adalimumab therapy in CD.

Only infliximab and adalimumab have received approval to be marketed for the treatment of luminal CD in Europe. Even though they appear to have broadly similar efficacy and safety profiles, no head-to-head trials have been conducted thus far. Therefore, adherence to anti-TNF therapy should be considered in evaluating anti-TNF agent usage in long-term maintenance regimens.

Non-adherence was related to increased health costs in previous studies (19, 20). Adherence to 5-ASA was associated with 12.5% lower medical costs (19). In another study, when compared with infliximab-adherent patients, non-adherent patients incurred 90% greater CD-related medical costs and 115% greater CD-related hospitalization costs (20). Non-adherence was also correlated with an increased risk of IBD relapse (21). In UC, 82% of patients with clinical recurrence at 24 months were non-adherent to 5-ASA when compared with only 34% of patients who remained in remission (21).

In the present study, using a direct inquiry method, we found that 30.6% of patients reported delaying at least one adalimumab injection, and 14.8% reported missing at least one adalimumab injection within the three months prior to the study, resulting in an overall non-adherence rate of 45.4%. The reasons for non-adherence most often given by patients were forgetfulness (24.6%), infection (24.6%), travel (20%) and intentional non-adherence (10.8%). Therefore, with the exclusion of those instances attributable to infection, our results suggest that interventions aimed at improving adherence to adalimumab therapy may be helpful for 55.4% of the overall cases of non-adherence.

However, injection time lags were quite short overall, with a median time lag of 2 days. Adalimumab's half life ranges from 10 to 20 days (25). Whereas the impact of delaying an injection on the clinical efficacy of adalimumab treatment remains uncertain, missing an adalimumab injection might result in a significant decrease in adalimumab serum concentration

that was recently linked to lower drug efficacy (26). In this study, long-term treatment discontinuation of adalimumab was related to lower trough serum concentration (26).

Our adherence results are relatively similar to adherence rates previously reported for other common IBD medications. Kane et al. studied refill data from pharmacies for 94 UC patients taking mesalamine (4). Only 40% of patients adhered to their prescribed dose of mesalamine (4). In another study, using 4034 questionnaires sent to patients belonging to the Crohn's and Colitis Foundation of America, only 35% of respondents stated that they never failed to take their medication (5). Adherence to azathioprine was studied in 28 patients with CD. This prospective study, which used a self-recorded diary card methodology, showed that 64.3% of patients were non-adherent to azathioprine as defined by a consumption of < 80% of their prescribed medication amount (11).

Regarding anti-TNF agents, only adherence to infliximab treatment has been evaluated in IBD. In the most recent study, non-adherence to infliximab was defined as fewer than seven infusions over the first year of treatment. Of 571 patients with CD, a total of 34.3% were not adherent to infliximab therapy using the aforementioned criteria (20). The same group previously showed an infliximab non-adherence rate of 4% using the administrative appointment schedule database (22). The non-adherence rate was measured as the proportion of scheduled appointments for which the patient neither called to re-schedule within 24 hours nor appeared for the infusion (22). To our knowledge, no published data exist that examine adherence to adalimumab therapy in CD. In rheumatoid arthritis, using the administrative claims from a large managed health care plan, adherence rates of 63% and 70% were reported for naïve and existing users, respectively, within a study period of one year (27).

In the literature, predictors of adherence in IBD are disease severity (previous history of steroid dependency, steroid refractoriness, intestinal resection, need for infliximab treatment, and/or

hospitalization for acute IBD attacks) (28), greater disease extent, recent colonoscopy (4), active disease (29-31), and greater disease duration (11, 31). This is in line with our results, which show that disease duration and relapse in the previous three months are negative predictors of non-adherence to adalimumab therapy. Of note, in our study, perineal CD, which could be a marker of severe CD, was also identified as a predictor for non-adherence to adalimumab therapy. This remains to be confirmed in independent studies.

