



Prévalence de la mauvaise observance thérapeutique chez les diabétiques de type 2 en Afrique du Nord. Revue systématique et méta-analyse.

Prevalence of poor medication adherence in type 2 diabetics in North Africa. Systematic review and meta-analysis.

انتشار ضعف المواظبة الدوائية لدى مرضى السكري من النوع 2 في شمال إفريقيا.
مراجعة منهجية وتحليل بعدي.

Mohamed Yacine Achouri^{1,2}, Feriel Tounsi³, Malika Messaoud³, Amel Senoussaoui³, Ahmed Ben Abdelaziz⁴

1. Département de Pharmacie, Faculté de Médecine, Université Djilali Liabès de Sidi Bel-Abbès (Algérie)

2. Unité de recherche en sciences sociales et santé (GRAS)

3. Département de Pharmacie, Faculté de Médecine, Université Ahmad Ben Bella d'Oran 1

4. Directeur du Laboratoire de Recherche LR19SP01 «Mesure et Appui à la Performance des Etablissements de Santé». Hôpital Sahloul. Université de Sousse (Tunisie)

RÉSUMÉ

Introduction: L'observance thérapeutique représente le pilier de la réussite de la prise charge médicamenteuse des maladies chroniques. L'objectif de cette étude a été d'élaborer une revue systématique et une méta-analyse sur la prévalence et les facteurs associés à la non-observance chez les patients atteints du diabète de type 2, dans les pays de l'Afrique du Nord.

Méthodes: Une recherche documentaire a été réalisée sur Medline via Pubmed avec une recherche complémentaire sur Google Scholar. La méta-analyse a été menée avec la fonction Metaprop du logiciel R. Le test Q de Cochrane et la statistique I^2 d'Higgins ont été utilisés pour estimer l'hétérogénéité.

Résultats: Au total, 16 études portant sur la mesure de la prévalence de l'observance thérapeutique dans les pays de l'Afrique du Nord, ont été sélectionnées dans cette revue systématique. La prévalence combinée de la non-observance était de 38%; IC95%: [30%–47%] avec un modèle à effet aléatoire. La méta-analyse a révélé une hétérogénéité significative entre les études ($I^2=96%$, $p<0,01$). Les facteurs associés à la non-observance chez les diabétiques de type 2 ont été le niveau d'instruction, la couverture sociale, l'éducation thérapeutique, le coût des médicaments, le niveau socio-économique, l'ancienneté du diabète, le régime diabétique déséquilibré, la polymédication, le sexe féminin, le soutien familial et l'âge.

Conclusion: La prévalence combinée de mauvaise observance des diabétiques de type 2, en Afrique du Nord, était élevée et multifactorielle, ce qui nécessite une prise en charge globale et intégrée par les patients, les médecins et les pharmaciens.

Mots clés: Observance thérapeutique - Diabète de type 2 – Prévalence - Afrique du Nord – Revue systématique.

SUMMARY

Introduction: Medication adherence is the cornerstone of the successful drug management of a chronic disease. The objective of this study was to develop a systematic review and meta-analysis of the prevalence and the factors associated with non-adherence in patients with type 2 diabetes in North African countries.

Methods: A literature search was conducted on Medline via Pubmed with a complementary search on Google Scholar. The meta-analysis was conducted using the Metaprop function of R software. The Cochrane Q test and Higgins I^2 statistic were used to estimate the heterogeneity.

Results: In total, 16 studies measuring the prevalence of medication adherence in North African countries were selected in this systematic review. The combined prevalence of non-adherence was 38% (95% CI 30%-47%) with a random-effects model. The meta-analysis revealed a significant heterogeneity between studies ($I^2 = 96%$, $p < 0.01$). Factors associated with non-adherence in type 2 diabetics were education level, social security coverage, therapeutic education, cost of medication, socioeconomic level, the duration of diabetes, unbalanced diabetic diet, polypharmacy, female gender, family support and age.

Conclusion: The combined prevalence of non-adherence among type 2 diabetics in North Africa was high and multifactorial, requiring global and integrated management by patients, physicians and pharmacists.

Key Words: Medication Adherence - Diabetes Mellitus, Type 2 – Prevalence - Africa, Northern – Systematic review.

Correspondance

Mohamed Yacine Achouri

Département de Pharmacie, Faculté de Médecine, Université Djilali Liabès de Sidi Bel-Abbès (Algérie)

Email : yac.achouri@gmail.com

الملخص

الخلفية: تعدّ المواظبة الدوائية حجر الزاوية في الإدارة الناجحة للأمراض المزمنة. كان الهدف من هذه الدراسة هو القيام بمراجعة منهجية وتحليل بعدي للانتشار والعوامل المرتبطة بعدم المواظبة الدوائية عند مرضى السكري من النوع 2 في بلدان شمال أفريقيا.

الطريقة: أجري البحث في مدلين عبر Pubmed مع بحث تكميلي على Google scholar. تم إجراء التحليل البعدي باستخدام وظيفة Metaprop في برنامج R، باستخدام اختبار Q كوكران وإحصاء هيجينس I^2 لتقدير عدم التجانس. **النتائج:** تم إدراج 16 دراسة تعنى بقياس انتشار المواظبة الدوائية في بلدان شمال أفريقيا لهذه المراجعة المنهجية. كان الانتشار المشترك لعدم الالتزام 38% (95% CI [30%-47%]) تم حسابه بنموذج التأثير العشوائي. أظهر التحليل البعدي عدم تجانس كبير بين الدراسات ($I^2 = 96%$, $p < 0.01$). كانت العوامل المرتبطة بعدم الالتزام عند مرضى السكري من النوع 2 هي مستوى التعليم، تغطية الضمان الاجتماعي، التربية العلاجية، تكلفة الدواء، المستوى الاجتماعي والاقتصادي، مدة مرض السكري، النظام الغذائي السكري غير المتوازن، تعدد الأدوية، الجنس الأنثوي، دعم الأسرة والعمر.

الخلاصة: الانتشار المشترك لعدم المواظبة الدوائية عند مرضى السكري من النوع 2 في شمال إفريقيا مرتفع ومتعدد العوامل، مما يستدعي إدارة شاملة ومتكاملة لهذه الظاهرة من قبل المرضى والأطباء والصيادلة.

الكلمات المفتاحية

المواظبة الدوائية - مرض السكري، نمط 2 - الانتشار - شمال إفريقيا - مراجعة منهجية.

