

Observance en vraie vie dans le Lupus Systémique

Evaluation prospective de la prise et de l'observance aux antipaludéens de synthèse des patients atteints de lupus systémique (étude ESSTIM)

Pr Eric HACHULLA

Centre de Référence des Maladies Auto-immunes Systémiques rares

Du Nord et Nord-Ouest de France

Service de Médecine Interne,

Hôpital Claude Huriez, Université de Lille



Centre de Référence
des Maladies Auto-Immunes
Systémiques Rares
du Nord et Nord-Ouest

filière de santé
maladies rares



fai2r

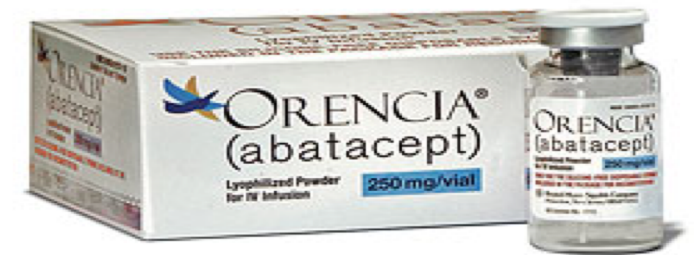
Traitement standard



Patient non répondeur



Quelles alternatives?



Non répondeur ou non observant?



