



LES ETUDES SUR L'OBSERVANCE

► Observance thérapeutique et vih/sida

un bilan rapide sur les *recherches en france*

Marc Souville et Michel Morin nous résument les premières données disponibles sur l'observance dans le contexte français, avant l'ère des trithérapies. La prise de conscience de l'importance du problème a culminé au congrès de Genève en juillet 1998. Elle a débouché sur la mise en place de plusieurs opérations qui ne sont pas forcément faciles à mener, aussi bien du point de vue méthodologique que de celui de la nécessaire coopération entre professionnels. Finalement, les recherches sur ce thème en France sont encore assez peu développées.

La découverte des problèmes d'observance dans le champ VIH/sida

en France comme dans les autres pays l'observance thérapeutique a été très peu étudiée dans le cas de l'infection à VIH pendant la période qui a précédé l'avènement des polythérapies et des antiprotéases. Avant 1996, cependant, avec la multiplication des essais thérapeutiques, on a commencé à s'inquiéter publiquement de phénomènes de non-observance ou de non-compliance¹ qui pouvaient mettre en péril le progrès de la recherche et la santé des patients. Les premiers indices de l'existence d'un phénomène de non respect des prescriptions médicales chez les personnes atteintes par le VIH ont été relevés au travers des résultats de plusieurs essais thérapeutiques coordonnés par l'Agence Nationale de Recherche sur le Sida (ANRS). L'essai Alpha par exemple (ANRS 006 : comparaison de deux doses de ddI chez les patients asymptomatiques intolérants à l'AZT), coordonné également en Grande-Bretagne par le UK Medical Research Council, fournissait quelques chiffres préoccupants. Sur 1930 patients recrutés, 1775 débutent l'essai. Au cours de celui-ci, qui dure de mai 1990 à novembre 1991, 5% des

patients n'ont pas pu être suivis pendant trois mois ou plus. 23% de ceux qui étaient sous "haute dose" ont quitté l'essai avant terme tandis que 20% de ceux qui étaient sous "basse dose" en faisaient autant². Dans l'essai ANRS 005 (prévention primaire de la toxoplasmose cérébrale par la pyriméthamine, 1990-1992), 81% des patients/années ont réellement pris leur traitement (85% sous placebo versus 78% sous traitement). Enfin, les résultats de l'essai franco-britannique Delta (comparaison de deux bithérapies, AZT+ ddI

principales raisons avancées étaient un arrêt "à la demande du patient" ou pour "effets secondaires peu sévères"³.

Ces indices alarmants ont conduit aux premières mobilisations des sciences sociales⁴ et à la mise en place de protocoles de recherches qualitatives exploratoires abordant le vécu des traitements et des essais thérapeutiques chez les personnes atteintes par le VIH⁵. On a pu ainsi commencer à rendre plus visible l'importance de certains facteurs psychosociaux et notamment l'em-

"L'importance du problème de l'observance est désormais reconnue sous ses multiples aspects, mais on reste encore loin d'une connaissance validée ou contrôlée

versus AZT+ ddC, avec la monothérapie de référence par AZT+ placebo) ont bien montré que les réactions imprévues ou non contrôlées des patients ne sont pas une spécificité nord-américaine.

Dans cet essai, aux conclusions importantes (supériorité des bithérapies sur la monothérapie de référence), 2358 des patients inclus (74%) ont prématurément arrêté le protocole. Dans 28% des cas c'était en raison d'une progression de la maladie et/ou d'une baisse des T4 et pour 11% par suite d'effets secondaires graves, mais pour tous les autres patients (72%), les deux

prise des phénomènes relationnels qui interviennent dans la régulation ordinaire des essais cliniques et de la prise en charge médicale (6-13). Depuis, la conscience de l'importance de ce thème a progressé lentement, en reflet de l'évolution des débats des Conférences internationales pour atteindre son paroxysme à la Conférence de Genève en 1998.