INTRODUCTION

La thématique de l'observance thérapeutique se posait depuis plus de 2500 ans avec Hippocrate; ce n'est qu'au 19^{ème} siècle que les soignants ont commencé à s'interroger sur l'échec thérapeutique (1). Le diabète sucré est parmi les maladies chroniques où l'observance thérapeutique est une composante essentielle de la démarche de prise en charge (2). Une estimation de la Fédération Internationale du Diabète (FID) a souligné que 463 millions de personnes, à travers le monde, étaient atteintes de maladie diabétique (3). Autrefois rare en Afrique du Nord, le diabète de type 2 connaît de nos jours une progression rapide (3). En 2017, l'Afrique du Nord et le Moyen-Orient comptaient 39 millions de patients diabétiques, atteignant une prévalence de 11% selon les estimations de la FDI, et les projections pour 2045 atteindront 82 millions, ce qui représente une augmentation de 110% (3). En Afrique du Nord, le diabète de type 2 a été le sujet de plusieurs études nationales, selon les orientations méthodologiques de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (4-8). Le diabète de type 2 est une maladie silencieuse mettant en danger le pronostic vital du patient (9). L'efficacité du traitement du diabète de type 2, basé sur les antidiabétiques oraux et l'insulinothérapie, est conditionnée par une bonne observance thérapeutique (10) dont les déterminants

sont multiples, souvent structurés en cinq dimensions: la maladie, le traitement médicamenteux, les facteurs démographiques et socio-économiques, le patient et/ou son entourage et le système de santé (11).

Une évaluation de l'observance au traitement des maladies cardiovasculaires dans 34 études ayant inclus 1230382 participants, a montré une prévalence globale de non observance de 40% (11). Une méta-analyse de 21 études observationnelles ayant inclus 46847 participants a montré qu'une bonne adhésion réduit de moitié la mortalité (12). Une étude, menée en Ethiopie a révélé que l'âge et la résidence en milieu rural étaient les principaux déterminants de l'adhésion du traitement antidiabétique (13). Une méta-analyse a démontré que l'observance thérapeutique est souvent faible chez les patients diabétiques sous antidiabétiques oraux (14). Une mauvaise observance peut avoir également un impact considérable sur le plan pharmaco-économique, avec une association à une augmentation du coût financier (15), particulièrement des hospitalisations (16). Selon une étude américaine, un sujet âgé sur dix serait hospitalisé pour non-observance médicamenteuse (11). Dans les pays de l'Afrique du Nord, malgré la prévalence importante du diabète de type 2, les données sur l'observance thérapeutique demeurent rares et disparates (3-8). L'objectif de cette étude était

d'élaborer une revue systématique et une méta-analyse sur la prévalence de l'observance thérapeutique et les facteurs associés à la non-observance chez les patients atteints du diabète type 2, dans les pays de l'Afrique du Nord.

MÉTHODES

Ce travail a été conduit et rédigé conformément aux lignes directrices PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) (17-19). Les critères d'inclusion des travaux et les méthodes d'analyse statistique ont été précisés à l'avance et documentés dans un protocole de recherche.

CRITÈRES D'ÉLIGIBILITÉ

Dans cette étude synthétique, les études observationnelles avec des données sur la prévalence et les facteurs associés à la mauvaise observance thérapeutique chez les patients diabétiques de type 2 en Algérie, Tunisie, Maroc, Libye, et Egypte, ont été incluses. Toute la littérature scientifique publiée ou non publiée, en Anglais ou en Français, jusqu'au 28 juin 2021, a été prise en compte. Les études ayant concerné le diabète de type 1, le diabète gestationnel, les diabétiques traités seulement par insuline, les diabétiques originaires d'Afrique du nord résidents en dehors de cette région, les patients utilisant des antidiabétiques pour une pathologie autre que le diabète de type 2 et les études ayant inclus un nombre de patients inférieur à 30 ont été exclues de cette synthèse.»

STRATÉGIE DE RECHERCHE

Une recherche documentaire a été réalisée sur Medline via Pubmed en utilisant l'équation de recherche décrite dans l'encadré 1: Une recherche complémentaire sur Google Scholar a été utilisée pour retrouver des documents additionnels.

Encadré 1 : Equation de recherche sur la base des données PubMed

- (((“MedicationAdherence”[Mesh]) OR “Patient Compliance”[Mesh]) AND “DiabetesMellitus, Type 2”[Mesh]) AND “Algeria”[Mesh]
- (((“MedicationAdherence”[Mesh]) OR “Patient Compliance”[Mesh]) AND “DiabetesMellitus, Type 2”[Mesh]) AND “Tunisia”[Mesh]
- (((“MedicationAdherence”[Mesh]) OR “Patient Compliance”[Mesh]) AND “DiabetesMellitus, Type 2”[Mesh]) AND “Morocco”[Mesh]
- (((“MedicationAdherence”[Mesh]) OR “Patient Compliance”[Mesh]) AND “DiabetesMellitus, Type 2”[Mesh]) AND “Libya”[Mesh]
- (((“MedicationAdherence”[Mesh]) OR “Patient Compliance”[Mesh]) AND “DiabetesMellitus, Type 2”[Mesh]) AND “Egypt”[Mesh]

SÉLECTION DES ÉTUDES

Les résumés d'articles publiés avec des informations pertinentes sur la prévalence et / ou les facteurs associés avec la mauvaise observance thérapeutique chez les patients diabétiques de type 2 dans les pays d'Afrique du Nord ont été identifiés. L'évaluation de l'éligibilité a été réalisée par trois évaluateurs, de manière indépendante et sans insu. Les désaccords entre les évaluateurs ont été résolus par consensus. Les résumés des publications ont été examinés et leurs textes intégraux ont été récupérés via PubMed ou les sites des revues. Les auteurs correspondants ont été contactés par e-mail, lorsque les textes intégraux de l'article n'étaient pas accessibles à partir des sources susmentionnées.

EXTRACTION DES DONNÉES

Les données extraites concernaient l'auteur, l'année de l'étude, le pays, la région de l'étude, la taille de l'échantillon, les caractéristiques de la population étudiée (âge, sexe), le moyen de mesure de l'observance thérapeutique, la prévalence de la mauvaise observance, et les facteurs associés. Des calculs à partir des données disponibles ont été parfois réalisés afin d'estimer la prévalence de

la mauvaise observance, lorsque sa valeur n'était pas directement disponible ou lorsque les résultats étaient exprimés par strates. Ces données ont été renseignées par les trois évaluateurs sur leurs fiches de lecture.

SYNTHÈSE DES RÉSULTATS

La méta-analyse a été menée avec la fonction «Metaprop» du package «Meta» version 4.14-0 du logiciel R 4.0.2. pour Windows. Une transformation de proportions par un modèle de régression logistique d'interception aléatoire (Logit) a été mise en œuvre pour le calcul de la prévalence globale. L'estimation de DerSimonian-Laird (1986) a été utilisée dans le modèle à effets aléatoires. Le test Q de Cochrane a été utilisé pour évaluer l'hétérogénéité; le seuil de 0,1 (10%) a été adopté pour déclarer une hétérogénéité statistiquement significative. La statistique I^2 d'Higgins *et al.* a été également utilisée pour estimer l'hétérogénéité; une valeur I^2 supérieure à 50% signifiait une hétérogénéité importante. Le modèle à effets aléatoires a été considéré comme étant le plus approprié lorsque la *p value* du test d'hétérogénéité était inférieure à 0,1, dans le cas contraire, le modèle à effets fixes est utilisé. Les résultats sont présentés à l'aide d'un *Forest plot* avec des intervalles de confiance à 95% (IC 95%), calculés par la méthode de *Clopper-Pearson* (binomiale). La possibilité d'une hétérogénéité a été également évaluée par un *Funnel plot* des erreurs standards des études incluses.