Hydroxychloroquine < 200 mg/L = patient non observant

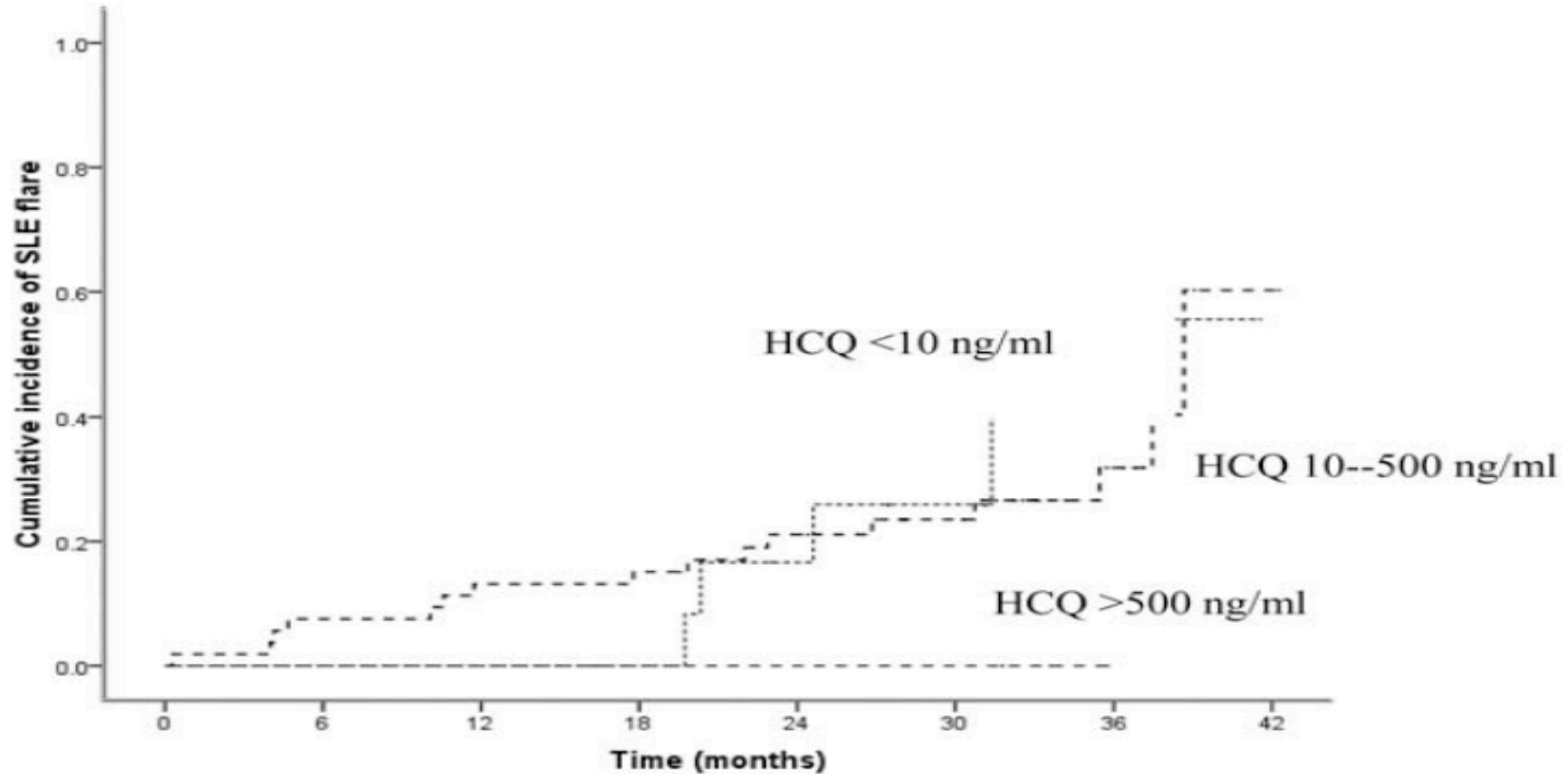
CONCISE REPORT

Very low blood hydroxychloroquine concentration as an objective marker of poor adherence to treatment of systemic lupus erythematosus

Nathalie Costedoat-Chalumeau, Zahir Amoura, Jean-Sébastien Hulot, Guy Aymard, Gaëlle Leroux, Donata Marra, Philippe Lechat, Jean-Charles Piette

.....
Ann Rheum Dis 2007;**66**:821–824. doi: 10.1136/ard.2006.067835

Doser l'hydroxychloroquine



- la non-compliance ou les concentrations infrathérapeutiques d'HCQ sont fréquemment observées au cours du lupus et ceci est en partie lié à la trop faible dose prescrite au patient

Etude ESSTIM

Objectif principal: évaluer dans le Nord Pas-de-Calais la proportion de sujets atteints de SLE peu observant au Plaquenil, définie par un taux sérique d'hydroxychloroquine <200 ng / mL

Objectifs secondaires:

- Evaluation de l'observance avec d'autres outils: MASRI, MORISKY-8
- Décrire le profil des sujets non observants
- Estimer l'évolution de l'observance entre deux visites à 6-12 mois d'intervalle
- Stratégies de coping



- Service de Médecine Interne du Professeur HATRON, Hôpital Huriez, CHRU de Lille
- Service de Médecine Interne et Néphrologie du Docteur Philippe VANHILLE, CHG de Valenciennes
- Service de Médecine Interne du Docteur Pierre SAVINEL, CHG de Lens
- Service de Médecine Interne du Docteur Eric AUXENFANTS, CHG de Roubaix
- Service de Médecine Interne du Docteur Marc BROUILLARD, CHG d'Arras:15 patients
- Service de Néphrologie du Docteur Pierre BATAILLE, CHG de Boulogne
- Service de Néphrologie du Docteur Raymond AZARD, CHG de Dunkerque
- Service de Médecine Interne du Docteur Anne-Laure BUCHDAHL, CHG de Douai