In the present study, another predictor of non-adherence was an adalimumab regimen of 40 mg corresponding to a single injection (compared to two injections for a regimen of 80 mg). However, if one interprets the 80 mg regimen as indicative of a more severe disease, this is consistent with most of previous studies, which reported better adherence rates for patients with severe disease (28-31).

In previous reports, different demographic characteristics were associated with non-adherent behavior, such as younger age (30-35), male gender (4, 11), female gender (22), single status (4, 11), full time employment (7, 30, 35), high education level (34) and African American ethnicity (32). None of the demographic characteristics assessed in our study was associated with non-adherence to adalimumab therapy in our patient population.

There are several limitations inherent in our study. First, the interviews with the patients were carried out by the treating physician, which could result in underestimations of non-adherent behavior. Second, the predictors of non-adherence were investigated with data that were collected retrospectively. The strengths of our study were its multicenter nature and the high number of patients included in the analysis.

In conclusion, we evaluated the adherence to adalimumab treatment in CD, a topic that has not heretofore been examined. The overall non-adherence rate for this sample was 45.4% and is in line with that of other adherence studies of IBD. Importantly, most of the reasons endorsed for

non-adherent behaviors could be avoided. Thus, they could be altered with preventive strategies aimed at improving adalimumab adherence. Among CD patients on adalimumab, only 14.5% of patients reported missing an injection over the three months prior to the study. Knowledge about the predictors of non-adherence to adalimumab treatment may help us to improve the management of CD in this targeted patient population. Our results need to be confirmed in independent studies. These studies should evaluate the impact of non-adherence to adalimumab therapy on the treatment's clinical efficacy.

For Peer Review

Table 1. Baseline characteristics of the 108 patients

Variable	Median (IQR), n (%), or mean (SD)
Gender (male), n (%)	38 (35.2)
Age, median (IQR)	35 (27-43.5)
Current smoker, n (%)*	50 (47.6)
Familial history of IBD, n (%)**	11 (12.4)
Marital status, n (%)*	
Married	54 (51.4)
Single	46 (43.8)
Divorced	5 (4.8)
Disease activity, n (%)	
Inactive	65 (60.2)
Mild	24 (22.2)
Moderate to severe	19 (17.6)
Montreal Classification, n (%)	
A1	13 (12)
A2	85 (78.7)
A3	10 (9.3)
B1	68 (63)
B2	23 (21.3)
B3	17 (15.7)
L1	32 (29.6)
L2	23 (21.3)
L3	53 (49.1)
L4	9 (8.3)
P	45 (41.7)
Disease history	
Age at diagnosis, median (IQR)	23 (18-32)
Disease duration, median (IQR)	93.5 (48-169)
Number of colonoscopies in the past 12 months, median (IQR)	0 (0-1)
Number of outpatient visits in the past 12 months, median (IQR)	3 (1.5-4)
Number of relapses in the past 12 months, median (IQR)	1 (0-1)
Number of CD-related hospitalizations in the past 12 months, median (IQR)¶	0 (0-1)
Previous treatment, n (%)	
Oral 5-ASA	70 (64.8)
Antibiotics	20 (18.5)
Systemic corticosteroids	104 (96.3)
Azathioprine/Mercaptopurine	87 (80.6)
Methotrexate	30 (27.8)
Anti-TNF (infliximab, adalimumab, certolizumab)	72 (66.7)
Others	2 (1.9)
Concomitant treatment, n (%)	
Oral 5-ASA	3 (2.8)
Antibiotics	0(0)
Systemic corticosteroids	5 (4.6)
Azathioprine/Mercaptopurine	8 (7.4)
Methotrexate	6 (5.6)
Previous surgery, n (%)	
Small intestine resection	35 (32.4)
Colonic resection	29 (26.9)
Perineal surgery	21 (19.4)

Note. SD: standard deviation; IQR: interquartile range: 25%-75%; CD: Crohn's disease; IBD: inflammatory bowel diseases.

* Data available for 105 patients.

** Data available for 89 patients.

¶ Hospitalization for infliximab infusion excluded.