RÉSULTATS

SÉLECTION DES ÉTUDES

La recherche dans la base de données Medline a fourni 101 citations. Un nombre de 32 documents additionnels ont été également repérés dans d'autres sources (Google Scholar, sites de revues scientifiques). Après élimination des doublons, 130 études ont été maintenues, dont 109 citations ont été éliminées après lecture du titre ou du résumé, car ils ne répondaient pas aux thèmes clés de la revue, concernaient des patients diabétiques de type 2 ou bien portants, sur des patients originaires des pays de l'Afrique du Nord, mais résidants à l'étranger. Quatre autres études ont été rejetées, car les patients prenaient exclusivement de l'insuline. Au total, 16 études portant sur la mesure de la prévalence de l'observance thérapeutique dans les pays de l'Afrique du Nord, ont été sélectionnées dans notre revue systématique. La **Figure 1** représente le diagramme de flux des études incluses dans la revue

systématique et la méta-analyse, après vérification des critères d'inclusion et d'exclusion. Les caractéristiques des études incluses sont résumées au niveau du **Tableau 1**.

RÉSULTATS DES ÉTUDES

Les résultats des études sont résumés dans le **Tableau 2**. L'échantillon groupé était de 3635 patients diabétiques de type 2. Le nombre des patients variait de 40 dans l'étude de Ben Hamida *et al.* dans la région de Sfax en Tunisie (22) à 509 dans l'étude de Ashur *et al.* en Lybie (35). La majorité des travaux inclus (11/16) étaient caractérisés par une prédominance féminine. La moyenne d'âge variait entre 44,9±4,1 en Egypte et 60,05 ± 12,35 ans dans la ville de Sidi Bel-Abbès en Algérie (24,28).

La prévalence de la non observance variait d'une étude à une autre, allant de 16% (26) à 87% (25). Pour l'ensemble des études, le consentement du patient pour l'évaluation de l'observance n'a pas été suffisamment expliqué. Les prévalences de la mauvaise observance thérapeutique dans les différentes études et leurs intervalles de confiance, ainsi que la prévalence combinée sont représentées avec un *Forest plot*. (**Figure 2**).

La prévalence combinée de la non-observance était de 38% (IC95%=[30%–47%]) avec un modèle à effet aléatoire. La méta-analyse a révélé une hétérogénéité significative entre les études ($I^2=96%$, $p<0,01$). Le *Funnel plot* de cette méta-analyse est représenté dans la **Figure 3**, où plusieurs études sont en dehors du *Funnel Plot*, confirmant l'hétérogénéité des études.

Tableau 1. Caractéristiques des études sur la mauvaise observance thérapeutique chez les diabétiques de type 2 dans les pays de l'Afrique du Nord.

Etude	Année de publication	Revue	Pays	Effectif inclus	Moyen de mesure de l'observance
Badr <i>et al.</i> (20)	2018	Annales d'Endocrinologie	Tunisie	332	MMAS-8
Ben Fatma <i>et al.</i> (21)	2018	Annales d'Endocrinologie	Tunisie	100	Questionnaire
Ben Hamida <i>et al.</i> (22)	2016	Diabetes and Metabolism	Tunisie	40	Questionnaire
Chelbi <i>et al.</i> (23)	2018	Annales d'Endocrinologie	Tunisie	43	Questionnaire de Girerd
Achouri <i>et al.</i> (24)	2019	Annale pharmaceutique Française	Algérie	403	MMAS-8
Zehouani <i>et al.</i> (25)	2016	Mémoire. Université de Tlemcen	Algérie	280	MMAS-8
Shams <i>et al.</i> (26)	2010	Saudia Pharmaceutical Journal	Egypte	226	MTA SCALE
Mostafa <i>et al.</i> (27)	2016	Advances in Bioresearch	Egypte	96	MMAS-8
Nashat Hegazy (28)	2017	The Egyptian Family Medecin Journal	Egypte	150	MMAS-8
Heissam <i>et al.</i> (29)	2015	Pan African Medical Journal	Egypte	372	MTA SCALE
Tawfik <i>et al.</i> (30)	2013	Life Science Journal	Egypte	200	HBA1c
Abainou <i>et al.</i> (31)	2018	Journal Marocain d'Endocrinologie et Diabétologie	Maroc	180	Questionnaire
Doubi <i>et al.</i> (32)	2014	Pan Africain Médical Journal	Maroc	81	Fiche d'exploitation
Farouqui <i>et al.</i> (33)	2010	Médecine des Maladies Métaboliques	Maroc	509	HBA1c
Lamiaa <i>et al.</i> (34)	2012	Société Francophone de Diabète	Maroc	100	Questionnaire
Ashur <i>et al.</i> (35)	2015	Libyan Journal of Medecine	Lybie	523	MMAS-8

MMAS-8 : Morisky Medication Adherence Scale-8,
 MTA SCALE: Measure of treatment adherence scale,
 HbA1C : Hémoglobine glyquée.

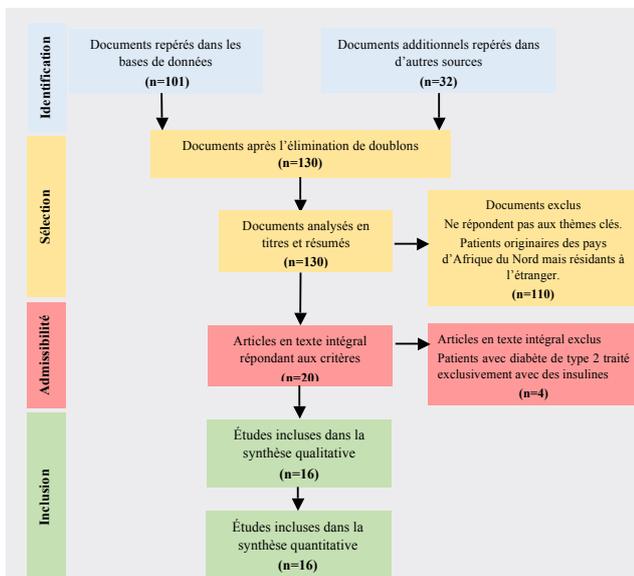


Figure 1 : Diagramme de flux des études incluses dans la revue systématique et la méta-analyse, après vérification des critères d'inclusion et d'exclusion, relative à la prévalence de la mauvaise observance des diabétiques de type 2, dans les pays de l'Afrique du Nord.