- Service de Médecine Interne du Docteur Jean-Michel GILLOT, CHG de Seclin

Questionnaires d'adhérence aux traitements

MASRI Questionnaire d'adhésion au Plaquénil pour le patient

Les réponses à ce questionnaire ne seront pas partagées avec votre médecin traitant. Nous comprenons que beaucoup de personnes sous Plaquénil trouvent qu'il est très difficile de le prendre régulièrement et oublient souvent des prises. Ainsi, nous ne serons pas surpris si vous avez oublié de nombreuses prises. Nous avons besoin de connaître combien de prises vous avez oublié. **Merci de choisir la bonne réponse pour chaque question.**

Question 1: Combien de comprimés de Plaquénil avez-vous oublié hier ?

Réponse: 0 1 2 3 ne sais pas

Question 2: Combien de comprimés de Plaquénil avez-vous oublié avant-hier ?

Réponse: 0 1 2 3 ne sais pas

Question 3: Combien de comprimés de Plaquénil avez-vous oublié le jour d'avant (il y a 3 jours) ?

Réponse: 0 1 2 3 ne sais pas

Question 4: Combien de comprimés de Plaquénil avez-vous oublié dans les deux semaines avant ?

Réponse: 0 1 2 plus tous ne sais pas

Si votre réponse est 2 ou plus, merci de dire à peu près combien :

Question 5: A quand remonte la dernière fois que vous avez oublié un comprimé de Plaquénil ?

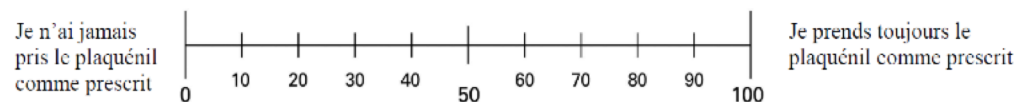
Réponses:

- aujourd'hui
- hier
- plus tôt cette semaine
- la semaine dernière
- il y a moins d'un mois
- il y a plus d'un mois
- jamais
- ne sais pas.

Echelle visuelle analogique: mettre une croix sur la ligne ci dessous au point montrant votre estimation de votre prise de plaquénil **au cours du dernier mois.**

Nous serions surpris si cela était de 100% chez la plupart des gens.