Table 2. Adalimumab treatment

	n (%)
Adalimumab indication	
Failure of immunosuppressant	28 (25.9)
Failure of infliximab	27 (25)
Infliximab intolerance	20 (18.5)
Withdrawal corticosteroids	12 (11.1)
Extraintestinal manifestations	6 (5.6)
Adalimumab as first-line therapy	4 (3.7)
Others	11 (10.2)
Adalimumab induction regimen*	
80/40 mg	27 (25.2)
160/80 mg	80 (74.8)
Adalimumab maintenance regimen	
40 mg	93 (86.1)
80 mg	15 (13.9)
Weekly	20 (18.5)
Every other week	88 (81.5)

*Data available for 107 patients.

Table 3. Reasons for adalimumab injection delays

	n	%
Number of delays in the past 3 months (n=33)		
Once	21	63.6
Twice	10	30.3
Three times	2	6.1
First injection delay (n=32)*		
Forgetfulness	9	28.1
Travel	7	21.9
Infection	6	18.7
Intentional non-adherence	4	12.5
Pharmaceutical supply issues	4	12.5
Side effect	1	3.1
Hospitalization	1	3.1
Pregnancy	0	0
Second injection delay (n=12)		
Infection	3	25
Forgetfulness	3	25
Travel	2	16.7
Side effect	2	16.7
Intentional non-adherence	1	8.3
Pharmaceutical supply issues	1	8.3
Third injection delay (n=2)		
Travel	1	50
Forgetfulness	1	50

Note. CI: confidence interval.

*Data was not available for one patient.

Table 4. Reasons for adalimumab injection misses

	n	%
Number of misses in the past 3 months (n=16)		
Once	13	81.3
Twice	3	18.8
Three times	0	0
First injection miss (n=16)		
Infection	6	37.5
Travel	2	12.5
Side effect	2	12.5
Intentional non-adherence	2	12.5
Forgetfulness	2	12.5
Pharmaceutical supply issues	1	6.3
Pregnancy	1	6.3
Second injection miss (n=3)		
Travel	1	33.3
Infection	1	33.3
Forgetfulness	1	33.3

Note. CI: confidence interval.

Table 5. Predictors of non-adherence in multivariate analysis

	<i>P</i> value ^a (univariate analysis)	<i>P</i> value ^b (multivariate analysis)	Odds Ratio	95% CI
Adalimumab injection delay				
Number of relapses in the past 12 months > 0	0.03	0.03	0.39	0.17 – 0.92
Perineal disease (P)	0.04	0.04	2.42	1.03 – 5.71
Adalimumab maintenance regimen 40mg	0.01	excluded	–	–
Adalimumab injection miss				
Disease duration > 90 months	0.009	0.009	0.17	0.05 – 0.64
L4	0.03	excluded	–	–
Adalimumab injection delay or miss				
Disease duration > 93 months	0.007	0.006	0.32	0.14 – 0.72
Adalimumab maintenance regimen 40mg	0.02	0.02	6.54	1.35 – 31.65

NOTE. CI: confidence interval.

^aFischer's exact test

^bBinary logistic regression analysis

FIGURE LEGENDS

Figure 1. Patient-endorsed reasons for non-adherence to adalimumab treatment obtained by pooling all delays, all misses, and all delays or misses.

For Peer Review

REFERENCES

1. Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, Jr., Colombel JF, et al. The natural history of adult Crohn's disease in population-based cohorts. *Am J Gastroenterol* 2009;105:289-97.
2. Van Assche G, Vermeire S, Rutgeerts P. The potential for disease modification in Crohn's disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*;7:79-85.
3. Adherence to Long-Term Therapies. Evidence for Action. Geneva: World Health Organization; 2003.
4. Kane SV, Cohen RD, Aikens JE, et al. Prevalence of nonadherence with maintenance mesalamine in quiescent ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2929-33.
5. Loftus EV, Jr. A practical perspective on ulcerative colitis: patients' needs from aminosalicylate therapies. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:1107-13.
6. Moody GA, Jayanthi V, Probert CS, et al. Long-term therapy with sulphasalazine protects against colorectal cancer in ulcerative colitis: a retrospective study of colorectal cancer risk and compliance with treatment in Leicestershire. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8:1179-83.
7. Shale MJ, Riley SA. Studies of compliance with delayed-release mesalazine therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:191-8.
8. van Hees PA, van Tongeren JH. Compliance to therapy in patients on a maintenance dose of sulfasalazine. *J Clin Gastroenterol* 1982;4:333-6.
9. Bloomfield RS, Onken JE. Mercaptopurine metabolite results in clinical gastroenterology practice. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:69-73.
10. Bokemeyer B, Teml A, Roggel C, et al. Adherence to thiopurine treatment in out-patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:217-25.
11. Mantzaris GJ, Roussos A, Kalantzis C, et al. How adherent to treatment with azathioprine