Il est devenu de plus en plus clair que les risques de non-observance ne pouvaient que se développer en raison des caractéristiques mêmes des nouvelles thérapeutiques (régime très complexe, médicaments nombreux, nécessité d'une observance

biblio2

10. Morin M, Munzenberger N, Souville M, Moatti J-P, Gastaut J-A, Biases in recruitment and non-compliance in AIDS clinical trials, Abstract # Th. B. 4145, XIth International Conference on AIDS, Vancouver, Canada, July 8-12th 1996, 276

11. Fauché N, Lapeyre M, Beslay C, Faure C, Hôpital de Purpan à Toulouse, (service des Maladies infectieuses et tropicales) et Université de Toulouse Le Mirail (Centre d'études et de recherches des processus psychopathologiques) (1995), La participation aux protocoles de recherche VIH : vécu de l'essai et relations aux médecins, décembre 1993

12. Fauché N, Bicart-See A, Beslay C, Lapeyre M, Faure C, Obadia M, et al (1997), La qualité de la participation à un essai est liée à celle de la relation avec le médecin, Le Journal du sida, 1997, 95-96 : 11-15

13. Morin M, Moatti J-P (1996), Observance et essais thérapeutiques : obstacles psychosociaux dans la recherche sur le traitement de l'infection par le VIH, Natures Sciences Sociétés, 1996 ; 4(3) : 228-240

14. Hecht FM, Colfax G, Swanson M, Chesney M, Adherence and effectiveness of protease inhibitors in clinical practice, abstract n° 251, 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago, Illinois, USA, February 2-6th; 1998.

15. Deeks SG, Smith M, Holodny, Kahn JO, HIV-1 Protease inhibitors, A Review for Clinicians, (JAMA, 1997) 277 (2) : 145-153

16. Moutouh L, Corbell J, Richman DD, Recombination leads to the rapid emergence of HIV-1 dually resistant mutants under selective drug pressure, (Proc Natl Acad Sci USA) 1996 ; 93 : 6106-6111

17. Race E, Dam E, Obyry V, Paulous S, Clavel F, Analyse de la résistance croisée aux inhibiteurs de protéase chez des patients en échec de thérapie antirétrovirale. ANRS, Deuxième Séminaire Annuel de la recherche clinique sur l'infection à VIH, Paris, 10-11 décembre 1998

18. Chesney MA, Hecht F, Adherence to antiretroviral therapy : an essential element to understanding treatment effect (Sy 5.2), 2nd European Conference on the methods and results of social and behavioural research on AIDS (New challenges for Social and Behavioural Sciences) Paris, France, January 12-15th, (ANRS, 1998 : 1-18)



biblio3

- 19. Morin M, Souville M, Moatti J-P.** *L'observance des traitements antirétroviraux.* Actualité des traitements antirétroviraux, 40^e Journées de l'Hôpital Claude Bernard. (Editions Médicales et Scientifiques, Paris 1997, 101-105)
- 20. Hecht FM, Kahn JO, Dillon B, Chesney M, Grant RM.** *Transmission of protease inhibitor resistant HIV-1 to a recently infected antiretroviral-naïve man: the UCSF-options primary HIV project,* abstract # 32228, 12th International Aids Conference, Geneva, June 28th- July 3rd, 1998.
- 21. Wainberg MA, Friedland G.** *Public health implications of antiretroviral therapy and HIV drug resistance,* (JAMA, 1997) 279 : 1977-1983
- 22. Piketty C.** *Essais antirétroviraux : la dure loi de l'observance.* **Transcriptase,** 1997 (53) : 6-7.
- 23. Salicrù R.** *Compliance ou adhésion ?* **Le Journal du sida,** 1997 (101) : 18-20.
- 24. Boda AA.,** *Les résistances psychologiques à l'observance.* **Le Journal du sida,** 1998 (103) : 20-23.
- 25. Nau J-Y (1997),** *Certaines souches du VIH résistent aux nouveaux traitements,* **Le Monde,** dimanche 26 janvier 1997, 16
- 26. Faure J.** *Les programmes d'aide à l'observance : premier bilan.* **Le Journal du sida,** 1998 (105-106) : 20-23
- 27. Faure J (1998)** *L'observance : enjeux et dérapages,* **ANRS-Le Journal du sida-Transcriptase,** automne 1998 - numéro spécial Conférence de Genève 98 : 48-49
- 28. Fontenay F.** *Les conditions de l'observance.* **Le Journal du sida,** 1997 (94) : 11
- 29. Fontenay F, Rouzioux C.** *Le défi humain.* **Le Journal du sida,** 1997 (94) : 5.
- 30. Delmotte H.,** *Observance et counseling.* **Le Journal du sida,** 1998 (104) : 16-18
- 31. Goujard C.** *Facteurs potentiels influençant l'adhésion aux traitements anti-VIH,* **Transcriptase,** 1998 (63) : 7-9
- 32. Marty-Double C.** *Point de vue sur la primo-infection,* **Transcriptase,** 1997 (59) : 11-13
- 33. Breton C.** *Sida : les réticences cachées des malades face au médicament, entre-tien.* **Politique Santé,** 1998 (3) : 35-37

plus stricte pour les antiprotéases, effets secondaires nombreux et importants (14-19) mais également un accroissement des risques liés au développement de souches virales résistantes (20, 21). L'importance du problème est donc désormais largement reconnue sous ses multiples aspects (22-37). Sa reconnaissance reste toutefois encore très loin d'une connaissance validée ou contrôlée. Les données quantitatives et synthétiques manquent pour prendre la mesure de l'ampleur du phénomène dans notre pays, pour analyser sa dynamique et isoler les facteurs sur lesquels des actions susceptibles d'améliorer la qualité et l'efficacité des soins sont possibles.

Finalités des recherches sur l'observance

Un des moteurs principaux de la recherche sur l'observance est le souci d'évaluer l'effet des comportements

de non-observance sur l'évolution biologique des personnes en traitement. La non-observance en effet est par hypothèse une cause majeure de rebond de la charge virale ou plus largement d'un échec thérapeutique mais le manque de recul temporel et l'incertitude des seuils de risques rendent impératif à beaucoup de cliniciens le besoin d'avoir des évaluations précises de l'impact de ce facteur. Une bonne part des recherches considère donc essentiellement l'observance, non sans difficultés méthodologiques, comme une variable qui présuppose nécessairement une approche pluridisciplinaire articulant avec précision les mesures biologiques et les mesures comportementales (38, 43-45).

Réciproquement, ou complémentirement, on considère l'observance comme un ensemble de comportements qui sont les résultats d'un ensemble de déterminants ou de facteurs explicatifs. On cherche à les identifier pour mieux apprendre à les

influencer dans une perspective d'amélioration cohérente des traitements. Cet objectif d'explication et d'intervention est pris en charge de manière encore très modeste par les sciences sociales. Ainsi dans l'enquête, menée en 1997 par l'association Aides sur le vécu des traitements, où 887 personnes ont accepté de répondre, (46, 47) : 94% rapportent des difficultés pour prendre leur traitement. Par ailleurs, 81% des personnes ayant répondu déclarent avoir eu des "effets secondaires" (40% dans l'enquête de Cuzin et al., 1998) et pour 41% ces effets pouvaient constituer une difficulté pour la prise du traitement. La recherche explicative reste ouverte et l'interprétation des résultats est objet de débats mais certaines corrélations sont observées entre quelques situations et la manifestation plus fréquente de l'observance. Elle pourrait par exemple être liée à l'âge (jeune), au sexe (masculin), à l'addiction (toxicomanie), à la gravité de la maladie, aux effets secondaires (38), au niveau de revenu et à l'exclusion sociale (40).

Exemples de la variété et de l'étendue des comportements de non-observance

Patients sous antiprotéases (dont 71% sous indinavir) et en échec thérapeutique : 40% seulement sur une base régionale. Recherche menée à Toulouse (38).

► Plus de la moitié d'une centaine de patients sous antiprotéases (55%) reconnaissent avoir eu recours à des thérapies "non conventionnelles" et la moitié d'entre eux les ont poursuivies après le début d'un traitement par antiprotéase. Il existe une relation statistique significative entre le recours à ces thérapies et une moins bonne observance aux antiprotéases (malheureusement on ne connaît pas la méthode d'évaluation ni les critères utilisés). Enquête menée par autoquestionnaires (39).

► Un mois et quatre mois après la prescription d'une antiprotéase, les patients reconnaissent pour 25 à 30% d'entre eux ne pas avoir pris la totalité des doses prescrites d'antiprotéases lors de la semaine ayant précédé les visites de suivi.

► Ces données préliminaires proviennent de la cohorte nationale APROCO (40) consacrée au suivi de patients inclus au moment de leur première utilisation d'antiprotéase. Elles confirment que la quasi totalité des patients traités peuvent être confrontés à des difficultés conjoncturelles ou de plus long terme de suivi de leur traitement. Par exemple, des effets secondaires plus importants qu'initialement anticipés peuvent suffire à décourager des patients a priori décidés à la plus complète observance.

► Dans la cohorte Manif 2000 (41) on retrouve sensiblement les mêmes chiffres : 28% de patients non observants sous bithérapie et 27% sous tri-thérapie.

► Dans deux hôpitaux parisiens, 42% seulement des patients déclarent avoir pris leur traitement tous les jours à toutes les prises au cours du mois précédant le questionnaire. Enquête (42) menée auprès de 196 patients recevant une bithérapie (40%) ou une polythérapie (60%).

Problèmes méthodologiques

A l'exception de certaines recherches, comme celle menée à partir de dosages pharmacologiques (48, 49) ou de déclarations directes de patients (46, 47) on ne sait généralement pas précisément comment, pour la plupart des résultats diffusés, a été évaluée l'observance/non-observance dans ces recherches.

L'une des méthodes les plus fréquemment utilisées dans les essais cliniques est l'évaluation par le clinicien responsable du suivi du patient. Evaluation qui est directement notée dans le cahier d'observation de l'essai thérapeutique au même titre que les variables objectives telles que les taux de CD4 ou la charge virale ou encore les symptômes ou les effets secondaires. La littérature montre cependant que les données d'observance recueillies par cette méthode sont bien souvent biaisées, les médecins ayant tendance à sys-

tématiquement surestimer l'observance de leur patient (50).

L'emploi de démarches multiméthodologiques et pluridisciplinaires combinant l'emploi de marqueurs virologiques et immunologiques, le suivi de l'évolution clinique et l'observation des comportements, objec-

longs à atteindre un stade applicable sur le terrain. En France, le choix des stratégies se heurte à de nombreux débats où le pragmatique, l'idéologique, l'éthique et le scientifique sont souvent mis artificiellement en opposition. On se défie légitimement d'une importation

l'observance dans une perspective étroite de contrôle des comportements.

- intégrer dans le questionnement sur l'observance une évaluation de la qualité de vie des personnes atteintes avant et après traitement et au cours de l'évolution. Plus généralement de prendre en compte la construction du sens que les patients donnent à leur maladie et à leur traitement.

- engager davantage dans les recherches "observance" un éventail large d'acteurs de santé, les professionnels de proximité comme les pharmaciens et les médecins de ville étant appelés à prendre un rôle de plus en plus important dans le suivi au long cours des traitements.

- prendre en compte plus explicitement les vulnérabilités sociales et familiales.

- replacer les difficultés de l'observance des traitements du sida dans le champ plus large de suivi des maladies chroniques. Il est clair qu'on doit éviter un sida-centrisme pour pouvoir bénéficier de l'expérience d'autres pathologies plus anciennement observées (diabète, maladies cardio-vasculaires, respiratoires, etc...).

- promouvoir une meilleure articulation entre recherche quantitative et recherche qualitative. Dans le domaine de l'observance, la recherche doit nécessairement être quantitativement ordonnée mais elle doit être qualitativement fondée et validée.

- créer une articulation entre les chercheurs, les cliniciens et les associations de malades. En France, cette articulation a toujours été recherchée dans l'histoire des recherches de sciences sociales fédérées par l'ANRS. Sa mise en pratique, au-delà des vœux pieux dans le champ "observance", est exigeante et continuera toujours à demander des efforts de créativité et de renouvellement des pratiques de communication.

Marc Souville, Michel Morin 1

"On tend à promouvoir une démarche plus globale aux modalités d'action centrées sur l'accompagnement thérapeutique et pas seulement sur l'observance"

tivée par des questionnaires et des entretiens, est la stratégie scientifique la plus adaptée à la complexité des problèmes posés. C'est un antidote à la tentation de généralisation abusive de résultats empiriques partiels et artificiellement sortis de leur contexte dans leurs commentaires. Elle suppose malheureusement des dispositifs lourds et un travail de coopération et de confiance toujours relativement fragile, entre chercheurs, cliniciens et patients. Les cohortes françaises MANIF 2000 et APROCO ont été mises en place en s'efforçant de répondre à ces critères.

Outre le choix des outils, la définition et le choix des populations concernées par les études d'observance pose également des problèmes complexes. Les contraintes de terrain se traduisent souvent par la faiblesse et la non-représentativité des échantillons de personnes sous traitement (38). De plus, très souvent, on ne sait rien du pourcentage de personnes qui ont refusé de participer. On peut donc souvent craindre des biais importants liés aux difficultés d'un engagement dans un suivi médical lourd accompagné d'un essai de contrôle comportemental.

Recommandations et interventions

La conviction grandissante que des risques de non-observance peuvent apparaître a conduit plusieurs équipes de cliniciens à mettre en place des interventions destinées à améliorer l'observance sans attendre des résultats de recherche toujours

irrégulière de modèles d'action qui ont été conçus et ajustés en fonction de la culture et des contraintes du système de soins nord-américain. On tend à promouvoir une démarche plus globale et à réfléchir à des modalités d'action centrées sur "l'accompagnement thérapeutique" et non plus sur le seul problème de l'observance/non-observance. Dans cette perspective un certain nombre de travaux d'intervention sur l'observance ont été engagés. La formation sur l'observance peut devenir ainsi occasion de créer ou renforcer un accompagnement thérapeutique des personnes (26, 27, 51, 52). Si les interventions se multiplient à l'heure actuelle en France (26, 53, 54), il faut regretter cependant le très faible nombre de programmes disposant d'un protocole d'évaluation sérieux permettant de valider (ou d'invalider) les méthodes utilisées.

Conclusion

Les recherches sur l'observance des traitements de l'infection à VIH en France sont encore peu développées. Ceci est lié à la complexité multifactorielle des problèmes et des enjeux mais aussi à un certain sous-équipement des ressources dont les équipes de sciences sociales de la santé disposent actuellement pour investir ce champ. Les avancées possibles les plus souhaitables et les plus prometteuses des travaux en cours devraient selon nous se rassembler autour de quelques nécessités encore insuffisamment reconnues:

- ne pas enfermer les recherches sur

biblio4

34. Hefez S, Point de vue sur la primo-infection, *Trans - criptase*, 1997 (59) : 6-8

35. Morin M, La place des sciences sociales dans l'amélioration des soins, *Trans - criptase*, 1998 (64) : 8-11

36. Morin M, Prise en charge thérapeutique du sida et observance, *ANRS information*, 1998 (24) : 49-51

37. De Villepin L, Act Up révisé ses positions sur le traitement, *Politique Santé*, 1998 (3) : 37

38. Cuzin L, Duchesne P, Elias Z, Bonnet E, Massip P, Protease inhibitors containing regimens: the reasons of absence of initial virological response, *abstract # 12334*, 12th International AIDS Conference, Geneva, June 28th- July 3rd 1998

39. Malafrente B, Perbost I, Dunais B, Rahelinirina V, Keita-Perse O, Durant J, et al. Unconventional medicine and AIDS: trends in behaviour among patients receiving protease inhibitors, *abstract # 14119*, 12th International AIDS Conference, Geneva, June 28th- July 3rd 1998

40. Souville M, Leport C, Raffi F, Journot V, Chene G, Sicard D, et al., Facteurs associés à l'observance à court terme d'une thérapie par antiprotéase (ATP) dans une cohorte de personnes adultes atteintes par le VIH, *Abstract # A68*, Deuxième séminaire annuel de recherche clinique sur l'infection par le VIH - Immunopathologie et stratégies thérapeutiques, Paris, 10-11 décembre 1998, (ANRS 1998 : 64)

41. Carrieri MP, Reynaud-Maurupt C, Pradier C, Moatti JP, the MANIF 2000 Study Group (1998), Compliance to multiple combination therapy with antiprotease inhibitors among HIV-infected IDUs in France (cohort MANIF 2000) [32359], 12th World AIDS Conference, Geneva, June 28th-July 3th, 1998

42. Batisse D, Tachakamian S, Piketty C, Karmochkine M, Buisson M, Jayle D, et al. Facteurs prédictifs d'adhésion aux traitements anti-rétroviraux : modèles d'analyse multivariée, *abstract # A61*, Deuxième séminaire annuel de recherche clinique sur l'infection par le VIH - Immunopathologie et stratégies thérapeutiques, Paris, 10-11 décembre 1998 (ANRS 1998 : 61)