0% signifie que vous n'avez jamais pris le plaquénil comme prescrit; 50% signifie que vous avez pris la moitié de votre plaquénil; 100% signifie que vous avez pris toutes les doses de plaquénil.



©Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8-Item)

Vous avez indiqué que vous prenez des médicaments pour votre lupus. Les patients ont identifié plusieurs problèmes de prise médicamenteuse et nous aimerions savoir quelle est votre expérience. Il n'y a pas de bonne ou mauvaise réponse. Merci de répondre à chaque question en vous basant sur votre expérience personnelle avec le plaquénil. (Merci d'entourer la bonne réponse)

1. Vous arrive-t-il quelquefois d'oublier de prendre votre Plaquénil ?
 - a. Oui
 - b. Non
2. Il arrive que des personnes ne prennent pas leurs médicaments pour des raisons autres que l'oubli. Pensez aux deux dernières semaines: vous est-il arrivé au moins un jour de ne pas prendre votre Plaquénil ?
 - a. Oui
 - b. Non
3. Vous est-il déjà arrivé de diminuer ou d'arrêter de prendre votre Plaquénil sans le dire à votre médecin, parce que vous vous sentiez plus mal lorsque vous le preniez ?
 - a. Oui
 - b. Non
4. Lorsque vous voyagez ou quittez votre domicile, vous arrive-t-il d'oublier d'emporter avec vous votre Plaquénil ?
 - a. Oui
 - b. Non
5. Avez-vous pris votre Plaquénil hier ?
 - a. Oui
 - b. Non
6. Lorsque vous sentez que votre problème de santé est maîtrisé, vous arrive-t-il de stopper votre Plaquénil ?
 - a. Oui
 - b. Non
7. Prendre son traitement tous les jours constitue une vraie gêne pour certains patients. Vous arrive-t-il de ne pas supporter de prendre votre Plaquénil ?
 - a. Oui
 - b. Non
8. Combien de fois avez-vous eu des difficultés à vous rappeler de prendre votre Plaquénil ?
 - a. Jamais/rarement
 - b. De temps à autre
 - c. Parfois
 - d. Fréquemment
 - e. Tout le temps

Etude ESSTIM



Données démographiques – N=158

		Analysed subjects N=158
Age (years)	N	158
	m±SD	42.22 ± 12.61
	[min;max];median	[18.69 ; 75.60] ; 40.30
	Q1;Q3	33.57; 50.30
Gender		
- Male	N (%)	22 (13.92%)
- Female	N (%)	136 (86.08%)
Genital status for women		
- Not pregnant, not menopausal*	N (%)	111 (81.62%)
- Pregnant*	N (%)	2 (1.47%)
- Menopausal*	N (%)	23 (16.91%)
Education		
- Middle school	N (%)	20 (13.79%)
- High school	N (%)	65 (44.83%)
- University	N (%)	60 (41.38%)
- ND	N	13
BMI (kg/m²)	N	155
	m±SD	25.61 ± 6.43

* Percentages calculated in women

Co-morbidités – N=158

		Analysed subjects N=158
Hypertension	N (%)	24 (15.19%)
Diabetes	N (%)	4 (2.53%)
Hypercholesterolemia		
- No	N (%)	142 (89.87%)
- Yes, untreated	N (%)	4 (2.53%)
- Yes, treated	N (%)	12 (7.59%)
Smoking status		
- Current smoker	N (%)	40 (25.32%)
- Former smoker	N (%)	19 (12.03%)
- Never smoked	N (%)	99 (62.66%)
Fibromyalgia	N (%)	6 (3.80%)
Sjögren syndrome	N (%)	21 (13.29%)
Antiphospholipid syndrome	N (%)	26 (16.46%)

Traitement par Plaquenil - N=158

		Analysed Subjects N=158
Duration of treatment (years)	N	158
	m±SD	9.55 ± 6.85
Delay from diagnosis to start of Plaquenil® (years)	N	158
	m±SD	1.96 ± 5.15
Monthly dose (mg/month)	N	158
	m±SD	8318.99 ± 2740.87

Autres traitements pour le Lupus – N=158

		Analysed subjects N=158
Corticosteroids	N (%)	86 (54.43%)
- Prednisone*	N (%)	85 (98.84%)
- Prednisolone*	N (%)	1 (1.16%)
Seniority of corticosteroids (years)	N	81
	m±SD	8.84 ± 6.39
	[min;max];median	[0.00 ; 27.00] ; 7.00
Dose of corticosteroids (mg/kg/d)	N	83
	m±SD	0.11 ± 0.07
	[min;max];median	[0.01 ; 0.52] ; 0.09
Immunosuppressive drugs	N (%)	42 (26.58%)
- Azathioprine**	N (%)	11 (26.19%)
- Methotrexate**	N (%)	13 (30.95%)
- MFF**	N (%)	17 (40.48%)
Biologics	N (%)	3 (1.90%)
- Belimumab***	N (%)	1 (33.33%)
- Rituximab***	N (%)	2 (66.67%)