are patients with Crohn's disease in long-term remission? *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:446-50.

12. Wright S, Sanders DS, Lobo AJ, et al. Clinical significance of azathioprine active metabolite concentrations in inflammatory bowel disease. *Gut* 2004;53:1123-8.

13. Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, de Suray N, et al. Efficacy and safety of tumor necrosis factor antagonists in Crohn's disease: meta-analysis of placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:644-53.

14. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007;132:52-65.

15. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002;359:1541-9.

16. Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC, et al. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2007;357:239-50.

17. Peyrin-Biroulet L DP, Stalgis C, Sandborn WJ, Colombel, JF. Achieving long-term maintenance of remission in Crohn's disease: are all anti-TNF created equal? *Gut* 2006;55:A131.

18. Allen PB, Lindsay H, Tham TC. How do patients with inflammatory bowel disease want their biological therapy administered? *BMC Gastroenterol*;10:1.

19. Kane S, Shaya F. Medication non-adherence is associated with increased medical health care costs. *Dig Dis Sci* 2008;53:1020-4.

20. Kane SV, Chao J, Mulani PM. Adherence to infliximab maintenance therapy and health care utilization and costs by Crohn's disease patients. *Adv Ther* 2009;26:936-46.

21. Kane S, Huo D, Aikens J, et al. Medication nonadherence and the outcomes of patients with quiescent ulcerative colitis. *Am J Med* 2003;114:39-43.

22. Kane S, Dixon L. Adherence rates with infliximab therapy in Crohn's disease. *Aliment*

Pharmacol Ther 2006;24:1099-103.

23. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, et al. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006;55:749-53.

24. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics* 1988;44:837-45.

25. Plosker GL, Lyseng-Williamson KA. Adalimumab: in Crohn's disease. *BioDrugs* 2007;21:125-32; discussion 133-4.

26. Karmiris K, Paintaud G, Noman M, et al. Influence of trough serum levels and immunogenicity on long-term outcome of adalimumab therapy in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2009;137:1628-40.

27. Borah BJ, Huang X, Zarotsky V, et al. Trends in RA patients' adherence to subcutaneous anti-TNF therapies and costs. *Curr Med Res Opin* 2009;8:8.

28. Bernal I, Domenech E, Garcia-Planella E, et al. Medication-taking behavior in a cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2006;51:2165-9.

29. Moshkovska T, Stone M, Baker R, et al. Qualitative investigation of patient adherence to 5-aminosalicylic acid therapy in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:763-8.

30. D'Inca R, Bertomoro P, Mazzocco K, et al. Risk factors for non-adherence to medication in inflammatory bowel disease patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:166-72.

31. Sewitch MJ, Abrahamowicz M, Barkun A, et al. Patient nonadherence to medication in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1535-44.

32. Nguyen GC, LaVeist TA, Harris ML, et al. Patient trust-in-physician and race are predictors of adherence to medical management in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel*

Dis 2009;15:1233-9.

33. Horne R, Parham R, Driscoll R, et al. Patients' attitudes to medicines and adherence to maintenance treatment in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:837-44.

34. Cervený P, Bortlík M, Kubena A, et al. Nonadherence in inflammatory bowel disease: results of factor analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:1244-9.

35. Ediger JP, Walker JR, Graff L, et al. Predictors of medication adherence in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1417-26.