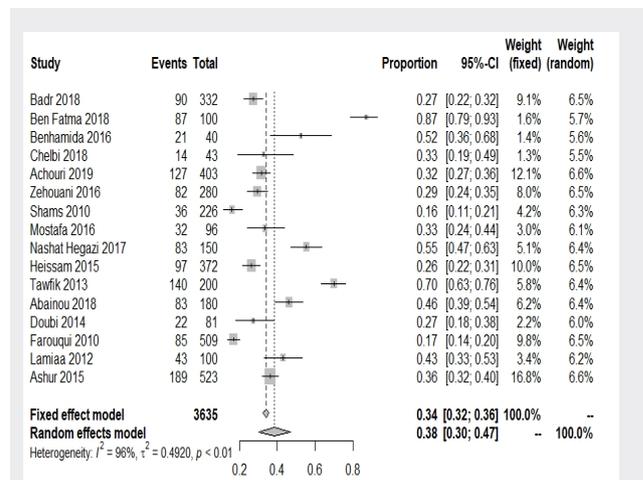


Figure 2 : Forest plot des études incluses dans la méta-analyse sur la prévalence de la non-observance thérapeutique chez les patients diabétiques type 2 dans les pays de l'Afrique du Nord.

Tableau 2. Etudes publiées sur la prévalence et les facteurs associés à la non-observance chez les patients diabétiques type 2 dans les pays de l'Afrique du Nord.

Etude	N	Pays	Lieu	Prévalence de non-observance (%)	Age (ans)	Sexe F/M	Facteurs associés avec la non-observance
Badr et al. (20)	332	Tunisie	Sousse	27,0	58,75±10,6	NP	· L'absence de suivi du régime diabétique.
Ben Fatma et al. (21)	100	Tunisie	Monastir	87,0	59,7	59/41	· Nombre élevé de médicaments prescrits. · Pathologies associées.
Ben Hamida et al. (22)	40	Tunisie	Sfax	52,5	55 ,32	21/19	· Le niveau de scolarité. · L'âge. · Le niveau socio-économique. · Education thérapeutique.
Chelbi et al. (23)	43	Tunisie	Tunis	32,0	63±8	23/20	· Education thérapeutique.
Achouri et al. (24)	403	Algérie	Sidi-Bel-Abbès	31.3	60.05±12.35	225/178	· Patient veuf ou célibataire · Faible niveau d'instruction · Non affiliation à la sécurité sociale · Ancienneté du diabète · Mauvaise surveillance glycémique · Patient mal informé sur le diabète · Type de thérapie
Zehouani et al. (25)	280	Algérie	Tlemcen	29.4	58.17±14.04	188/92	· Niveau d'éducation bas · Sexe féminin · Niveau socio-économique bas · Patient non assuré · Mauvais équilibre glycémique
Shams et al.(26)	226	Egypte	Mansoura	15.93		97/129	· Patient célibataire ou divorcé · Absence de soutien familial · Niveau socio-économique bas · Patient mal informé sur le diabète · Croyance et motivation vers les antidiabétiques oraux. · Nombre de médicaments élevé · Complexité du régime médicamenteux · Présence d'effets secondaire · Cout élevé du traitement · Auto- surveillance glycémique irrégulière

NP: Non Précisé

Tableau 2. Suite

Etude	N	Pays	Lieu	Prévalence de non-observance (%)	Age (ans)	Sexe F/M	Facteurs associés avec la non-observance
Mostafa <i>et al.</i> (27)	96	Egypte	Al-Ismailia	33.3	52±6.718	67/29	<ul style="list-style-type: none"> · Sexe masculin · Chômage · Absence des médecins · Stress de visite · Manque de communication entre le médecin et le patient · Changement fréquent du régime · Absence de bénéfice immédiat du traitement · L'oubli de prendre les médicaments · Accès difficile au traitement · Longue durée du traitement · Cout élevé des médicaments · Absence du support familial
Nashat Hegazy (28)	150	Egypte	Egypte	55.3	44.9±4.1	104/146	<ul style="list-style-type: none"> · Sexe féminin · Patient non assuré · Ancienneté de la maladie · Chômage · Temps limité avec le médecin · Difficulté d'accès au centre · Difficulté des examens nécessaires. · Cout élevé des médicaments.
Heissam <i>et al.</i> (29)	372	Egypte	Fanara	26	51.64±10.76	166/206	<ul style="list-style-type: none"> · Nombre de médicaments élevé · Faible niveau d'éducation · Cout élevé du traitement · Irrégularité de la surveillance glycémique · Absence du soutien familial · Présence d'effets indésirables · Oubli de prendre les médicaments · Arrêt de consultation · Patient qui déteste les comprimés · Arrêt du traitement s'il va mal ou mieux

rd.

NP: Non Précisé

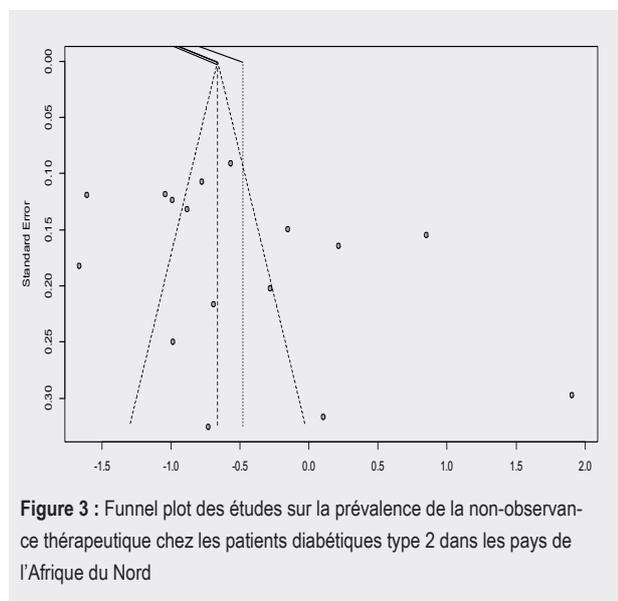


Tableau 2. Suite 2

Etude	N	Pays	Lieu	Prévalence de non-observance (%)	Age (ans)	Sexe F/M	Facteurs associés avec la non-observance
Tawfik et al. (30)	200	Egypte	Benha	70	50.41±7.46	131/69	· Patient ne suit pas le régime alimentaire
Abainou et al. (31)	180	Maroc	Marrakech	46	57 ans	NP	· Personnes âgées. · Patient célibataire. · Analphabétisme. · Faible niveau socioéconomique. · Absence de l'éducation thérapeutique. · Non compréhension de la maladie. · Association avec d'autre maladie. · Le non acceptation de la maladie. · Non confiance entre médecin-malade.
Doubi et al. (32)	81	Maroc	Fès	27	50.04+/- 16.44		· Faible niveau d'instruction. · Manque de couverture sociale. · Niveau socioéconomique bas · Lieu d'habitation urbain.
Farouqui et al. (33)	509	Maroc	Fès	16.7	55.05+/- 10.2	40.1/49.9	· Manque de contrôle glycémique. · Analphabétisme. · Résidence dans les zones urbaine. · Manque de couverture sociale.
Lamiaa et al. (34)	100	Maroc	Casablanca	43	54+/-9.98	86/14	· Complexifié de la posologie. · Sexe féminin. · Non compréhension des prescriptions. · Non conviction à l'efficacité du traitement. · Cout et manque de couverture sociale. · L'automédication par phytothérapie.
Ashur et al. (35)	523	Lybie	Tripoli	36.1	54.43+/- 10.03	215/308	· Le sexe féminin. · Les personnes mariées. · Chômage. · Faible mode d'emploi. · Co-morbidités. · Polymédication. · Manque d'information professionnelle. · Facteurs psychosociaux. · Problèmes familiaux. · Régime alimentaire. · La pollution et l'immunité

NP: Non Précisé

DISCUSSION

Dans le but de mesurer la prévalence de la mauvaise observance thérapeutique et de décrire ses déterminants chez les diabétiques de type 2, une méta-analyse a été menée dans les pays de l'Afrique du Nord. Malgré ses limites méthodologiques, ce travail a permis de documenter la prévalence combinée de la mauvaise observance qui était de 38% (IC95%=[30%-47%]), avec un modèle à effet aléatoire. La méta-analyse a révélé une hétérogénéité significative entre les études ($I^2=96\%$, $p<0,01$). La majorité des études de cette revue systématique étaient en dehors du Funnel Plot confirmant l'hétérogénéité de la méta-analyse (20-35).

Selon cette méta-analyse, la mauvaise observance thérapeutique est un problème fréquent et multifactoriel chez les diabétiques de type 2 des pays de l'Afrique du Nord. Plusieurs études observationnelles et des méta-analyses ont donné tantôt des résultats proches de notre étude, tantôt des résultats éloignés. En Malaisie, deux études réalisées l'une par Janno *et al* en 2018 portant sur un échantillon de 497 patients diabétiques de type 2 et l'autre, en 2013, menée par Ahmad *et al* sur un échantillon de 557 personnes diabétiques de type 2, ont révélé une mauvaise observance respectivement de 44.7% et 53% (36-37). Au Canada, en 2013 Guénette *et al* ont estimé un taux de non-observance de 22% sur un échantillon de 151173 diabétiques de type 2 (38). Une étude réalisée à Québec en 2014 par Simard *et al*, portant sur un échantillon de 160231 patients diabétiques de type 2, a révélé que 33% des patients interrogés étaient non observants (39). Une méta-analyse en Ethiopie, menée par Yazewa *et al* en 2019 de 22 études, a montré que 30.5% des diabétiques de type 2 étaient non observants (13). Dans la région du Moyen Orient et d'Afrique du Nord, une revue systématique réalisée en 2017 par Jaam *et al* sur 30 études a estimé un taux de non observance de 38.3% (40). Deux enquêtes réalisées aux Etats-Unis, l'une en 2013 par Curkendall *et al* sur un groupe de 117 patients et l'autre menée par Tunceli *et al* en 2015 sur un échantillon de 133449 personnes, ont révélé que respectivement, 51.7% et 41% des diabétiques de type 2 interrogés étaient non observants (41-42). A Fukuoka en Sud du Japon, Koyanagi *et al* ont estimé un taux de non observance de 58% chez 1208 diabétiques de type 2 en 2016 (43) few studies have been performed in Japan to determine factors related to medication non-adherence.

nObjective: The aim of this study was to identify prescription factors related to medication non-adherence by investigating patient characteristics, all prescriptions, and prescriptions for oral antidiabetic drugs (OADs). Une méta-analyse de huit études, publiée par Khunti *et al* en 2017, ayant concerné des études menées aux Etats-Unis et en Corée du Sud, a montré que 37.8% des diabétiques de type 2 étaient non observants (44). En 2015, Iglay *et al* ont réalisé une méta-analyse de 13 études sur trois pays dont les Etats-Unis, la Suède et les Pays-Bas; cette étude a mis en évidence une mauvaise observance de 32.1% chez les diabétiques de type 2 (14). A New York, Boston et Virginie, Hertz *et al* ont estimé un taux de non observance de 46.2% sur un échantillon de 6090 patients diabétiques type 2 (45). En 2015, une étude dirigée par Kirkman *et al* fait ressortir 31% de non observance dans un échantillon de 218384 diabétiques de type 2 (46). Cramer *et al* ont réalisé une méta-analyse de 139 études d'un ensemble de pays dont les Etats-Unis, le Royaume-Uni et la Suisse, les résultats de cette recherche ont révélé une mauvaise observance de 30% chez les diabétiques de type 2 (47). En France, une étude réalisée en 2012, menée par Tiv *et al* portant sur un échantillon de 3637 patients diabétiques de type 2, a montré que 12% étaient non observants (48). En 2018, Berdoulat *et al* ont estimé que 41% de 73000 diabétiques de type 2 en France avaient une mauvaise observance (49). Deux autres enquêtes en France, l'une menée par Michiels *et al* en 2019 sur un échantillon de 377 personnes, ont révélé que 12.7% des diabétiques de type 2 interrogés étaient non observants (50), l'autre étude réalisée en 2020 par Etori-Ajasse *et al* a mis en évidence une mauvaise observance de 22% (51). Sur la base des informations obtenues de ces enquêtes menées dans différents pays du monde, il apparaît clairement que la mauvaise observance est un phénomène très répandu chez les diabétiques de type 2 dans les pays indépendamment de leurs revenus. Elle constitue une véritable barrière contre l'atteinte des objectifs thérapeutiques chez ces patients et par conséquent elle est à l'origine d'une augmentation de la mortalité, des co-morbidités et des dépenses supplémentaires de santé. Le taux de la non observance du traitement a varié considérablement d'une étude à une autre. Il se situait dans un intervalle allant de 12% à 58%. Cette variabilité serait liée aussi à la différence des méthodes de mesure de l'observance, de la taille des échantillons et de la durée de suivi. Parmi les 16 études et enquêtes de notre méta

analyse, seulement quatre études d'entre elles montraient un taux de non-observance inférieur à 30%, tandis que trois études révélaient un taux supérieur à 50%.

Les résultats de notre étude ont montré que l'observance thérapeutique chez les diabétiques de type 2 a été associée à plusieurs facteurs, liés à la maladie elle-même et en relation avec le patient et à son entourage. D'après notre étude, ces facteurs se résumaient au niveau d'instruction, la couverture sociale, l'éducation thérapeutique, le coût des médicaments, le niveau socio-économique, l'ancienneté du diabète, l'absence de suivi d'un régime alimentaire, la polymédication, le sexe féminin, le soutien familial et l'âge. Le tableau 3 détaille les résultats de prévalence et des facteurs associés à la non-observance thérapeutique. Le niveau d'instruction du patient a un effet sur le degré d'observance. Plusieurs études (22, 24-26, 28-29,31-33,35) ont démontré qu'un faible niveau d'éducation avait une mauvaise influence sur l'observance thérapeutique, les patients analphabètes trouvaient des difficultés à comprendre les instructions des médecins concernant la maladie et ne pouvaient pas lire la notice ou distinguer leurs médicaments alors que les personnes plus instruites avaient tendance à apprécier et à comprendre les conséquences de la non adhésion. Ces résultats sont similaires à ceux de Jaam *et al* dans leur revue systématique (40). D'après nos résultats, plusieurs études ont trouvé une relation entre la non-adhésion et la couverture sociale (25,32-34). Ces résultats ont été en harmonie avec l'étude de Koyanagi *et al* en 2016 (43). Les patients socialement non assurés ont tendance à être des mauvais observants par rapport à ceux qui sont assurés. Les études réalisées dans les pays de l'Afrique du Nord ont mis en évidence un lien entre la non observance et l'éducation thérapeutique (22-23, 25, 31). Ces résultats étaient en accord avec les études d'Ahmad *et al* (37), Etori *et al* (51) et Tiv *et al* (48). La production et la diffusion des protocoles thérapeutiques constituent une mesure de normalisation très bénéfique au patient notamment les personnes mal informées qui ont tendance à avoir une mauvaise observance thérapeutique. Notre étude a mis en exergue un lien significatif entre l'ancienneté du diabète de type 2 et la mauvaise observance thérapeutique (24, 27, 28). Les mêmes résultats ont été établis dans la méta-analyse menée par Janno *et al* (36) et l'étude de Berdoulat *et al* (49). De nombreuses publications ont démontré qu'un régime diabétique déséquilibré était corrélé avec la non-observance (20, 30, 35). Ce cas est révélé par d'autres

auteurs comme Curkendall (41) et Hertz (45). Il ressort de notre étude que les patients qui avaient une surveillance glycémique régulière, et un bon suivi du régime diabétique avaient une bonne observance thérapeutique. Certaines études ne montraient pas de lien entre le régime diabétique et la non-observance comme l'étude de Simard *et al* (39). La polymédication est considérée comme une source majeure de mauvaise observance, il semblerait que pour maintenir un taux d'observance satisfaisant, le nombre de médicaments ne doit pas d'être élevé. Ces résultats rapportés par Ashur *et al* (35), Heissam *et al* (29), Shams *et al* (26), ont été réconfortés par les travaux de Kirkman *et al* (46), Guenette *et al* (38) et Curkendall *et al* (41). Des enquêtes ont fait ressortir une prédominance féminine chez les diabétiques de type 2 qui avaient une mauvaise observance thérapeutique (25, 28, 34, 35). Ces résultats étaient similaires à plusieurs études antérieures (36-46). Le soutien familial du côté d'aide physique et morale, améliore le degré d'observance thérapeutique (26-27, 29, 35). Ces résultats ont été en accord avec ceux de Tiv *et al* (48). Par contre, il y a bien d'autres études qui n'ont pas montré de lien entre le soutien familial et la non-observance (43, 51, 52).

Enfin le diabète de type 2, un des principaux défis sanitaires du 21^{ème} siècle, nécessite une bonne observance thérapeutique, conditionnant, comme dans le cadre des maladies chroniques, l'efficacité du traitement. La non-observance médicamenteuse du patient est cependant un processus complexe, variant en fonction d'une multitude de facteurs. A la lumière de nos résultats, il est indispensable d'établir un plan d'action pour renforcer les programmes multisectoriels et pluridisciplinaire, permettant de réduire la non-observance. L'optimisation de l'observance thérapeutique s'organise autour des trois principaux acteurs: les patients, les médecins traitants et les pharmaciens, un préalable de l'éducation thérapeutique.

Conflits d'intérêts

Aucun conflit d'intérêts

Tableau 3. Etudes publiées sur la prévalence et les facteurs associés à la non-observance chez les diabétiques type 2.

ETUDE	N	LIEU	NON- OBSERVANCE (%) ET MOYEN DE MESURE	FACTEURS ASSOCIÉS AVEC LA NON-OBSERVANCE
Curkendall <i>et al.</i> (2013) (41)	117	USA	51,7 (les données relatives aux ordonnances délivrées)	· Age. · Région des Etat Unis. · Co morbidité. · Niveau de santé global. · Nombre de médicaments. · Complexité du régime médicamenteux.
Janno <i>et al.</i> (2018) (36)	497	Malaisie	44,7 (MMAS)	· Age. · Sexe. · Durée du diabète.
Guenette <i>et al.</i> (2013) (38)	151173	Canada	22,0 (un modèle de régression logistique multivariée)	· Augmentation de l'âge. · Région rurale. · Statut socioéconomique bas. · Premier antidiabétique oral prescrit par un médecin généraliste. · Utilisation de cinq médicaments différents ou plus dans l'année précédente.
Tiv <i>et al.</i> (2012) (48)	3637	France	12,0 (Questionnaire auto-administré à six points)	· Age jeune. · Difficultés à gérer la prise des médicaments. · Qualité de la relation avec le médecin. · Origine géographique. · Manque de soutien familial.
Bardoulat <i>et al.</i> (2018) (49)	73000	France	41,0 (un indice de possession de médicament)	· Age. · Sexe. · Ancienneté du diabète. · Type de prescripteur. · Schéma thérapeutique. · Changements de traitement.
Simard <i>et al.</i> (2014) (39)	160231	Québec	33,0 (MRP)	· Cout élevé des médicaments.
Tunceli <i>et al.</i> (2015) (42)	133449	Etats-Unis	41,0 (PDC)	· Patient jeune. · Dose biquotidienne. · Sexe féminin. · Cout élevé des médicaments.
Ahmad <i>et al.</i> (2013) (37)	557	Malaisie	53,0 (MCQ)	· Personne âgé. · Mauvaise connaissance sur le traitement.
Krass <i>et al.</i> (2014) (52)	27 études (méta-analyse)	USA, Europe, Asie, Afrique	NP (MMAS-8, MPR, MMAS-4)	· Cout élevé des médicaments. · Dépression.
Michiels <i>et al.</i> (2019) (50)	377	France	12,7 (MPR)	· Absence d'activité physique.
Jaam <i>et al.</i> (2017) (40)	30 études (revue systématique)	Moyen Orient et Nord d'Afrique « MENA »	38,3	· Oublie des médicaments. · Effets indésirables des médicaments.
Khunti <i>et al.</i> (2017) (44)	8 études (méta-analyse)	Etats-Unis Corée du Sud	37,8 (PDC, MPR)	
Igley <i>et al.</i> (2015) (14)	13 études (méta-analyse)	Etats-Unis, Suède, Pays-Bas	32,1 (MPR)	

Tableau 3. Suite 1

ETUDE	N	LIEU	NON- OBSERVANCE (%) ET MOYEN DE MESURE	FACTEURS ASSOCIÉS AVEC LA NON- OBSERVANCE
Yazewa et al. (2019) (13)	22 études (méta-analyse)	Ethiopie	30.5	· Patient jeune. · Lieu d'habitation rural.
Koyanagi et al. (2016) (43)	1207	Sud de japon (fukuoka)	58 (données relatives aux ordonnances délivrés)	· Absence de participation aux couts de médicaments. · Nombre réduit de l'absence de participation aux frais. · Nombre réduit de médicaments concomitants. · Non conditionnements des médicaments dans un emballage uni dose. · Fréquence de dosage très élevés et une administration préprandiale. · Adhésion au traitement par alpha-glucosidase. · Manque de suivis par les prestataires de santé.
Hertz et al. (2005) (45)	6090	New York Boston Virginia	46.2 (nombre des ordonnances délivrées)	· Jeune âge. · Sexe féminin. · Dépression des patients. · Insuline comme traitement initiale. · Absence de régimes alimentaires associés avec le traitement. · Résistance au traitement via le nombre de prescriptions des ordonnances. · Adhésion au traitement par alpha-glucosidase.
Ettori-Ajasse et al. (2020) (51)	150	France	22,0 (HbA1c)	· Environnement. · Comorbidité. · Patients autonomes. · Prescriptions des ordonnances par médecins généraliste. · Manque de confiance malade-médecin
Kirkman et al. (2015) (46)	218384	USA Pote rio lles vierges	31,0 (données sur des ordonnances délivrées)	· Population jeune. · Sexe féminin. · Non acceptation de la maladie. · Frais de prise en charge des patients. · Poly médication. · Prescripteurs des soins primaires non spécialistes.
Cramer et al. (2007) (47)	139 études (méta-analyse)	USA London Suisse	30,0 (MMAS)	

USA: Etats-Unis d'Amérique, MMAS-8 : Morisky Medication Adherence Scale-8, MRP : Medication-related problems, PDC: Proportion of Days Covered, MCQ: Medication Compliance Questionnaire, MMAS-4: Morisky Medication Adherence Scale-8, HbA1c : Hémoglobine glyquée.

RÉFÉRENCES

- Blackwell B. Drug therapy: patient compliance. N Engl J Med. 1973;289(5):249-52.
- Polonsky WH, Henry RR. Poor medication adherence in type 2 diabetes: recognizing the scope of the problem and its key contributors. Patient Prefer Adherence. 2016;10:1299-307.
- Fédération internationale du diabète. L'Atlas du diabète de la FID. Bruxelles; 2019.
- Institut National de Santé Publique. Programme INCO-MED. Étude TAHINA - La transition épidémiologique et son impact sur la santé dans les pays Nord africains. Alger; 2007.
- Ministre de la santé, de la population et de la réforme hospitalière. Enquête nationale sur la mesure du poids des facteurs de risque des maladies non transmissibles selon l'approche STEPwise de l'OMS. Principaux résultats. Alger; 2017
- Zaoui S, Biémont C, Meguenni K. Approche épidémiologique du diabète en milieux urbain et rural dans la région de Tlemcen (Ouest algérien). 2007;17(1):15-21.
- Ouhaibi-Djellouli, H., Mediène-Benchekor, S., Lardjam-Hetraf, S. A., Hamani-Medjaoui, I., Meroufel, D. N., Boulououar, H., Hermant, X., Saidi-Mehtar, N., Amouyel, P., Houti, L., Goumidi, L., & Meirhaeghe, A. (2014). The TCF7L2 rs7903146 polymorphism, dietary intakes and type 2 diabetes risk in an Algerian population. BMC genetics, 15, 134.

8. Ben Romdhane H, Ben Ali S, Aissi W, Traissac P, Aounallah-Skhiri H, Bougateg S, Maire B, Delpuech F, Achour N. Prevalence of diabetes in Northern African countries: the case of Tunisia. *BMC Public Health*. 2014;14:86.
9. Lamri L, Gripiotis E, Ferrario A. Diabetes in Algeria and challenges for health policy: a literature review of prevalence, cost, management and outcomes of diabetes and its complications. *Global Health*. 2014;10:11.
10. Ficher-Ghanassia, Ghanassia E, Bringer J. Le diabète, in: *Endocrinologie – Nutrition 6ème édition*. Paris; 2012.
11. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005;353(5):487-97.
12. Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR, Padwal RS, Tsuyuki RT, Varney J, et al. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ* 2006;333(7557):15
13. Yazew KG, Walle TA, Azagew AW. Prevalence of anti-diabetic medication adherence and determinant factors in Ethiopia: a systemic review and meta-analysis, 2019. *Int J Afr Nurs Sci*. 2019;11:100167.
14. Iglay K, Cartier SE, Rosen VM, Zarotsky V, Rajpathak SN, Radican L, Tunceli K. Meta-analysis of studies examining medication adherence, persistence, and discontinuation of oral antihyperglycemic agents in type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin*. 2015;31(7):1283-96.
15. Gheorghiu B, Nayani S. Surveiller l'observance des médicaments : les conséquences pour les patients et les dispensateurs de soins. *Healthc Manage Forum*. 2018;31(3):112-115.
16. Sokol MC, McGuigan KA, Verbrugge RR, Epstein RS. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. *Med Care* 2005;43(6): 521-30.
17. Gedda M. Traduction française des lignes directrices PRISMA pour l'écriture et la lecture des revues systématiques et des méta-analyses. *Kinesither Rev* 2015; 15(157): 39-44
18. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* 2009;6(7):e1000097.
19. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP et al. The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration *PLoS Med*, 6 (7) (2009), p. e1000100
20. Badr W, Ghammam R, Ammar A, Ben Fredj S, Maatoug J, Ghannem H. L'observance thérapeutique chez le diabétique de type 2. *Ann Endocrinol*. 2018;79(4):476.
21. Ben Fatma NEH, Ben Abdallah I, Khochtali I. Évaluation de l'observance thérapeutique chez le diabétique hypertendu. *Ann Endocrinol*. 2018;79(4):476.
22. Ben Hamida S, Kolsi B, Ben Abdallah R, Hemriti H, Mnif F, Abid M. PCA-013: Observance thérapeutique chez les patients diabétiques types 2. *Diabetes Metab*. 2016;42:A100.
23. Chelbi S, Abdesslam H, Bendag N, Sallaouti M, Naceur KB, Oueslati I, et al. Diabétiques type 2 : observance thérapeutique et Ramadan. *Ann Endocrinol*. 2018;79(4):484.
24. Achouri MY, Mammeri M, Sehanine Y, Selka MA, Ghomari WI, Lahmer A, et al. Facteurs associés à la non-observance thérapeutique chez les diabétiques de type 2 : première enquête algérienne. *Ann Pharm Fr*. 2019;77(6):506-15.
25. Zahouani A., Missat FZ. Evaluation de l'observance thérapeutique chez les diabétiques au niveau du service de médecine interne CHU Tlemcen [Thèse d'exercice pour l'Obtention du diplôme de docteur en Pharmacie]. Tlemcen : Université Abou Bakr Belkaid de Tlemcen ; 2016.
26. Shams ME, Barakat EA. Measuring the rate of therapeutic adherence among outpatients with T2DM in Egypt. *Saudi Pharm J*. 2010;18(4):225-32.
27. Mostafa HM, Ismail MAE-R, Mohamed RA. Assessment of adherence of type 2 diabetic patients to oral antihyperglycemic agents atel-Mahsama family Practice Center, Ismailia Governorate, Egypt. *Adv.Biores*. 2016;7:7.
28. Nashat Hegazy N. Quality of care and medication adherence among patients with type (2) diabetes mellitus. *Egypt Fam Med J*. 2017;1(2):1-13.
29. Heissam K, Abuamer Z, El-Dahshan N. Patterns and obstacles to oral antidiabetic medications adherence among type 2 diabetics in Ismailia, Egypt: a cross section study. *Pan Afr Med J*. 2015;20:177.
30. Tawfik El Adl, Ashraf Talaat, Osman Elsayed, Mohammed Shahda and Mostafa Neamatallah. Psychiatric morbidity and glycemic control in type 2 non obese diabetic egyptian Patients. *Life Sci J*. 2013;10(1): 1071-78.
31. Abainou L, Elhadri S, Chahbi Z, Kaddouri S, Qacif H, Zyani M, et al. Observance thérapeutique chez les patients suivis pour diabète type 2 : état des lieux et déterminants. *J. Mar Endocrinol Diabétol*. 2018;4:290-97.
32. Doubi S, El Ouahabi H, Dakkar O, Ajdi F. L'évaluation

- d'un programme d'éducation thérapeutique chez le patient diabétique dans un Centre Hospitalier Universitaire marocain: résultats préliminaires d'une enquête pilote [Evaluation of a therapeutic education program in diabetic patients in a Moroccan university hospital: preliminary results of a pilot survey]. *Pan Afr Med J.* 2014;18:258.
33. Farouqi A, Harti MA, Nejari C. Prise en charge du diabète au Maroc : résultats de l'International Diabetes Management Practices Study (IDMPS) - Vague 2. *Med Mal Metab.* 2010; 4 : 704-11
 34. Lamiaa H, Chadli A, Nsame D, El Aziz S, El Ghomari H, Farouqi A. P74 Rôle de l'observance thérapeutique sur l'équilibre glycémique chez le diabétique de type 2 marocain. *Diabetes Metab.* 2012;38:A49.
 35. Ashur ST, Shah SA, Bosseri S, Morisky DE, Shamsuddin K. Illness perceptions of libyans with T2DM and their influence on medication adherence: a study in a diabetes center in Tripoli. *Libyan J Med.* 201 5;10(1):29797.
 36. Jannoo Z, Mamode Khan N. Medication Adherence and Diabetes Self-Care Activities Among Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Value Health Reg Issues.* 2019;18:30-35.
 37. Ahmad NS, Ramli A, Islahudin F, Paraidathathu T. Medication adherence in patients with type 2 diabetes mellitus treated at primary health clinics in Malaysia. *Patient Prefer Adherence.* 2013 Jun 17;7:525-30.
 38. Guénette L, Moisan J, Breton MC, Sirois C, Grégoire JP. Difficulty adhering to antidiabetic treatment: factors associated with persistence and compliance. *Diabetes Metab.* 2013;39(3):250-7.
 39. Simard P, Presse N, Roy L, Dorais M, White-Guay B, Râkel A, Perreault S. Persistence and adherence to oral antidiabetics: a population-based cohort study. *Acta Diabetol.* 2015;52(3):547-56.
 40. Jaam M, Ibrahim MIM, Kheir N, Awaisu A. Factors associated with medication adherence among patients with diabetes in the Middle East and North Africa region: A systematic mixed studies review. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;129:1-15.
 41. Curkendall SM, Thomas N, Bell KF, Juneau PL, Weiss AJ. Predictors of medication adherence in patients with type 2 diabetes mellitus. *Curr Med Res Opin.* 2013;29(10):1275-86.
 42. Tunceli K, Zhao C, Davies MJ, Brodovicz KG, Alexander CM, Iglay K, Radican L. Factors associated with adherence to oral antihyperglycemic monotherapy in patients with type 2 diabetes. *Patient Prefer Adherence.* 2015 Jan 28;9:191-7.
 43. Koyanagi K, Kubota T, Kobayashi D, Kihara T, Yoshida T, Miisho T, Miura T, Sakamoto Y, Takaki J, Seo T, Shimazoe T. Prescription Factors Associated with Medication Non-adherence in Japan Assessed from Leftover Drugs in the SETSUYAKU-BAG Campaign: Focus on Oral Antidiabetic Drugs. *Front Pharmacol.* 2016 Jul 20;7:212. doi: 10.3389/fphar.2016.00212. PMID: 27489544; PMCID: PMC4951482.
 44. Khunti K, Seidu S, Kunutsor S, Davies M. Association Between Adherence to Pharmacotherapy and Outcomes in Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *Diabetes Care.* 2017;40(11):1588-1596.
 45. Hertz RP, Unger AN, Lustik MB. Adherence with pharmacotherapy for type 2 diabetes: a retrospective cohort study of adults with employer-sponsored health insurance. *Clin Ther.* 2005 Jul;27(7):1064-73.
 46. Kirkman MS, Rowan-Martin MT, Levin R, Fonseca VA, Schmittiel JA, Herman WH, Aubert RE. Determinants of adherence to diabetes medications: findings from a large pharmacy claims database. *Diabetes Care.* 2015;38(4):604-9.
 47. Cramer JA, Benedict Á, Muszbek N, Keskinaslan A, Khan ZM. The significance of compliance and persistence in the treatment of diabetes, hypertension and dyslipidaemia: a review: Compliance in cardiovascular disease. *Int J Clin Pract.* 2007;62(1):76 87.
 48. Tiv M, Viel J-F, Mauny F, Eschwège E, Weill A, Fournier C, et al. Medication adherence in type 2 diabetes: the ENTRED study 2007, a French Population-Based Study. *PLoS One.* 2012;7(3):e32412.
 49. Bardoulat I, Chauvin F, De Saunière A, et al. L'observance médicamenteuse des patients diabétiques de type II en Île-de-France : état des lieux et priorités d'actions. In: 9e Colloque Données de santé en vie réelle, Paris, 13 juin 2017. *Rev Épidémiol Santé Publique* 2017;65(Suppl.3):S137.
 50. Michiels Y, Bugnon O, Chicoye A, Dejager S, Moisan C, Allaert FA, Hunault C, Romengas L, Méchin H, Vergès B. Impact of a Community Pharmacist-Delivered Information Program on the Follow-up of Type-2 Diabetic Patients: A Cluster Randomized Controlled Study. *Adv Ther.* 2019;36(6):1291-1303.
 51. Ettori-Ajasse I, Tatin E, Forbes G, Eldridge S, Dibao-Dina C. How pragmatic are the randomised trials used in recommendations for control of glycosylated haemoglobin levels in type 2 diabetic patients in general practice: an application of the PRECIS II tool. *Trials.* 2020;21(1):281.
 52. I. Krass, P. Schieback, T. Dhipayom. Adherence to diabetes medication: a systematic review: *Diabet. Med.* 32, 725–737 (2015)