Perception de la maladie – N=158

		Analysed subjects N=158
Convinced to be sick		
- Yes	N (%)	75 (48.39%)
- Yes, most of time	N (%)	45 (29.03%)
- No, most of time	N (%)	21 (13.55%)
- No	N (%)	14 (9.03%)
- ND	N	2
Treatment is doing worse than doing well		
- Yes	N (%)	16 (10.46%)
- Yes, most of time	N (%)	7 (4.58%)
- No, most of time	N (%)	26 (16.99%)
- No	N (%)	104 (67.97%)
- ND	N	4

Taux d'OHchloroquinémie

		Visit 1	Visit 2	p
Hydroxychloroquinemia (µg/mL)	N	145	145	0.0086*
	m±SD	1046.68 ± 674.51	851.47 ± 577.29	
Hydroxychloroquinemia (µg/mL)				
- < 200	N (%)	5 (3.45%)	14 (9.66%)	
- 200-500	N (%)	22 (15.17%)	26 (17.93%)	
- 500-1000	N (%)	55 (37.93%)	61 (42.07%)	
- 1000-1500	N (%)	35 (24.14%)	26 (17.93%)	
- ≥1500	N (%)	28 (19,31%)	18 (12,41%)	
Plaquenil® daily dose (mg/day)	N	150	150	0.5495*
	m±SD	278.40 ± 91.08	284.56 ± 87.20	

- t-test

Patients non observants selon l'hydroxychloroquinémie

			Analysed subjects N=158
Visit 1	N (%)		5 (3.21%)
	ND		2
	CI 95%		[1.05 - 7.32]
Visit 2	N (%)		14 (9.59%)
	ND		11
	CI 95%		[5.34 - 15.57]
Poor compliers V1 <u>and</u> V2	N (%)		1 (0.69%)
Poor compliers V1 <u>or</u> V2	N (%)		17 (11.72%)
Good compliers V1 <u>and</u> V2	N (%)		127 (87.59%)
ND	N		13

Caractéristiques des patients en fonction de la compliance (V1 ou V2)

Pas de différence entre les patients non observant et observant selon le taux d'Ohxychloroquinémie sur:

- l'âge , le sexe, le niveau d'éducation, le score SLEDAI, la durée de traitement par Plaquenil, la dose de Plaquenil

Caractéristiques des patients en fonction de la compliance (V1 ou V2)

		Poor compliers V1 and/or V2 N=18	Good compliers V1 and V2 N=127	p
SLEDAI score	N	18	124	
	m±SD	3.22 ± 3.56	2.65 ± 3.84	0.45*
PGA				
- 0	N (%)	7 (38.89%)	66 (52.38%)	0.02**
- 1	N (%)	7 (38.89%)	54 (42.86%)	
- 2	N (%)	4 (22.22%)	6 (4.76%)	
- ND	N (%)		1	

MASRI/MORISKY/EVA/TxOHChloro à V1

Tx Plaquenil	EVA médecin	MASRI	MORISKY
< 200 mg/L N=5	< 80: N=2 ≥ 80: N=3	< 80: N=4 ≥ 80: N=1	< 6: N=5 ≥ 6: N=0
≥ 200 mg/L N=150	< 80: N=17 ≥ 80: N=131	< 80: N=8 ≥ 80: N=142	< 6: N=45 ≥ 6: N=104
Sensibilité	40,0%	80,0%	100,0%
Spécificité	88,5%	94,7%	69,8%
VPP	11,5%	33,3%	10,0%
VPN	97,8%	99,3%	100,0%

Le médecin estime mal la compliance de ses patients; le Morisky repère tous les non compliants mais au prix d'un grand nombre de faux positifs; le MASRI a les meilleures performances

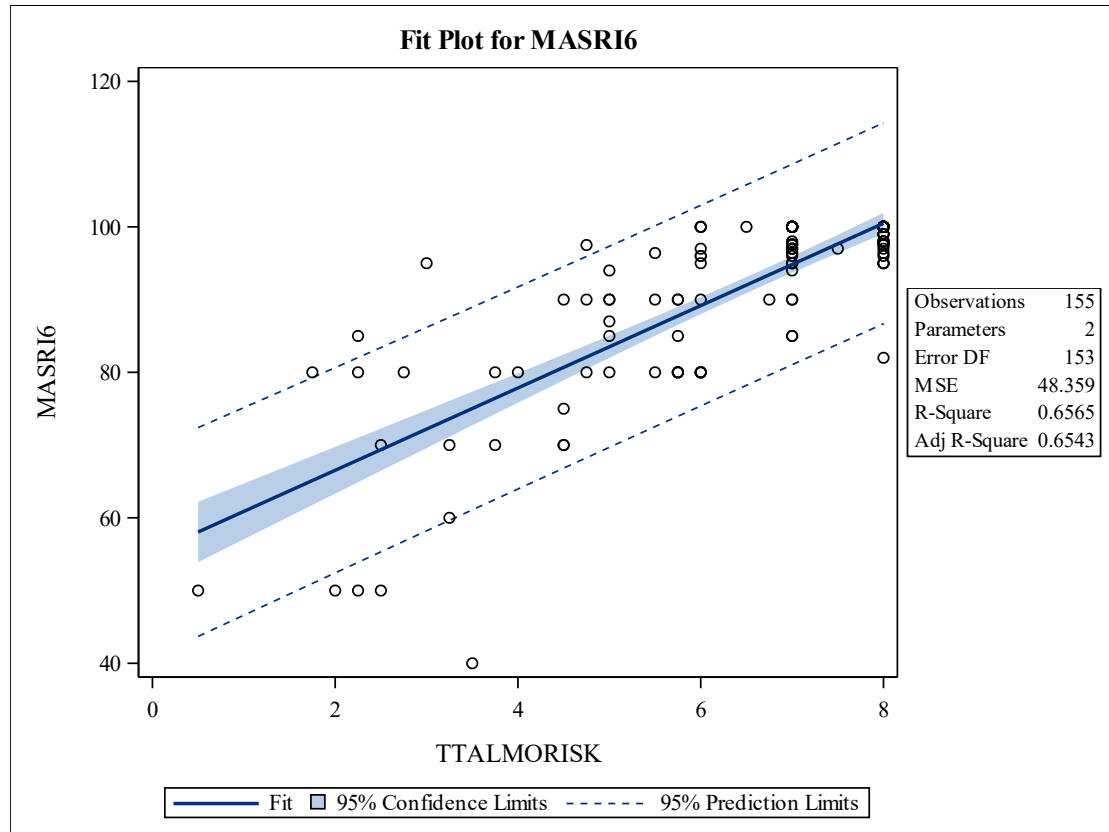
MASRI/MORISKY/EVA/TxOHChloro à V1 ou V2

Tx Plaquenil	MASRI<80	MORISKY≤6
< 200 mg/L N=18	< 80: N=8 ≥ 80: N=10	< 6: N=13 ≥ 6: N=5
≥ 200 mg/L N=127	< 80: N=12 ≥ 80: N=115	< 6: N=46 ≥ 6: N=81
Sensibilité	46,4%	72,2%
Spécificité	90,6%	63,8%
VPP	40,00%	22,0%
VPN	92,0%	94,2%

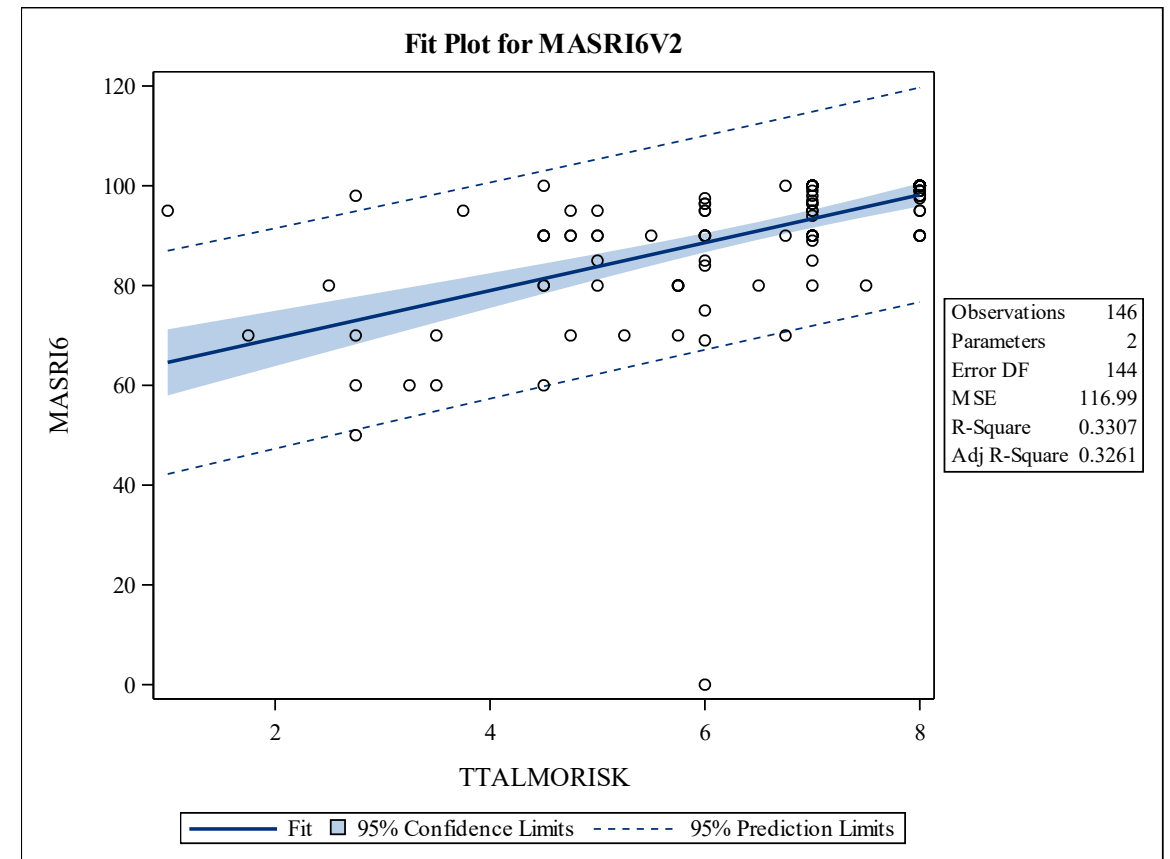
L'analyse a utilisé les valeurs les plus basses à V1 ou à V2 pour le Morisky et le MASRI

Corrélation MORISKY et MASRI

V1



V2



Bonne corrélation entre MORISKY et MASRI ($r=0,81$ à V1; $r=0,57$ à V2)

La compliance vis-à-vis du Plaquenil est-elle différente de celle des autres traitements?

MORISKY à V1 ou à V2

		Morisky Plaquenil (total) ≤ 6	Morisky Plaquenil (total) > 6
Morisky autre traitement (total) ≤ 6	N (%)	58	32
Morisky autre traitement (total) > 6	N (%)	2	46
Total	N (%)	60	78

Les patients non compliants pour le Plaquenil (au sens de l'échelle de Morisky) sont également non-compliants pour les autres traitements

Les patients compliants pour le Plaquenil peuvent être non-compliants pour les autres traitements

L'analyse a porté sur les valeurs les plus basses à V1 ou à V2

**L'évaluation de l'observance à partir de
l'hydroxychloroquinémie: le gold standard?**

Taux de Plaquenil >200 ≠ patient bien observant

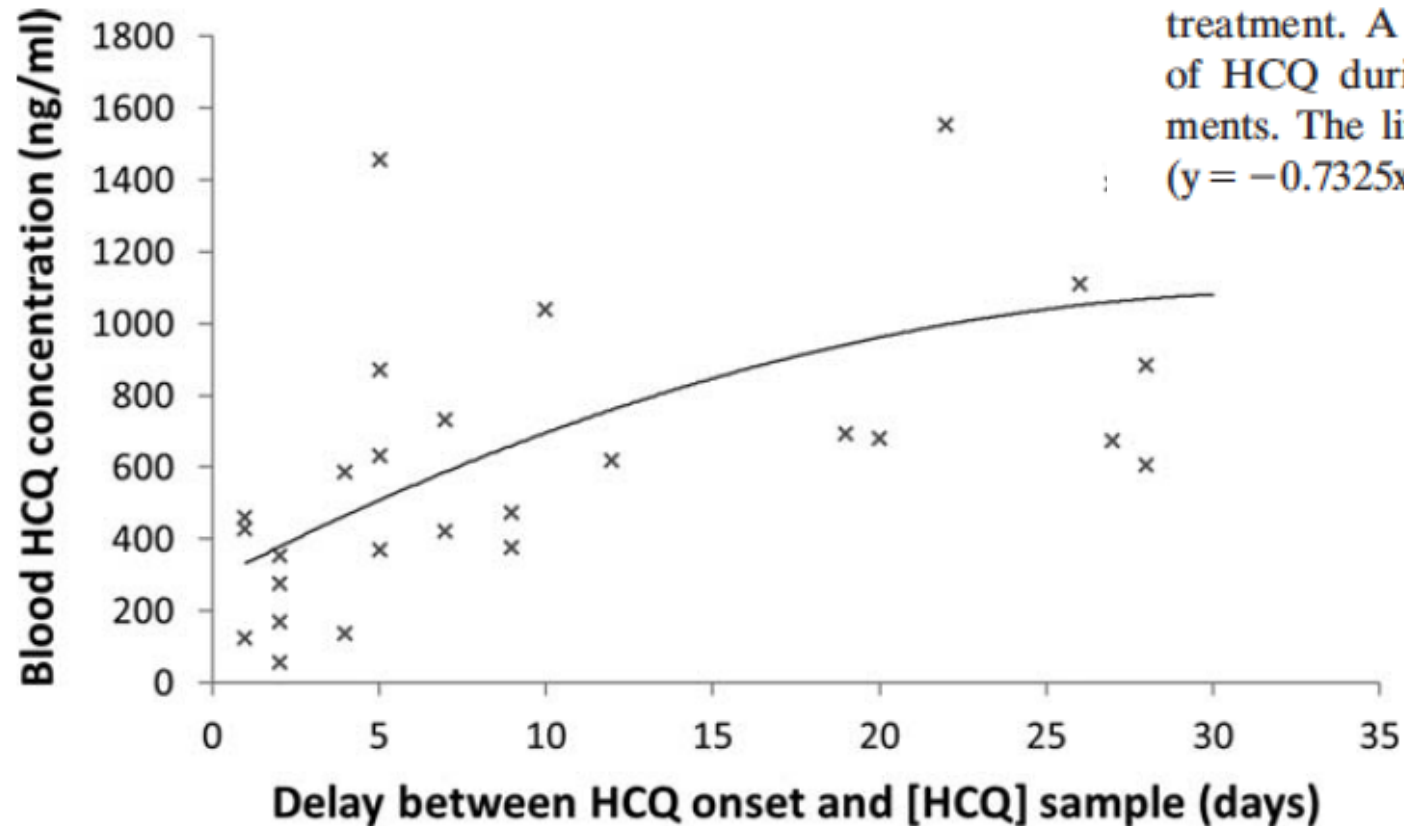


Figure 2. Blood hydroxychloroquine (HCQ) concentrations in patients with systemic lupus erythematosus during the first month of treatment. A total of 22 patients began treatment with 400 mg/day of HCQ during the previous month. Six patients had 2 measurements. The line represents the second-degree fractional polynomials ($y = -0.7325x^2 + 48.544x + 283.82$).



3 89 48 >

Message
Aujourd'hui 17:06

CHU de LILLE Bonjour
vous avez rdv le
14/12/2018 à 08h30
Consultation au 4ème
étage Est à l'Hopital
Huriez.



Message



Conclusion sur les outils de mesure de l'observance

- Le jugement du médecin est constamment pris en défaut
- Le dosage de l'hydroxychloroquinémie mesure la compliance récente
 - Biais possible par l'effet visite
- Les échelles Morisky et MASRI évaluent la compliance
 - Au cours du dernier mois (MASRI)
 - Sur une période indéterminée (Morisky)

Education Thérapeutique du Patient

Diagnostic Educatif

Programme personnalisé: cibler les attentes du patient

NJF :
Prénom :
NOM :
DDN :

Date :

PROGRAMME ETP LUPUS

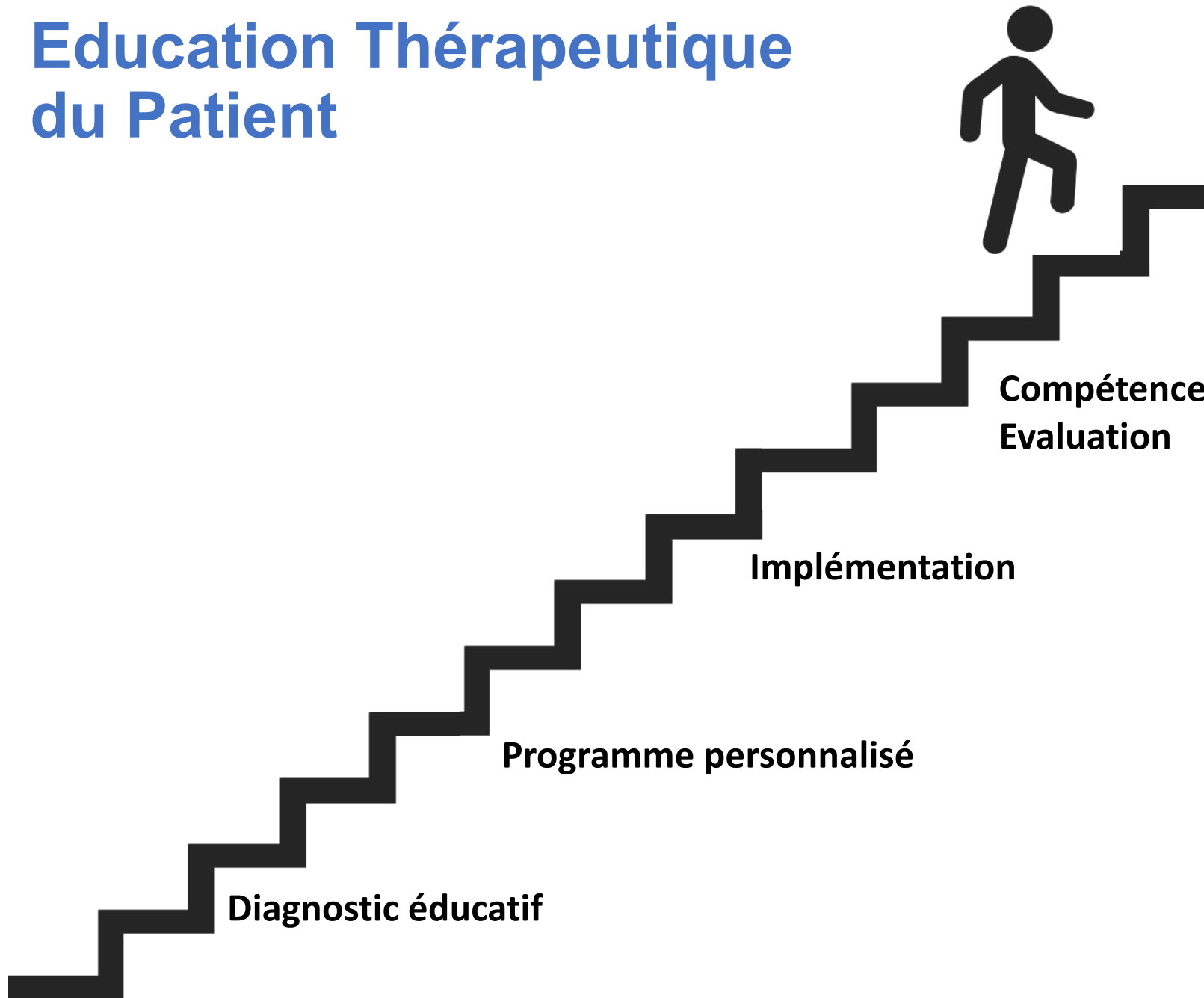
TOUTE PARTICIPATION AUX ATELIERS D'ÉDUCATION THÉRAPEUTIQUE DOIT ÊTRE IMPÉRATIVEMENT PRÉCÉDÉE D'UN ENTRETIEN PRÉALABLE avec l'équipe d'éducation thérapeutique :

- Géraldine CONDETTE-WOJTASIK ;
- Meryem-Maud FARHAT ;
- le Docteur Hélène MAILLARD ou le Docteur Sandrine MORELL-DUBOIS (praticiens hospitaliers).

Pour cela : merci d'appeler au Centre de Référence des Maladies Auto-immunes et Systémiques Rares « Sclérodermie Systémique », au 03 20 44 50 48.

Vendredi 6 octobre 2017 De 10 h à 12 h	Le lupus, que sais-je vraiment ?	
Vendredi 10 novembre 2017 De 10 h à 12 h	Prendre un traitement tous les jours, pourquoi ?	
Vendredi 8 décembre 2017 De 9 h 30 à 12 h 30	En expert je reconnais les signes d'une aggravation potentielle Lupus et atteinte rénale	
Vendredi 19 janvier 2018 De 10 h à 12 h	Je lis et je comprends le courrier de mon médecin spécialiste	
Vendredi 16 mars 2018 De 10 h à 12 h 30	Lupus et grossesse Lupus et contraception	
Vendredi 6 avril 2018 De 10 h à 12 h	Vivre avec le lupus Partage d'expériences	
Vendredi 18 mai 2018 De 10 h à 12 h	Lupus et atteinte de la peau : Faire de mon miroir mon allié	
Vendredi 1 juin 2018 De 10 h à 12 h	Les « inloupables » du lupus	
Vendredi 22 juin 2018 De 10 h à 12 h	Vive moi !	
Vendredi 29 juin 2018 De 10 h à 12 h	Mieux gérer ma fatigue	
Samedi 3 février 2018 De 9h30 à 12h30	Le lupus que sais-je vraiment ?	
	Les « inloupables » du lupus	

Education Thérapeutique du Patient



**Meilleure connaissance de la
maladie, amélioration de
qualité de vie; patient
partenaire**

**Compétence et connaissance
Evaluation**

Implémentation

Programme personnalisé

Diagnostic éducatif

Remerciements

- ❖ **ESSTIM study group: Noémie Le Gouellec, Thomas Quemeneur, Valenciennes; Marie-Hélène Balquet, Lens; Raymond Azard, Amal Boldron, Dunkerque ; Pierre Bataille, Boulogne; Anne-Laure Buchdahl, Douai ; David Launay, Sandrine Morell-Dubois, Hélène Maillard, Marc Lambert, Pierre-Yves Hatron, Vincent Sobanski, Aurélia Lanteri, Lille**

- ❖ **Funding: Conseil Général de la Région Haut de France**