For Peer Review

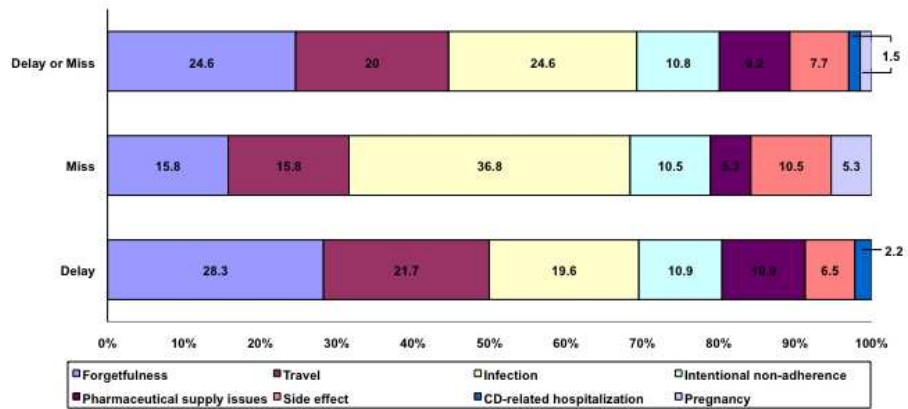


Figure 1

254x190mm (72 x 72 DPI)

VU

NANCY, le 10 mai 2010
Le Président de Thèse

NANCY, le 4 juin 2010
Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur L. PEYRIN-BIROULET

Professeur H. COUDANE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE n° 3334

NANCY, le 8 juin 2010

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1
Par délégation

Madame C. CAPDEVILLE-ATKISON

RESUME DE LA THESE

Objectifs : La mauvaise observance du traitement est associée à une élévation des coûts de santé et une baisse de l'efficacité du traitement, dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). Nous avons évalué, ici, l'observance du traitement par adalimumab, dans la maladie de Crohn (MC).

Méthodes : Il s'agit d'une étude multicentrique, observationnelle, conduite dans quatre hôpitaux universitaires, entre le 4 avril 2008 et le 1er janvier 2010. A chaque consultation, il était systématiquement demandé aux patients s'ils avaient décalé ou sauté une injection d'adalimumab, durant les trois mois précédents et les raisons de leur non observance.

Résultats : Parmi 108 patients analysés, 33 (30,6 %) avaient décalé au moins une injection et 16 (14,8 %) avaient sauté au moins une injection, durant les trois derniers mois. Les principales raisons, pour l'ensemble des comportements de non observance, étaient l'oubli (24,6 %), l'infection (24,6 %) et le déplacement (20 %). Les autres raisons comprenaient la non observance intentionnelle (10,8 %), les problèmes de disponibilité en pharmacie (9,2 %), les effets secondaires (7,7 %), la grossesse (1,5 %) et l'hospitalisation liée à la MC (1,5 %). Une atteinte périnéale était un facteur prédictif de décaler une injection ($p=0,04$; $OR=2,42$; $IC\ 95\ % : 1,03-5,7$) alors que la survenue d'une poussée dans les douze derniers mois était associée à moins de décalages ($p=0,03$; $OR=0,39$; $IC\ 95\ % : 0,17-0,92$). Une durée de la maladie de plus de 90 mois était un facteur prédictif négatif du saut d'injection ($P=0.009$, $OR\ 0,17$, $IC\ 95\ %\ CI: 0,05-0,64$).

Conclusion : Le taux global de non observance était de 45.4 %. Dans la plupart des cas, la non observance pourrait être évitée. La présence d'une maladie périnéale était associée à une mauvaise observance la survenue d'une poussée dans l'année précédente et une durée de la maladie de plus de 90 mois étaient toutes deux associées à une bonne observance.

TITRE EN ANGLAIS

Adherence to adalimumab therapy in Crohn's disease: a French multicenter experience.

MOTS CLEFS

Maladie de Crohn, observance, anti-TNF, adalimumab

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2010

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'U.F.R. :

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex