



HAL
open science

L'adhésion aux traitements antirétroviraux : une enquête réalisée au CISIH du centre hospitalier de Grenoble

Sandrine Leonardo

► **To cite this version:**

Sandrine Leonardo. L'adhésion aux traitements antirétroviraux : une enquête réalisée au CISIH du centre hospitalier de Grenoble. Sciences pharmaceutiques. 2000. dumas-01490956

HAL Id: dumas-01490956

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01490956>

Submitted on 16 Mar 2017

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 n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

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 au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.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/juridique/droit-auteur>

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



2 exemplaires

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année 2000

N° 7033

**L'ADHESION AUX TRAITEMENTS ANTIRETROVIRAUX
UNE ENQUETE REALISEE AU CISH
DU CENTRE HOSPITALIER DE GRENOBLE**

MEMOIRE
DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
DE PHARMACIE HOSPITALIERE ET DES COLLECTIVITES
Conformément aux dispositions du décret n° 88-996 du 19 octobre 1988, tient lieu de

THESE

Présenté à : Grenoble

et soutenu publiquement le : 22 Septembre 2000 à 18 heures

pour obtenir le grade de DOCTEUR EN PHARMACIE

par Sandrine LEONARDO

[Données à caractère personnel]

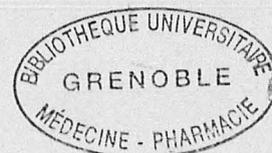
JURY

Président : Monsieur le Professeur J. CALOP

Membres : Monsieur le Professeur F. LOCHER

Monsieur le Professeur G. FIGARI

Monsieur le Docteur G. GAVAZZI



UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année 2000

N°

**L'ADHESION AUX TRAITEMENTS ANTIRETROVIRAUX
UNE ENQUETE REALISEE AU CISIH
DU CENTRE HOSPITALIER DE GRENOBLE**

MEMOIRE
DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
DE PHARMACIE HOSPITALIERE ET DES COLLECTIVITEES
Conformément aux dispositions du décret n° 88-996 du 19 octobre 1988, tient lieu de

THESE

Présenté à : Grenoble

et soutenu publiquement le : 22 Septembre 2000 à 18 heure

pour obtenir le grade de DOCTEUR EN PHARMACIE

par Sandrine LEONARDO

[Données à caractère personnel]

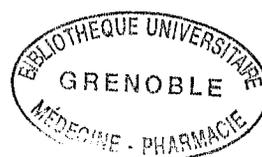
JURY

Président : Monsieur le Professeur J. CALOP

Membres : Monsieur le Professeur F. LOCHER

Monsieur le Professeur G. FIGARI

Monsieur le Docteur G. GAVAZZI



UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté

M. le Professeur P. DEMENGE

Vice Doyen

M. le Professeur J. CALOP

PROFESSEURS DE PHARMACIE

ALARY	Josette	Chimie Analytique
BAKRI	Abdelaziz	Pharmacie Galènique
BENOIT-GUYOD	Jean-Louis	Chimie Toxicologie et Eco-toxicologie
CALOP	Jean	Pharmacie Clinique et Bio-technique
CUSSAC	Max	Chimie Thérapeutique
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Générale
DEMENGE	Pierre	Physiologie/Pharmacologie
DROUET	Emmanuel	Microbiologie-Immunologie
FAVIER	Alain	Biochimie
GOULON	Chantal	Physique-Pharmacie
GRILLOT	Renée	Parasitologie
LECLERC	Gérard	Chimie Organique
MARIOTTE	Anne-Marie	Pharmacognosie
RIBUOT	Christophe	Physiologie-Pharmacologie
ROUSSEL	Anne-Marie	Biochimie
SEIGLE-MURANDI	Françoise	Botanique et Cryptogamie
STEIMAN	Régine	Biologie Cellulaire
WOUESSIDJEWÉ	Denis	Pharmacie Galènique

Aux membres du jury,

A Monsieur le Professeur Jean CALOP,

Qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury,

je vous remercie pour les conseils prodigués lors de la réalisation de ce travail.

Vos enseignements, votre intérêt permanent pour les nouveaux outils de communication et vos multiples engagements professionnels m'inspireront dans mon futur métier. Veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance.

A Monsieur le Professeur François LOCHER,

Je suis très sensible à l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de juger ce travail.

Vous avez par vos travaux et votre enseignement parfait mes connaissances et influencé ma vision de la pharmacie hospitalière.

Une fois encore, vous acceptez de faire le déplacement jusqu'à Grenoble, veuillez recevoir mes sincères et respectueux remerciements.

A Monsieur le Docteur Gaétan GAVAZZI,

Vous avez très chaleureusement accepté de me conseiller durant la réalisation de cette thèse.

Vos connaissances sur le sujet et votre expérience personnelle auprès des personnes séropositives en traitement m'ont fourni un éclairage particulièrement précieux.

Votre présence dans ce jury est une joie sincère, veuillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance.

A Monsieur le Professeur G. FIGARI,

Qui m'a fait l'honneur de participer à ce jury.

Je vous remercie pour l'intérêt porté à ce travail, veuillez accepter mes sincères remerciements.

Et à,

Odile Bouchard,

Ta collaboration, ton expérience et ta disponibilité ont été essentiels à l'élaboration et à la réalisation de l'enquête au CISIH.

Je te remercie pour ton active participation à ce travail et pour l'accueil que tu m'as toujours réservé.

Madame Meylan,

Vous m'avez aimablement soutenue lors de l'élaboration de ce travail, vos remarques et vos conseils m'ont été très profitables.

Je vous exprime à nouveau ici mon attachement et ma sincère reconnaissance.

L'ensemble des médecins volontaires qui ont participé à l'enquête.

Je vous remercie tous chaleureusement.

Merci à **Dominique VINCK**, pour sa passionnante analyse critique du questionnaire patient qui m'a beaucoup apporté.

Merci à **Magali FOURNY**, pour son aide en statistique et sa formation au logiciel Stat View®.

Merci à l'ensemble des personnes qui m'ont informée et aidée dans mes recherches :

Madame E. Buis, Monsieur F. Marion, Monsieur M. Souville, Monsieur J. Soletti, Monsieur P. Pelège, Monsieur N. Terrail, Madame A. Marjollet, Monsieur O. Vedel, Madame A. Gaus, l'association Aides, l'association Tempo.

Pour tous les patients qui ont répondu à notre enquête,

*Pour toute ma famille,
et en tout particulier, ma grand-mère Vincenza,
mes parents,
Vali,
et les petites canailles Audrey, Estelle, Benoît*

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
PARTIE I GENERALITES	3
I.1 DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES SUR LE SIDA	3
I.1.1 En France	3
I.1.2 Au niveau international	4
I.2 LA PRISE EN CHARGE DE L'INFECTION A VIH AU NIVEAU DES HOPITAUX	5
I.3 LES ANTIRETROVIRAUX : RAPPEL CHRONOLOGIQUE.....	5
PARTIE II L'OBSERVANCE THERAPEUTIQUE (BIBLIOGRAPHIE)	7
II.1 DEFINITION DE L'OBSERVANCE THERAPEUTIQUE.....	7
II.2 TERMINOLOGIE	10
II.3 LES OUTILS DE MESURE DE L'OBSERVANCE THERAPEUTIQUE :	
DEVELOPPEMENT DANS LE DOMAINE DU SIDA	12
II.3.1 Le dosage des médicaments	12
II.3.2 Le comptage des unités de prises médicamenteuses.....	14
II.3.3 Les systèmes électroniques de mesure (piluliers électroniques) ou monitoring électronique.....	15
II.3.4 Le jugement du médecin	15
II.3.5 L'auto déclaration des patients.....	16
II.3.6 Autres techniques.....	18
II.3.7 Conclusion.....	18
II.4 OBSERVANCE THERAPEUTIQUE ET INFECTION A VIH.....	20
II.4.1 Introduction	20
II.4.2 Les différentes formes de non-observance.....	22
II.4.3 Les enjeux de l'observance des traitements antirétroviraux	23
II.4.3.1 <i>Observance et réponse immuno-virologique</i>	23
II.4.3.2 <i>Observance et résistance aux antirétroviraux</i>	25
II.4.3.3 <i>Recommandations thérapeutiques</i>	27
II.4.3.4 <i>L'échec thérapeutique</i>	28
II.4.3.5 <i>Conclusion</i>	31
II.4.4 Les facteurs de l'observance aux traitements anti-VIH	33
II.4.4.1 <i>Introduction</i>	33
II.4.4.2 <i>Les facteurs liés au traitement</i>	35

II.4.4.3 Les facteurs liés à l'environnement (facteurs socio-environnementaux).....	37
II.4.4.4 Les facteurs liés au patient.....	37
II.4.4.5 Les facteurs liés à la relation patient-soignant.....	39
II.4.5 Optimisation de l'adhésion aux antirétroviraux.....	41
II.4.5.1 Introduction.....	41
II.4.5.2 Les démarches d'aide à l'adhésion.....	41
II.4.5.3 Stratégies centrées sur le patient : l'éducation thérapeutique.....	43
II.4.5.4 Stratégies centrées sur les soignants.....	50
II.4.5.5 Stratégies centrées sur les traitements.....	51
II.4.5.6 Conclusion sur l'optimisation de l'observance.....	56

**PARTIE III ETUDE : EVALUATION DE L'OBSERVANCE DES TRAITEMENTS
ANTIRETROVIRAUX D'UN ECHANTILLON DE PATIENTS DU CISIH DE
GRENOBLE. MATERIEL ET METHODE 57**

III.1 INTRODUCTION.....	57
III.2 MATERIEL ET METHODE DE L'ETUDE.....	57
III.2.1 Choix de la méthode d'étude.....	57
III.2.2 Définition des objectifs de l'enquête.....	58
III.2.3 Définition de la population de l'enquête.....	58
III.2.4 Réalisation de l'enquête.....	59
III.2.5 Méthodes d'analyse des réponses.....	64

PARTIE IV RESULTATS..... 65

IV.1 QUESTIONNAIRES DESTINES AUX PATIENTS.....	65
IV.1.1 Profil des répondants.....	65
IV.1.2 Renseignements relatifs à l'infection à VIH.....	66
IV.1.3 Traitement et observance médicamenteuse.....	67
IV.1.4 Traitement et effets indésirables.....	85
IV.1.5 Informations et accompagnement.....	87
IV.1.6 Tableaux croisés.....	90
IV.2 QUESTIONNAIRES MEDECINS ET MISE EN PARALLELE DES DEUX QUESTIONNAIRES.....	95

PARTIE V DISCUSSION102

V.1 INTRODUCTION.....	102
V.2 RAPPEL DES OBJECTIFS DE L'ENQUÊTE.....	102
V.3 ANALYSE DES CHOIX METHODOLOGIQUES.....	102

V.3.1	Choix de la méthode d'enquête par questionnaires auto-administrés	102
V.3.2	Remarques sur la formulation du questionnaire patient	103
V.3.3	Caractéristiques de l'échantillon	107
V.4	ANALYSE DES RESULTATS	110
V.4.1	Analyse des obstacles à l'observance	110
V.4.2	Motivation et perception de l'effet bénéfique du traitement sur la santé	113
V.4.3	L'évaluation de l'observance	114
V.4.4	Ecart des perceptions entre les patients et les médecins	117
V.4.5	Information et accompagnement	118
V.5	PROPOSITIONS D'INTERVENTIONS D'AIDE A L'OBSERVANCE	120
CONCLUSION.....		124
LISTE DES ABREVIATIONS.....		125
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....		126
ANNEXES.....		137

INTRODUCTION

INTRODUCTION

Dans le domaine du sida, l'évolution des connaissances et les avancées thérapeutiques survenues dès 1996 avec la mise à disposition des antiprotéases, tendent à rendre chronique l'infection à VIH et entraînent une réorientation de sa prise en charge : protocoles thérapeutiques hautement actifs, traitements prophylactiques, prise en charge des primo-infections, suivi biologique de l'infection (charge virale et taux de lymphocytes CD4).

Au-delà de la puissance des nouveaux schémas thérapeutiques, le succès des associations antirétrovirales hautement actives (HAART) est directement lié à la capacité des patients d'observer le traitement. L'observance est une condition essentielle de l'efficacité thérapeutique et de la prévention du développement de résistances. Les enjeux qui lui sont liés se situent à plusieurs niveaux tant individuels que collectifs (1) :

- Le patient : en terme de qualité et d'espérance de vie.
- La santé publique : l'objectif est de prévenir le risque de développement de souches virales résistantes aux médicaments et leur transmission inter individus. Il s'agit également de réduire les dépenses médicales relatives à la non observance.
- La recherche médicale : l'observance lors des essais cliniques est essentielle pour évaluer l'efficacité de nouveaux protocoles thérapeutiques.

La multiplication des échappements thérapeutiques aux HAART a accéléré la prise de conscience de la part des professionnels de santé de l'importance et des difficultés de l'observance. Les nouvelles stratégies thérapeutiques lourdes et contraignantes, nécessitent un accompagnement aux personnes infectées. Cet accompagnement passe par la qualité de l'organisation des soins, l'éducation du patient, la sensibilisation de tous les acteurs impliqués, le soutien psychologique et social. Il est indispensable pour créer les conditions de l'observance thérapeutique et de son maintien sur un long terme (2).

Les travaux menés sur l'adhésion aux traitements de l'infection à VIH se répartissent en trois catégories :

- Les études portant sur l'évaluation de l'observance (mesure de l'observance).
- Les travaux cherchant à établir les facteurs d'une bonne ou mauvaise observance.
- Les études concernant la mise en œuvre d'interventions destinées à optimiser l'adhésion thérapeutique et leur évaluation dans la pratique courante.

La particularité de l'infection à VIH, la complexité et les effets indésirables des traitements proposés, forment un contexte particulièrement peu favorable à l'obtention du haut niveau d'observance exigé pour garantir l'efficacité des thérapies antirétrovirales actuelles.

Le pharmacien a une place privilégiée dans le suivi des patients en traitement chronique. Il doit pour des raisons éthiques et légales, promouvoir et vérifier le bon usage des médicaments, rechercher les difficultés et les défauts d'observance des traitements.

Ces raisons nous ont motivés à la réalisation d'une enquête pour évaluer les différents comportements relatifs à l'observance des traitements antirétroviraux. L'enquête menée par questionnaires, s'adresse à un échantillon de patients adultes suivis pour leur pathologie VIH au CISIH du Centre Hospitalier de Grenoble. Cette étude implique également la participation des médecins du CISIH en charge du suivi des patients : nous mettrons en parallèle l'estimation faite par les médecins des problèmes d'observance aux déclarations des patients.

Avant de développer la méthodologie de notre étude et les différents résultats, nous aborderons la définition de l'observance thérapeutique ainsi que les outils de mesure de l'observance. Concernant plus spécifiquement l'infection à VIH, nous exposerons les enjeux de l'observance des antirétroviraux, les principaux facteurs de l'observance et les démarches recommandées pour optimiser l'adhésion thérapeutique.

PARTIE I GENERALITES

PARTIE I GENERALITES

I.1 DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES SUR LE SIDA

I.1.1 En France

Au début de l'année 1999 en France, **21 000 personnes sont au stade sida** et on estime entre **100 000 et 120 000 le nombre de personnes contaminées par le VIH** (chiffres du 31/12/98 du Centre Européen pour la Surveillance Epidémiologique du Sida, les données pour 1999 n'étant pas encore disponibles pour la France) (3).

Depuis 1996, les trithérapies ont modifié les caractéristiques de l'épidémie : les décès par sida sont aujourd'hui cinq fois moins nombreux qu'en 1996 (mais près de 1000 personnes/an décèdent encore du sida) et la décroissance du nombre de nouveaux cas de sida s'accroît. En contre partie, le nombre de personnes vivant avec le VIH et traitées par les antirétroviraux augmente. Ainsi, en 1997 les dépenses de médicaments antirétroviraux étaient de 1 500 MF, elles sont évaluées à 2 200 MF pour l'année 1999. Le taux de survie à 2 ans était de 50 % pour les patients diagnostiqués en 1995, il est passé à 70 % pour ceux diagnostiqués en 1997 (4) (5).

En 1999, environ 83 % des personnes ayant moins de 500 CD4 sont sous traitement antirétroviral et 70 % environ bénéficient de trithérapies (5). Concernant les réponses aux traitements, les dernières données issues du DMI 2 font état fin 1998 de 20 % de personnes sous traitement antirétroviral avec une charge virale toujours détectable, et 5 à 8 % au moins de patients en multi-échec thérapeutique majeur (33) (67) (103). La proportion de quadrithérapies est passée de 4.8 % en juin 1997 à 10 % en juin 1998 (4) (6).

Le nombre annuel de nouvelles contaminations qui avait baissé jusqu'en 1995 a tendance à se stabiliser et reste préoccupant : il est estimé entre 5000 et 6000 par an (5). **Les contaminations hétérosexuelles sont désormais le premier groupe de contaminations (35.2 % des cas)**, devant les contaminations homosexuelles et de la toxicomanie. Si en 1998, on relevait 1 femme infectée pour 7 hommes, le rapport est désormais proche de l'équilibre : 1 femme pour 3 hommes. Enfin, **l'épidémie en France concerne de plus en plus des personnes désocialisées, d'origine étrangère et en situation de précarité**. Les sujets de nationalité étrangère vivant en France sont globalement 2 fois plus touchés par le sida que les sujets de nationalité française (3) (4).

Le système de surveillance épidémiologique français reposant sur les déclarations des cas de stade SIDA avéré ne reflète plus la réalité actuelle de l'épidémie. Pour suivre l'évolution du rythme des infections, le décret n°99-363 du 6 mai 1999 portant modification de la liste des maladies à déclaration obligatoire prévoyait la notification de la séropositivité VIH quel que soit le stade clinique. Ce nouveau système de déclaration initialement en expérimentation dans 22 départements, a été rejeté par les associations de défense des droits de l'homme et de lutte contre le sida (7). Un nouveau dispositif de recueil garantissant mieux l'anonymat des personnes devrait être mis en place dans l'ensemble des départements au cours du premier semestre 2001 (8).

I.1.2 Au niveau international

Les derniers chiffres sur l'épidémie rapportés par l'Onusida en juin 2000 (3), indiquent 34,3 millions de personnes porteuses du VIH ou atteintes du SIDA dans le monde fin 1999, et 5.4 millions de nouveaux individus contaminés cette même année.

La très grande majorité des personnes VIH positives, soit environ 95 %, vivent dans les pays en développement. L'Afrique sub-saharienne continue de porter le plus lourd de l'épidémie avec près de 70 % de la population mondiale infectée par le VIH.

Ces pays ont peu de moyens pour lutter efficacement contre l'épidémie que ce soit en terme de prévention ou de soins. Les nouveaux traitements anti-VIH, dont le coût moyen annuel s'élève à plus de 60 000 francs par personne, ne sont pas prescrits dans les pays en développement et l'OMS encourage l'industrie pharmaceutique à proposer à un prix abordable pour ces pays les produits de prévention et de traitement.

I.2 LA PRISE EN CHARGE DE L'INFECTION A VIH AU NIVEAU DES HOPITAUX

La prise en charge des personnes infectées par le VIH a débuté par la création de *pôles de référence : les CISIH (Centre d'Information et de Soins de l'Immunodéficience Humaine)*.

Il s'agissait de renforcer l'organisation des soins, de participer à la production de connaissances en développant la recherche clinique, de former de nouveaux médecins, de promouvoir des recommandations thérapeutiques et de mettre en place un système d'information qui puisse orienter la politique de santé publique. Trente et un CISIH ont été créés. Les CISIH ont développé une pratique de soins spécialisés visant une prise en charge globale des patients, prenant en compte les aspects curatifs, sociaux, éducatifs et préventifs. Les CISIH sont également les « correspondants » hospitaliers des réseaux ville-hôpital permettant la continuité de la prise en charge de l'hôpital vers la médecine de ville.

I.3 LES ANTIRETROVIRAUX : RAPPEL CHRONOLOGIQUE

~ 1980-1986 : aucun médicament réellement actif sur le VIH n'est disponible.

~ 1986 : Le premier traitement est commercialisé : un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse (INTI), l'AZT ou zidovudine

~ 1987-1995 : la monothérapie par l'AZT apporte un bénéfice en terme de ralentissement de la progression de l'infection au stade SIDA, mais après l'espoir suscité, la monothérapie avoue ses limites. Ces années vont voir le développement de nouveaux INTI et la démonstration de l'intérêt d'associer ces molécules (bithérapie). Malheureusement, la démonstration est aussi faite de l'efficacité clinique souvent limitée de la bithérapie.

~ 1996 : commercialisation des premières molécules inhibitrices de la protéase ou antiprotéases (AP). Des résultats étonnants sur la charge virale et des bénéfices cliniques sont rapidement obtenus lorsqu'une AP est associée à deux INTI. C'est l'avènement de la trithérapie.

~ 1998 : commercialisation des premiers inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) offrant une alternative aux trithérapies avec AP.

Beaucoup de problèmes demeurent : la trithérapie ne permet pas d'éradiquer le virus, les traitements prescrits sont complexes, entachés de nombreux effets indésirables et des résistances virales aux différents médicaments apparaissent.

Dans un même temps, l'importance de l'observance dans l'intensité et la durée d'efficacité des traitements est bien identifiée.

Depuis, les recherches se multiplient: quadri et pentathérapies, développement de nouvelles molécules et de nouvelles classes thérapeutiques pour répondre à la problématique des résistances, avancée des modalités d'immunothérapie pour compléter l'action des antirétroviraux (interleukine 2, vaccin thérapeutique).

PARTIE II
L'OBSERVANCE THERAPEUTIQUE
(Bibliographie)

PARTIE II L'OBSERVANCE THERAPEUTIQUE (Bibliographie)

II.1 DEFINITION DE L'OBSERVANCE THERAPEUTIQUE

L'observance thérapeutique se définit comme la **prise du traitement** par le patient de façon **conforme à toutes les modalités de la prescription médicale** (9) :

respect de la nature des médicaments, des posologies, des quantités, de la fréquence des prises, de l'horaire des prises, de la durée du traitement et des contraintes particulières (prise à jeun ou au cours du repas, règles d'hydratation, consignes hygiéno-diététiques, interactions médicamenteuses, etc).

L'observance traduit le degré de correspondance entre les recommandations médicales et les attitudes effectives du patient.

De façon plus générale, l'observance consiste également à se rendre aux consultations médicales ou à réaliser les examens complémentaires prescrits. Ainsi, concernant plus spécifiquement le respect des modalités de la prescription médicamenteuse, on parlera *d'observance médicamenteuse* (9) (10).

L'observance médicamenteuse peut s'exprimer de manière quantitative en un taux : le numérateur est le nombre de doses prises par le patient conformément à la prescription médicale et le dénominateur le nombre de doses devant être prises par ce patient sur la même période

$$\text{Observance} : \frac{\text{Nombre de doses effectivement prises (conformément à la prescription ?)}}{\text{Nombre de doses prescrites}} \times 100 = \text{---} \%$$

Toute la difficulté est de quantifier de façon rationnelle et objective le numérateur...

La prise en compte de l'ensemble des modalités de la prescription, comme par exemple l'horaire de la prise ou le respect des contraintes alimentaires est méthodologiquement

difficilement réalisable. C'est pourquoi dans la plupart des études, le numérateur considère uniquement le nombre global d'unités thérapeutiques consommées.

Il n'existe pas de méthode standard pour mesurer (ou estimer) l'observance thérapeutique, les différentes techniques proposées (objectives ou non) ont toutes leurs limites et aucune n'est vraiment précise (11) (12) : respect des dates de retrait des médicaments, présentation aux rendez-vous, observation de l'effet thérapeutique ou d'effets indésirables, dosage des médicaments, décompte des unités thérapeutiques, enregistrement des ouvertures d'un pilulier électronique, auto-déclaration à partir de questionnaires ou d'entretiens dirigés, etc.

Dans la pratique, pour optimiser l'évaluation, il y a tout intérêt à utiliser ces techniques de façon complémentaire.

Il faut souligner la diversité des points de vue concernant la précision des différents outils de mesure : certains auteurs concluent à un manque certain de fiabilité des techniques d'auto-déclaration, à l'inverse, d'autres concluent que l'interrogatoire à condition d'être réalisé dans un climat de bienveillance, s'avère la méthode la plus fiable... (13) (14).

Les publications concernant l'observance médicamenteuse sont depuis une vingtaine d'années extrêmement nombreuses. Les taux d'observance retrouvés sont variables en fonction des pathologies, des traitements, de la méthode de mesure utilisée et de la définition retenue de l'observance.

Quelle que soit la précision des chiffres, il faut retenir l'importance du phénomène de non respect des prescriptions, à savoir que **plus de la moitié des patients ne sont pas parfaitement observants, avec des taux d'observance variant globalement de 30 à 70 %**. Ce phénomène concerne la plupart, sinon la totalité des classes thérapeutiques et des populations très diverses de patients (14) (15) (16) (17).

Loin d'être un problème récent ou limité à la seule pathologie VIH, le non respect par les patients des régimes thérapeutiques prescrits est ainsi considéré par beaucoup comme le problème le plus sérieux auquel la pratique médicale a à faire face.

Les travaux montrent que l'observance est plus faible pour les traitements préventifs que pour les traitements curatifs, pour les pathologies chroniques (traitements au long cours) que pour les pathologies aiguës, et chez les patients en situation asymptomatique.

La non observance augmente avec la complexité de la tâche demandée au patient ainsi qu'avec l'apparition d'effets indésirables (18) (19).

Dans le domaine des maladies chroniques (diabète, l'hypertension artérielle, asthme, etc.), le constat de la faible observance thérapeutique est depuis longtemps bien établi : la littérature indique selon les cas, de 20 à 40 % seulement de patients ayant une observance complète (20).

Une question reste cependant toujours discutée : *Comment définir les limites de l'observance ?* C'est à dire jusqu'où peut-on considérer qu'un patient est observant et quand doit-on admettre que ses écarts à la prescription ont des effets redoutés qui font parler de non observance ?

Habituellement, on considère un patient « observant », si la quantité de doses consommées (de préférence en respectant les exigences de prise) est supérieure à un pourcentage défini du nombre d'unités médicamenteuses prescrites. Le pourcentage seuil retenu est la quantité minimale de prises requises pour obtenir une réponse thérapeutique satisfaisante (seuil au-delà duquel le non suivi de la prescription met en danger l'efficacité thérapeutique) (11). **Un taux de prises minimal de 80 % est généralement fixé comme critère de « bonne observance »** (9) (19). Des travaux dans le domaine des maladies respiratoires ou cardiovasculaires suggèrent que ce taux d'observance aboutit à de bons résultats cliniques et constitue un objectif réaliste (17) (21). Mais cette valeur est discutable, elle varie selon les pathologies et les médicaments. Par exemple, nous verrons ultérieurement que dans l'infection à VIH, une observance inférieure à 95 % aux antirétroviraux a une incidence sur la charge virale plasmatique, elle même prédictive de la survenue d'évènements cliniques. Il apparaît donc essentiel de connaître le pourcentage d'observance nécessaire par pathologie et médicament. Ces informations permettraient aux professionnels de santé d'avoir un échange argumenté avec les personnes en traitement chronique, compte tenu du caractère irréaliste d'une observance absolue (19) (22).

L'inobservance est une cause non négligeable de morbidité et représente un coût financier significatif : non utilisation de médicaments remboursés, consultations médicales et examens diagnostics inutiles, arrêts de travail et hospitalisations. Par exemple, l'hospitalisation des personnes âgées est attribuée dans 12 % des cas à une mauvaise observance médicamenteuse (22). Ce problème, outre les conséquences en termes de santé pour le patient, soulève donc le problème de la liberté individuelle face à l'intérêt collectif et risque de justifier des mesures répressives : instauration d'un système de contrôle vérifiant la bonne ou mauvaise prise du

médicament, assorti de sanctions au niveau du remboursement des soins et des médicaments (23). Néanmoins, on peut se demander si une conception « réductrice » désignant le malade comme seul responsable peut à terme optimiser l'observance thérapeutique.

Actuellement, la démarche est d'informer le patient du coût du traitement (coût fréquemment ignoré du fait de la procédure d'avance des frais pour les médicaments) et de le responsabiliser sur le fait que d'accepter un traitement et ne pas le suivre, relève d'un comportement non éthique par rapport à la communauté qui en supporte le prix. C'est également dans ce contexte que trouve sa place l'éducation thérapeutique des patients.

II.2 TERMINOLOGIE

Observance, compliance, adhésion...

Dans les discours et les publications sur le thème de l'observance, le terme "adhésion" thérapeutique côtoie ceux d' "observance" et de "compliance". Les termes *observance* et *compliance* traduisent un simple respect, une *attitude d'obéissance* (*to comply : obéir*) voire de soumission à une ordonnance. Le terme *adhésion*, défini comme une *approbation réfléchie et librement consentie*, exprime la capacité du patient à adopter une *démarche active* dans sa prise en charge thérapeutique, à faire sien le traitement. L'*adhésion* place le patient en véritable acteur, il doit être en mesure de comprendre les choix et d'y participer, il implique un dispositif d'écoute et d'éducation du patient. L'adhésion traduit un accord actif et éclairé du patient vis-à-vis des décisions et recommandations médicales (24) (25).

On peut dire que c'est de la faculté d'adhésion du patient aux stratégies thérapeutiques que découle une plus ou moins bonne observance du traitement, l'observance étant la conséquence supposée de l'adhésion.

La question globale de l'adhésion permet d'échapper au stéréotype du mauvais patient qui ne veut pas respecter les prescriptions médicales car elle donne une appréciation plus complète de la pathologie, de la complexité du traitement, de sa tolérance, prend en compte les facteurs psychosociaux et environnementaux qui conditionnent le comportement du patient (26). En préférant l'adhésion à l'observance, les psychologues ont voulu redonner la place au processus d'interaction : l'accent est posé sur la négociation qui devra constituer la base de la relation thérapeutique.

En pratique médicale courante, bien que les termes « observance » et « adhésion » soient souvent utilisés de façon interchangeable, « l'observance » est plus employée pour décrire le respect de la prescription et « l'adhésion » pour caractériser la relation générale d'un patient à son traitement (acceptation, compréhension, tolérance, capacité à surmonter les contraintes, etc.).

Dans la suite de l'exposé, nous emploierons les deux termes « observance » et « adhésion » en tentant à la fois de respecter leur spécificité et d'éviter les répétitions au sein d'une même phrase.

II.3 LES OUTILS DE MESURE DE L'OBSERVANCE THERAPEUTIQUE : DEVELOPPEMENT DANS LE DOMAINE DU SIDA

Il n'existe pas « d'instrument » de mesure qui puisse être considéré comme un « gold standard » et plusieurs méthodes sont utilisables (11) (27) (28) :

II.3.1 Le dosage des médicaments

La détermination des taux plasmatiques des médicaments n'est guère adaptée pour le suivi sur le long terme de l'observance vis-à-vis d'un traitement antirétroviral. En effet, pour les molécules de demi-vie courte, c'est le cas pour toutes les AP (2 à 10 h), l'AZT et le 3TC notamment, le dosage plasmatique ne permet guère que de s'assurer de l'absorption de la dernière prise. Un patient peut être beaucoup mieux observant que d'ordinaire juste avant la visite de prélèvement, et à l'inverse un bon observant habituel qui oublie une dose avant la visite peut être faussement classé « mal observant » (28) (29).

De plus, l'observance n'est qu'une des interprétations du dosage car les taux sériques dépendent de plusieurs autres facteurs d'ordre pharmacocinétique : absorption digestive, métabolisme hépatique, distribution et élimination.

Le syndrome d'immunodéficience acquise entraîne de multiples altérations fonctionnelles digestives (hypochlorhydrie, atrophie villositaire, etc) et les nombreux médicaments prescrits peuvent être source eux même de troubles digestifs. Ces anomalies sont responsables de modifications de l'absorption des médicaments avec des conséquences cliniques considérables en terme d'inefficacité thérapeutique ou à l'inverse, de toxicité accrue. D'autres facteurs non digestifs sont également en cause : par exemple, une hypoalbuminémie à l'origine de concentrations supra thérapeutiques par augmentation de la fraction libre du médicament ou une modification du rapport masse maigre / masse grasse pouvant modifier la pharmacocinétique des médicaments liposolubles. Enfin, rappelons les importantes conséquences des perturbations hépatiques ou rénales (des concentrations trop élevées sont fréquemment rencontrées chez les patients co-infectés par un virus d'hépatite).

Cependant, le dosage peut apporter des renseignements ponctuels utiles sur l'observance du traitement : des concentrations plasmatiques maximales (concentrations au pic) indétectables reflètent généralement une absence de dernière prise (une malabsorption étant rarement absolue), des concentrations plasmatiques minimales (concentrations résiduelles) indétectables peuvent être évocatrices soit d'un intervalle entre la prise et le prélèvement

supérieur à celui recommandé, soit d'une malabsorption, soit encore d'un problème d'interaction médicamenteuse (29).

Le dosage plasmatique s'impose comme une aide précieuse à l'optimisation des multithérapies : l'ajustement individuel des posologies permet d'éviter une inefficacité par sous-dosage ou une toxicité par surdosage. Ces adaptations ont pour conséquence de favoriser l'observance thérapeutique (30).

L'indication d'un dosage plasmatique se pose actuellement essentiellement pour les AP pour lesquelles la variabilité inter et intra individuelle des pharmacocinétiques est considérable : variabilité de l'absorption, influence de la prise alimentaire sur la biodisponibilité, métabolisation par voie hépatique impliquant des isoenzymes (3A4) du cytochrome P450. Cette classe se caractérise par de nombreuses interactions médicamenteuses et une très faible marge entre les concentrations plasmatiques idéalement obtenues à l'état d'équilibre et les concentrations minimales inhibitrices déterminées in vitro (CI90/95). Pour les INNTI, les variabilités pharmacocinétiques sont importantes et il existe de nombreuses interactions médicamenteuses (leur métabolisme comme les AP implique des isoenzymes du CYP450). Les dosages peuvent donc être utiles, bien que les concentrations plasmatiques obtenues aux posologies habituelles soient très supérieures aux CI 90/95. Quant au dosage plasmatique des INTI, il a peu d'intérêt en raison de leur état de prodrogue au niveau plasmatique et d'une moindre variabilité des paramètres pharmacocinétiques (29).

Les recommandations du rapport Delfraissy 1999 (4) sont défavorables au dosage systématique des antirétroviraux. Les indications retenues qui concernent essentiellement les AP sont :

- L'échec virologique. L'intérêt est optimal dans l'échec précoce car à ce stade on suppose que le VIH ne présente pas ou peu de mutations de résistance. L'échec est fréquemment lié à un sous-dosage médicamenteux résultant d'un défaut d'observance ou de variations pharmacocinétiques.
- Les effets indésirables. En diminuant la posologie on peut améliorer la tolérance tout en conservant une concentration plasmatique efficace. Par exemple, les intolérances digestives ou systémiques avec le Ritonavir[®], les lithiases urinaires sous Crixivan[®] ou les phénomènes d'hépatotoxicité avec Viramune[®] sont favorisés par des concentrations plasmatiques élevées.

- Le risque d'interactions médicamenteuses. Beaucoup de données sont aujourd'hui disponibles concernant le résultat de l'association de deux molécules mais il est difficile de prévoir les conséquences dans les associations complexes d'une polymédication.

Un débat actuel est ouvert pour considérer la généralisation des dosages plasmatiques pour tout patient, un mois après l'initiation d'un traitement dans l'objectif d'une « personnalisation » rapide des posologies. Les résultats à 48 semaines de l'étude Viradapt montrent en effet que des concentrations optimales en AP (concentrations plasmatiques > aux CI50) ainsi que la réalisation de tests génotypiques conduisent à une meilleure réponse virologique (31). Toutefois, il reste à définir clairement les concentrations plasmatiques cibles des produits (limites de concentration minimale efficace et de concentration maximale toxique) et d'harmoniser les méthodes de dosage.

En 2000, le dosage des antirétroviraux n'est pas réalisé dans de nombreux hôpitaux et les dosages ne sont pas disponibles pour tous les médicaments. Cette méthode présente également l'inconvénient du coût et du prélèvement sanguin qui peut être vécu comme intrusif et mal accepté par le patient.

Plus récemment, le **dosage d'AP dans les cheveux** pour pallier leur demi-vie plasmatique trop courte a permis d'avoir un regard sur la prise au long court des médicaments : en coupant les cheveux tous les centimètres, on a un recul sur plusieurs mois de traitement. Le profil d'évolution dans le temps des concentrations capillaires est corrélé avec celui de la charge virale plasmatique et peut renseigner utilement en cas d'échappement thérapeutique. Cette technique se situe encore dans le domaine expérimental et ne constitue pas un outil de mesure en pratique médicale (30).

II.3.2 Le comptage des unités de prises médicamenteuses

C'est une méthode objective, peu coûteuse, fréquemment utilisée dans les études cliniques. L'observance des patients est évaluée par la différence entre le nombre d'unités dispensées et le nombre restant dans le conditionnement lors de la visite suivante (ou mieux, lors d'une visite surprise au domicile). Cette approche comporte divers inconvénients : le comptage ne donne pas d'indication sur « les moments » des prises et mesure des comprimés ou des gélules « sortis », à supposer alors que le médicament soit effectivement pris et au bon moment. Elle oblige les patients à venir avec tous les médicaments à chaque consultation, le

comptage demande un temps non négligeable et peut ne pas être précis si le patient utilise d'autres conditionnements pour répartir ses doses. Le patient peut également manipuler les comprimés s'il veut cacher son inobservance. En dehors du cadre de l'essai clinique, les patients peuvent trouver cette pratique inacceptable et son utilisation risque de dénaturer la relation avec les soignants (9).

II.3.3 Les systèmes électroniques de mesure (piluliers électroniques) ou monitoring électronique

Il s'agit d'un microprocesseur intégré dans le bouchon doseur du conditionnement des médicaments, qui enregistre la date et l'heure à chaque ouverture (les données sont ensuite récupérées par connexion du microprocesseur à un ordinateur). Ces dispositifs donnent des renseignements très précis sur le nombre et l'horaire des ouvertures, sans préjuger de la réalité de la prise. Ils permettent d'évaluer à la fois le respect des quantités prescrites et des rythmes de prise. Cependant, ils ont l'inconvénient d'être assez coûteux et impliquent une participation volontaire du patient qui est informé de l'enregistrement des prises (28). Les personnes doivent accepter la contrainte de transporter partout les conditionnements contenant chacun une seule spécialité : afin d'enregistrer de manière précise les heures de prise, le patient doit prendre toutes les doses directement du flacon et non pas les prélever pour les emporter lorsqu'il sort. Cette exigence entraîne des difficultés de transport et des problèmes de discrétion.

Deux systèmes sont actuellement disponibles : MEMS = Medication Event Monitoring System (Apex[®]) et eDEM Monitor (A-Ardex[®]).

Cette méthode est très utilisée lors d'études scientifiques, mais peu en pratique clinique excepté dans certains cas pour aider le patient à mieux adhérer à son traitement. En effet, les informations sur les heures où le traitement a été pris ou oublié, peuvent aider le médecin et le patient à élaborer un schéma de prise plus adapté. Dans un but similaire, il existe un bouchon qui affiche l'heure de la dernière prise et émet un signal sonore lorsque le patient doit prendre la dose suivante.

II.3.4 Le jugement du médecin

L'évaluation repose sur la capacité des médecins à distinguer parmi leurs patients ceux qui observent correctement leur traitement. Généralement, les médecins tendent à se reposer

sur des notions préconçues quant au patient censé être observant, notions qui sont souvent trompeuses (14) (32).

Des travaux récents dans le domaine du VIH, montrent que les médecins se trompent fréquemment dans l'estimation de l'observance des patients et ceci dans les deux sens : Les études comparent l'estimation de l'observance par les médecins aux données fournies par monitoring électronique (les données concernent la prise d'AP durant les 4 semaines précédant l'interrogatoire). Un quart des patients estimés observants à plus de 90% par les médecins ont en fait un taux d'observance < 80% et à l'inverse, parmi les patients estimés avec une adhésion inférieure à 80 %, 21 % ont une adhésion supérieure à 95 % (33) (34). Les auteurs concluent que l'estimation unique du médecin apparaît inadéquate pour prédire la réponse virologique ainsi que pour cibler les personnes nécessitant des interventions pour améliorer l'observance.

II.3.5 L'auto-déclaration des patients

Les techniques utilisées sont des **auto-questionnaires** ou des **entretiens dirigés**. Les méthodologistes s'accordent pour considérer ces méthodes peu onéreuses, simples et bien adaptées à la pratique clinique ainsi qu'à la réalisation de larges études scientifiques (échantillon important). Ce sont les seules méthodes capables de recueillir les effets indésirables du traitement, la motivation du patient et les obstacles à l'observance.

En revanche, ces outils sous-estiment le taux de non-observance car ils font appel à la mémoire souvent faillible au-delà des faits récents : c'est le biais de mémorisation (la précision de la mémoire s'estompe rapidement après un ou deux jours). De plus, ces techniques se heurtent aux réticences des patients à admettre qu'ils ne prennent pas correctement le traitement, notamment lorsque les données sont directement recueillies par l'équipe soignante du patient : c'est le biais dit de conformisme social (19). Ainsi, quand un patient déclare que le traitement a été parfaitement suivi, c'est souvent faux. Quand le patient dit qu'il oublie occasionnellement certaines doses, c'est habituellement un amoindrissement de l'importance de la déviation au schéma thérapeutique. Cependant, quand le patient affirme n'avoir pas pris le médicament, il dit vrai dans 99% des cas (11). En fait, le patient croit souvent être bien observant parce qu'il a une impression de régularité ou qu'il normalise les écarts ou simplement parce qu'il se soigne.

La comparaison aux techniques de mesures objectives (comptage des comprimés et/ou piluliers électroniques) laisse apparaître une surestimation d'environ 20 % des taux d'observance par auto-déclaration (33) (35).

On peut améliorer la précision de ces méthodes en s'intéressant au passé récent (hier, avant-hier) et par des choix judicieux de questions non accusatrices qui permettent d'avouer la non-observance tout en évitant de suggérer la réponse. L'auto-déclaration demeure quoi qu'il en soit une méthode subjective qui est fonction du degré de confiance réciproque et de la qualité du mode de questionnement. Il n'existe pas de questionnaire standard pour l'évaluation de l'observance dans le domaine de l'infection à VIH.

Evaluation de l'observance, les questions utiles et les autres (9) :

Les questions utiles

- Que pensez-vous de la façon dont vous respectez votre traitement ?
- Dites-moi comment vous gérez au quotidien vos prises de médicament ?
- Comment avez-vous organisé vos horaires de prise ces trois derniers jours ?
- Avez-vous des problèmes qui vous empêchent de prendre vos médicaments (effets indésirables, horaires de travail, enfants, etc.)
- Avez-vous ressenti des effets indésirables avec vos médicaments ? Ceux-ci vous ont-ils conduit à supprimer certaines prises ?
- Quelle est la prise la plus difficile de la journée ?
- Pensez-vous qu'il faille revoir les horaires de prise pour vous faciliter les choses ?
- Le schéma convenu perturbe-t-il vos habitudes alimentaires ?
- Montrez sur ce tableau, quels comprimés ou gélules vous prenez et combien de fois par jour
- Beaucoup de patients trouvent difficile de respecter un schéma thérapeutique et oublient parfois de prendre leurs médicaments, est-ce votre cas ? Si oui, prenez-vous la dose lorsque vous vous en souvenez ou « sautez-vous » simplement cette prise ?
- Avez-vous arrêté un jour entier ou plusieurs jours successifs la prise de vos médicaments ?
- Vous reste-t-il des médicaments à la maison ?

Et les autres

- Vous prenez bien vos médicaments, n'est-ce pas ? • Vous n'avez oublié aucune prise ?

Le fait d'interroger régulièrement le patient sur son observance thérapeutique soulignera l'importance de la régularité des prises. S'enquérir de l'observance permet également d'identifier les lacunes ou les fausses idées concernant la connaissance du traitement et de révéler les obstacles à l'adhésion.

II.3.6 Autres techniques

Il s'agit de prédire l'observance médicamenteuse en évaluant l'observance du suivi médical ou de l'achat des médicaments :

- Vérifier le délai entre les renouvellements d'ordonnance

- Contrôler la régularité de présentation aux rendez-vous de consultation.

Ces techniques donnent une estimation minimale de l'observance médicamenteuse mais peuvent être des compléments utiles aux autres méthodes.

Lorsqu'un patient se réapprovisionne toujours auprès de la même pharmacie, l'information fournie par le pharmacien au médecin d'un ou de plusieurs retards de renouvellement, peut permettre d'alerter et d'intervenir sur un éventuel problème d'observance. Ceci suppose une bonne collaboration entre médecins et pharmaciens (9).

II.3.7 Conclusion

L'évaluation régulière de l'observance thérapeutique est un point clé pour améliorer la compréhension et la motivation du patient quant au schéma prescrit et identifier les obstacles à la prise des médicaments. Cette évaluation vise principalement à favoriser l'observance. L'interrogatoire en termes bien choisis et de préférence multidisciplinaire est la technique la plus importante en pratique clinique. Dans la mesure où le patient refuse d'admettre qu'il oublie certaines doses, la mesure de l'observance au moyen d'autres techniques non subjectives par rapport à l'auto-rapportage peut ne pas aboutir au résultat escompté. En effet, mettre le patient face à l'imprécision de ses déclarations peut être ressenti comme une inquisition pénible et culpabilisante plutôt que comme un véritable partenariat. Par contre, l'utilisation des outils de mesure autres que les entretiens et les auto-questionnaires est un complément très utile dans certains contextes : pour aider le patient à identifier de manière précise d'éventuels problèmes d'observance, pour déterminer si des interactions médicamenteuses, une malabsorption ou des résistances contribuent à expliquer un échec

thérapeutique ou encore, pour conduire des travaux scientifiques (par exemple, si l'on cherche à corréler l'évolution de la charge virale avec le taux d'observance, le pilulier électronique semble indispensable) (12).

Il s'agit dans la pratique de positionner spécifiquement ces différents outils de mesure et d'utiliser au besoin plusieurs techniques de façon complémentaire.

II.4 OBSERVANCE THERAPEUTIQUE ET INFECTION A VIH

II.4.1 Introduction

Dans le cadre de l'infection par le VIH, l'observance thérapeutique est particulièrement difficile : patients majoritairement asymptomatiques lors de leur prise en charge, nombre généralement important d'unités médicamenteuses et de prises journalières, contraintes alimentaires, effets indésirables, nombreuses interactions médicamenteuses, traitement à vie et préjugés de la société sur la pathologie (12).

L'évaluation de l'observance aux antirétroviraux est complexe (nombreux critères à prendre en compte) et souvent biaisée, mais elle indique toutefois que celle-ci est plutôt médiocre : il semble que **30 % à 40 % des patients en moyenne ont une observance inférieure à 80 % et les taux d'observance se situent généralement entre 60 et 80 %** (32) (36) (37).

Avant même l'arrivée des trithérapies, le constat de l'inobservance était dressé chez les patients en monothérapie sous AZT ou en bithérapie avec INTI (38) (39). Les données de l'étude ACTG 175 (40) confirmant la supériorité de la bithérapie sur la monothérapie aux INTI, montrent que l'observance faisait fréquemment défaut : l'observance des INTI mesurée par monitoring électronique sur une période de 90 ou 365 jours est respectivement de 82 et 86 %, mais seulement 55 et 76 % des doses sont prises journalièrement et 27 % des doses journalières sont prises aux intervalles de fréquence requis.

Depuis l'arrivée des trithérapies, les implications de l'observance ont évolué comme l'explique le Dr Bideault de l'hôpital Rothschild à Paris (41) : « Lorsque l'on prescrivait l'AZT seul, on pouvait être plus laxiste sur l'observance. Aujourd'hui ce qui a changé c'est l'efficacité des nouveaux schémas thérapeutiques et cette efficacité est fonction de l'observance ».

Les mesures d'observance sont souvent issues des données d'essais cliniques ou de suivi de cohortes, citons notamment les cohortes françaises SEROCO, MANIF 2000 et APROCO.

Le projet APROCO débuté en 1997 consiste au suivi longitudinal de patients inclus dès la première prescription d'un traitement incluant une AP, 25 à 30 % des patients de cette cohorte reconnaissent ne pas avoir pris la totalité des doses d'AP lors de la semaine précédant les visites de suivi à 1 et 4 mois (42).

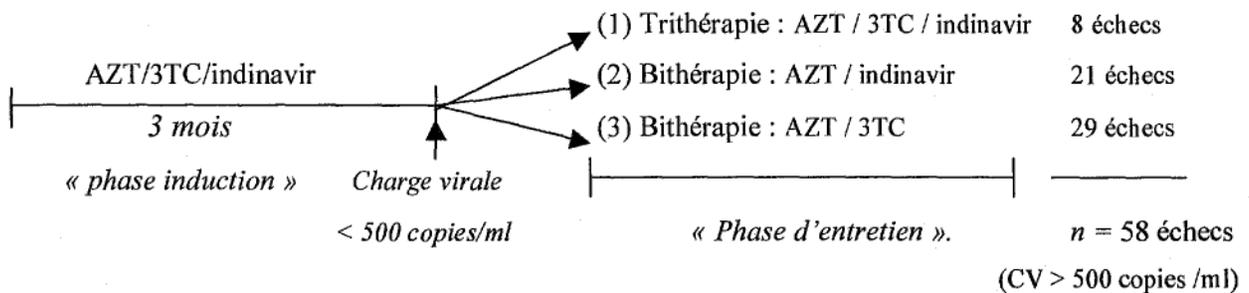
La cohorte MANIF 2000 comparait sur une année, l'observance d'un groupe de patients recevant une bithérapie sans AP et un groupe en trithérapie avec AP. Le pourcentage de patients se déclarant non observant pour la semaine précédant l'interrogatoire est identique dans les deux groupes : respectivement 28 % et 27 % (43).

Dans l'étude SEROCO consistant au suivi de 1988 à 1996 d'une cohorte de séropositifs sans contrainte médicamenteuse, 29 % des patients sont considérés non observant, c'est à dire se présentant à moins de 80 % des rendez-vous de consultation (38).

Dans une enquête nationale réalisée par l'association Aides en 1998, 23 % des patients interrogés par questionnaires auto-administrés reconnaissent avoir interrompu plusieurs fois leur traitement et 27 % seulement disent ne jamais sauter de prises de médicaments (44).

Une analyse récente des résultats de l'essai TRILEGE sur le traitement d'entretien « allégé », montre qu'un défaut d'observance du traitement, plus que la résistance des souches virales, semble responsable des échecs virologiques en phase d'entretien (45).

Schéma de l'essai TRILEGE :



Après une médiane de 6 mois en phase d'entretien, la proportion de patients considérés en échec virologique est de 20 %, soit 58 des 279 patients suivis.

L'observance a été évaluée par le comptage des d'unités thérapeutiques et la mesure du taux sanguin d'indinavir dans les bras (1) et (2). Une recherche de la présence de mutations a été effectuée dans les différents groupes. Pour déterminer les mécanismes des échecs virologiques, les auteurs ont comparé les 58 patients dont la charge virale est remontée pendant la période d'entretien, à 58 patients contrôles pour lesquels la réponse virale s'est maintenue au cours de cette même période.

Les auteurs indiquent les conclusions suivantes :

- Dans le bras (1) (trithérapie) : des taux faibles ou indétectables d'indinavir plasmatique, une observance médiocre pour l'AZT et le 3TC ainsi que le retour de la charge virale plasmatique proche du niveau initial, sont des facteurs qui suggèrent qu'un défaut d'observance est à l'origine des échecs virologiques.
- Dans le bras (3) (AZT/3TC) : un pourcentage d'observance identique pour les patients en échec virologique et les patients contrôles, l'apparition tardive (> à 6 mois) de la plupart des échecs avec un faible rebond de la charge virale, suggèrent que l'origine est plutôt un manque de puissance du schéma thérapeutique.
- Dans le bras (2) (AZT/indinavir) : les deux phénomènes : mauvaise observance et manque de puissance du schéma thérapeutique sont probablement tous deux responsables des échecs virologiques.

Pour les investigateurs de l'étude TRILEGE, ces résultats ont un impact majeur lors du management d'un traitement antirétroviral : il faut chercher avec soin la qualité de l'observance en cas d'échec virologique avant de changer le traitement.

Le Dr Markowitz, s'exprime sur la complexité des échecs aux traitements : « l'insuffisance virologique est multifactorielle et pas seulement le résultat d'une résistance multi-drogues. Sans aucun doute, l'observance est essentielle. Nous avons besoin de médicaments moins toxiques, plus simples d'emploi et mieux adaptés aux patients, mais comme l'indique l'étude TRILEGE, pas au prix d'une puissance réduite ».

II.4.2 Les différentes formes de non-observance

- **L'arrêt définitif** du traitement.
- **L'arrêt momentané** du traitement (vacances ou pauses thérapeutiques). Arrêt décidé par le patient pour une durée d'un à plusieurs jours.
- **L'« oubli » ou « saut »** de certaines prises.
- **Le décalage des horaires de prise** avec le non-respect des intervalles de prise.
- **Les prises groupées**. Consiste par exemple à prendre la totalité des médicaments en une ou deux prises par jour au lieu de trois.
- **Le non-respect des contraintes vis-à-vis de l'alimentation et des contraintes d'hydratation.**
- **Le non-respect d'interactions médicamenteuses.**

- *Les modifications de posologie.*
- *Les modifications ou ajouts de médicaments.*

Les principales raisons des sauts de prises données par les patients sont (12) (40) :

- l'oubli (raison la plus fréquemment citée)
- l'engagement dans des activités incompatibles avec la prise de médicaments ou des changements survenus dans la routine
- l'éloignement du domicile
- les effets indésirables
- l'aggravation de la maladie
- le stress, l'état dépressif et le rappel de la maladie par les traitements

II.4.3 Les enjeux de l'observance des traitements antirétroviraux

Quel est dans le domaine du VIH, le degré d'observance thérapeutique nécessaire afin d'obtenir une efficacité optimale des antirétroviraux et éviter l'échec thérapeutique ?

Ces niveaux d'observance demeurent encore scientifiquement mal établis mais des travaux préliminaires suggèrent qu'un strict respect (95 à 100 %) des doses prescrites conditionne le succès d'un traitement antirétroviral hautement actif.

II.4.3.1 Observance et réponse immuno-virologique

On sait désormais qu'il existe une **corrélation linéaire entre le degré d'observance et le pourcentage de succès virologiques c'est à dire de patients ayant une charge virale indétectable** (46).

L'étude prospective menée par Paterson et al a comparé sur une période de 3 mois chez 88 patients, le pourcentage de charge virale plasmatique indétectable et le niveau d'observance des AP mesuré à l'aide de piluliers électroniques (observance = nombre de doses d'AP prises / nombre de doses d'AP prescrites). Lorsque l'observance est inférieure à 70 %, le taux d'échec virologique est de 94 % versus 19 % pour un taux d'observance supérieur à 95 % (33) (tableau 1). Les auteurs ont également mis en évidence une corrélation entre le niveau d'observance et les bénéfices obtenus en terme de restauration immunitaire (tableau 2).

La même étude poursuivie sur une durée médiane de 6 mois (3-15 mois), fournit les résultats suivants (81 patients évaluables) : 22 % des patients ayant une observance égale ou supérieure à 95 % présentent un échec virologique, versus 80 % des patients ayant une observance inférieure à 80 % (47).

Observance des AP (mesure par piluliers électroniques)	% de patient ayant une charge virale inférieure aux limites détectables (< 400 copies / ml)
>95%	81
90% - 95%	64
80% - 90%	50
70% - 80%	25
< 70%	6

Tableau 1. Relation entre observance et charge virale plasmatique indétectable.
Selon Paterson et al (33)

Observance des AP (mesure par piluliers électroniques)	Variation moyenne du nombre de CD4 / mm ³
>95%	+ 60
80% - 95%	+ 54
< 80%	- 13

Tableau 2. Relation entre observance et taux de lymphocytes CD4.
Selon Paterson et al (33)

Une enquête de Hecht et al incluant 123 patients traités par AP avec mesure de l'observance par auto-questionnaire (prises médicamenteuses des 3 derniers jours), montre qu'un taux d'observance de 80 à 99% est associé à 60% de charge virale indétectable et moins de 80% d'observance à seulement 38% de charge virale indétectable (48).

Cette corrélation est également mise en évidence dans les protocoles thérapeutiques sans AP : l'étude INCAS (49) qui comparait 3 bras de traitement : AZT / névirapine, AZT / ddI et AZT / ddI / névirapine, trouve que le facteur non observance (mesure par auto-déclaration) double le risque d'échec virologique après obtention d'une charge virale indétectable quelque soit le bras de traitement.

Bien qu'il soit établi que l'observance mesurée par auto-déclaration des patients soit sur estimée par rapport aux mesures objectives (comptage des unités thérapeutiques, piluliers électroniques), plusieurs travaux dont l'étude de Hecht et al démontrent cependant la valeur prédictive de l'auto-déclaration d'un groupe de personnes sur la réponse immuno-virologique (48) (50).

Par exemple dans une étude américaine conduite chez 173 patients durant 6 mois, les personnes rapportant moins de 80 % d'observance (pour le mois précédent l'interrogatoire) présentent une augmentation moyenne de la charge virale de 0.2 log₁₀ copies/ml et une perte moyenne de 19.10⁶ CD4/l. Dans le groupe de patients se déclarant 100 % observant (plus de 95 % des doses prises), on trouve une diminution moyenne de la charge virale de 1.1 log₁₀ copies/ml et une augmentation de 72.10⁶ CD4/l. L'étude conclue à la nécessité d'une observance supérieure à 80 % pour parvenir à une charge virale indétectable (51).

Cependant, il ne faut pas conclure qu'une charge virale indétectable est un marqueur systématique d'une observance parfaite du traitement. Les données de l'étude ADEPT montrent en effet que chez les personnes ayant une charge virale indétectable (< 400 copies/ml), le niveau individuel d'observance peut extrêmement varier : de 33 à 100 %. Une proportion significative de patients ayant une charge virale indétectable nécessite donc des interventions pour améliorer l'adhésion au traitement et augmenter ainsi la probabilité de maintenir sur le long terme la réplication virale à un niveau indétectable (28).

II.4.3.2. Observance et résistance aux antirétroviraux

Le VIH possède une dynamique de réplication très active (10⁹ à 10¹⁰ virions produits par jour) et la copie en ADN du génome d'ARN viral par la transcriptase inverse se caractérise par de fréquentes erreurs de réplication (mutations) conduisant à une grande variabilité génétique de la population virale infectante (les mutations résultent donc de la réplication virale elle-même). Certaines mutations du génome viral peuvent conférer au virus la capacité à résister

aux antirétroviraux. Il s'agit de mutations dites de résistance s'effectuant sur les gènes viraux codant pour les deux enzymes cibles des traitements actuels : la transcriptase inverse et/ou la protéase. En présence des médicaments, va s'opérer une sélection au sein de la population virale hétérogène laissant uniquement les virus les plus aptes à la survie en présence du traitement, c'est la « pression de sélection » (52). Les variants résistants aux traitements ne sont pas susceptibles de préexister en nombre élevé chez un individu non traité, car ils sont en général incapables de se répliquer plus vite que les souches sauvages (53).

Pour certains médicaments anti-VIH, un niveau de résistance significatif exige la présence de plusieurs mutations séquentiellement accumulées, c'est le cas des AP et de la plupart des INTI. A l'inverse, pour d'autres molécules comme le 3TC ou les INNTI, une résistance peut se développer rapidement car une seule substitution est suffisante pour conférer un haut niveau de résistance (mutation 184V caractéristique du 3TC et mutation K103N des INNTI). En ce qui concerne les résistances croisées au sein d'une même classe, les mécanismes sont variables : pour les INNTI, la seule mutation K103N sur le gène codant de la transcriptase inverse, confère une résistance croisée quasi complète à toutes les molécules de la classe (éfavirenz, névirapine, delavirdine). Pour les AP, bien que les mutations majeures synonymes de résistance soient assez spécifiques de chaque molécule, elles favorisent les mutations secondaires qui conduisent lorsqu'elles s'accumulent à de hauts niveaux de résistances croisées. Les INTI ont également des profils de résistance différents mais cependant, après échec de précédents traitements, la réponse virologique à de nouveaux INTI est toujours réduite (54).

Il est montré que plus il persiste une réplication virale en présence de médicaments, plus les risques de développement de résistances aux traitements en cours sont élevés (53).

Les données de l'étude INCAS indiquent que 15 des 16 patients rapportant une faible observance au cours des 52 semaines de traitement par AZT/ddI/névirapine, ont développé une résistance à la névirapine contre aucune résistance apparue chez les 82 patients se déclarant bien observant (28).

La prévention du développement de résistances passe par l'obtention et le maintien d'une charge virale plasmatique indétectable c'est à dire au-dessous du seuil de détection des tests de dosage les plus sensibles (200 ou 20 copies/ml pour la PCR Roche, 50 copies/ml pour le B-DNA de Chiron-Bayer, 80 ou 40 copies/ml pour le test Organon), même si cela ne signifie pas l'arrêt de toute multiplication virale dans l'organisme (18) (54).

II.4.3.3 Recommandations thérapeutiques

Des principes précédents découlent les objectifs et les recommandations thérapeutiques actuels d'un traitement de première intention chez le sujet naïf (4) (55) :

La nécessité d'un **traitement intensif, continu et prolongé** : l'objectif du traitement est la **suppression profonde** (charge virale en dessous des seuils de détection les plus sensibles) **et durable de la réplication virale**.

Les travaux publiés confirment la valeur prédictive de la charge virale plasmatique quant à l'évolution de la maladie : on estime qu'une réduction de la charge virale de l'ordre de 1 log₁₀ est associée à une réduction de la progression de la maladie de 80 % (56). L'obtention d'une charge virale au-dessous de 20 copies/ml est prédictive d'une réponse antivirale prolongée et diminue significativement la probabilité d'un échec thérapeutique comparé à une charge virale comprise entre 50 et 400 copies/ml (40) (57).

Il faut éviter au maximum que le VIH ne se réplique en présence des antirétroviraux.

Ainsi, il faut veiller à une efficacité maximale des schémas thérapeutiques : choix d'associations suffisamment actives, observance des traitements, adaptation individuelle des posologies. L'introduction des antirétroviraux ne doit pas être progressive sauf si elle est justifiée par des raisons de pharmacologie ou de tolérance. En cas d'interruption du traitement, il est préférable d'interrompre toute la thérapeutique antirétrovirale plutôt que de suspendre une molécule, ce qui fragilise la puissance antivirale et expose au risque de développement de résistance vis-à-vis des molécules maintenues.

La règle est de préserver au mieux les options thérapeutiques de seconde intention en minimisant les risques de développement de résistances croisées.

Les recommandations préconisent l'utilisation de schémas thérapeutiques synergiques et puissants dits traitements antirétroviraux hautement actifs (HAART). Les associations les mieux évaluées à ce jour, comportent 2 INTI et 1 AP ou 2 INTI et 1 INNTI. Ces associations constituent un choix préférentiel lors d'un traitement initial (4) :

Association de 2 INTI et 1 AP ou 1 INNTI :

AZT + DDI	+		indinavir	ou		éfavirenz
AZT + 3TC			nelfinavir			névirapine
D4T + DDI			ritonavir			
D4T + 3TC						

A ces schémas classiques, correspond un nombre d'unités thérapeutiques journalières compris entre 6 et 16.

D'autres options possibles sont utilisées mais avec une expérience et une évaluation plus limitées. Par exemple : 3 INTI (AZT/3TC/abacavir ou DDI/D4T/3TC) ; 2 INTI + ritonavir + saquinavir-HGC ; 2 INTI + saquinavir-SCG.

Le choix d'une association doit **permettre la meilleure adhésion possible du patient au traitement et assurer une bonne tolérance.**

II.4.3.4 L'échec thérapeutique

L'échec thérapeutique est une notion large qui décrit une variété de situations survenant au cours d'un traitement anti-VIH. L'échec peut-être clinique avec survenue d'évènements témoins de la progression de la maladie ; l'échec peut-être à la fois immunologique et virologique avec réduction non optimale ou rebond de la charge virale et lymphocytes CD4 abaissés ($< 200/\text{mm}^3$). Enfin, les réponses au traitement peuvent être discordantes avec un échec virologique isolé ou un échec immunologique isolé (4).

L'échec virologique stricto sensu est défini comme toute valeur de la charge virale plasmatique supérieure aux limites de détection des tests virologiques les plus sensibles, puisque l'objectif virologique est l'obtention (après 6 mois de traitement) et le maintien d'une charge virale inférieure à ces limites (54).

Cependant, en pratique clinique le niveau d'ARN-VIH plasmatique au-delà duquel le patient est considéré en échec reste discuté. Cette limite est revue en fonction de chaque patient selon le niveau d'ARN viral pré-thérapeutique, le traitement actuel et les traitements antérieurs, les problèmes d'adhésion thérapeutique et la présence d'effets indésirables. Il est difficile d'interpréter des valeurs de charges virales comprises entre 500 et 5000 copies/ml, notamment chez des patients déjà multi-traités pour lesquels la réponse virologique au traitement est plus aléatoire (4).

Les raisons de l'échec virologique sont multiples et souvent intriquées (4) (58) :

- L'utilisation de **schémas thérapeutiques sous-optimaux** (mono ou bithérapie)
- Des **concentrations médicamenteuses plasmatiques sub-thérapeutiques** liées à :

- des défauts d'observance du traitement (qui peuvent avoir comme origine les effets indésirables)
- la présence de « réservoirs viraux » difficilement accessibles aux médicaments : système nerveux central, tissus lymphoïdes (ganglions, rate, etc.) et sécrétions génitales.
- des causes pharmacologiques :
 - ~ interactions médicamenteuses de type pharmacocinétique ou pharmacodynamique
 - ~ interactions alimentaires, interactions avec la prise de substances illicites
 - ~ mauvaise biodisponibilité de certaines molécules (ex : saquinavir HG)
 - ~ facteurs « hôte » : variations pharmacologiques physiologiques inter-individuelles, états pathologiques (malabsorption, perturbation hépatique ou rénale, anomalie du métabolisme intracellulaire, etc.).
- Les **résistances virales**
- Un **stade avancé de l'infection VIH à l'instauration du traitement.**

Il est établi que ce sont généralement des taux insuffisants de médicaments qui entraînent les échecs virologiques de première ligne aux traitements.

Les principales causes potentielles de l'échec virologique d'un traitement peuvent se résumer dans le tableau ci-dessous :

Causes liées au VIH	Causes liées au traitement	Facteurs « Hôte »
<ul style="list-style-type: none"> • Résistance aux médicaments <ul style="list-style-type: none"> - sélectionnée - transmise - préexistante • taux d'ARN-Viral plasmatique élevé au début du traitement • sanctuaires viraux 	<ul style="list-style-type: none"> • faible observance • interactions médicamenteuses • faible puissance intrinsèque du schéma thérapeutique • faible biodisponibilité de certains médicaments 	<ul style="list-style-type: none"> • taux initialement bas des lymphocytes CD4+ • causes physiopathologiques individuelles.

Les recommandations face aux échecs thérapeutiques confirmés font état des points suivants (4) (54) (59) :

- Rechercher les causes de l'échec :
 - *contrôler en premier lieu l'adhésion du patient au traitement*
 - rechercher les résistances aux médicaments (par génotypage et phénotypage)
 - effectuer des dosages plasmatiques de médicaments (recherche des causes pharmacologiques et contrôle de l'observance).

- Evaluer les options thérapeutiques disponibles en retraçant l'histoire médicamenteuse du patient.
- Intervenir rapidement lors des échappements de première ligne avant que la réplication virale n'ait durablement reprise avec le risque d'apparition et d'accumulation de mutations de résistance.

Les options thérapeutiques proposées sont :

- ***l'intensification thérapeutique*** : il s'agit d'ajouter un ou deux médicaments au traitement en cours, notamment lorsque la charge virale reste un peu élevée lors d'un premier traitement. Il faut cependant prendre garde de ne pas « gaspiller » inutilement de nouvelles molécules. Par exemple, l'ajout d'un INNTI à un schéma antirétroviral partiellement actif est à haut risque d'apparition rapide de résistances à l'ensemble de cette classe médicamenteuse.

- ***La modification du traitement*** : il est recommandé d'introduire une nouvelle classe thérapeutique non encore utilisée et d'essayer de choisir 2 ou 3 nouvelles molécules auxquelles le virus est théoriquement sensible (intérêt des tests génotypiques et phénotypiques).

L'arrivée de nouveaux médicaments parmi les INTI (FTC : emtricitabine, fddA : lodenosine), les INNTI (rescriptor, MKC-442 : émivirine) et les AP (Agénérase, ABT 378) va permettre de diversifier les schémas thérapeutiques. Dans la mesure où il existe en général une résistance croisée au sein d'une même classe, il est souhaitable de disposer de nouvelles classes de molécules : analogues nucléotidiques (ténofovir), inhibiteurs de fusion (T20), inhibiteurs d'intégrase. La mise à disposition rapide par les laboratoires pharmaceutiques de ces nouveaux traitements est au premier plan des actions menées par les associations de malades impliquées dans la lutte contre le VIH (60).

- ***Le maintien du traitement en cours*** : en l'absence d'alternative thérapeutique offrant de meilleures perspectives et après évaluation du risque de progression clinique et du délai d'obtention de nouvelles molécules, la poursuite du même protocole thérapeutique en dépit d'une réponse virologique imparfaite peut s'avérer la meilleure solution. Cette attitude, particulièrement lorsque la charge virale est inférieure (au moins 1 à 2 log₁₀) à la charge virale initiale, ne s'accompagne pas chez de nombreux patients d'une dégradation immunologique et clinique.

Cas des multi-échecs thérapeutiques avec de nombreuses résistances médicamenteuses :

Actuellement, cette situation concerne environ 5 à 8 % des patients de la file active hospitalière (4).

Selon les données de la base informatique DMI2 au dernier trimestre de 1998, 5.4 % des patients étaient en échec biologique majeur c'est à dire ayant une charge virale > 50 000 copies/ml et un nombre de CD4 < 200/mm³. Ce pourcentage augmente avec le nombre d'antirétroviraux reçus : ils sont moins de 4 % en échec majeur s'ils ont reçu moins de 6 médicaments, 21 % pour 9 médicaments et 40 % pour 12 médicaments et plus.

Les attitudes thérapeutiques envisagées chez ces patients sont les suivantes (4) (54) :

- Le « wash-out » : il s'agit d'une interruption thérapeutique programmée (2 mois d'arrêt en moyenne de tout traitement antirétroviral). En retirant la pression médicamenteuse, le virus semble perdre la majorité des mutations primaires, ce qui offre de nouvelles possibilités thérapeutiques. Le prix à payer est cependant, une perte importante de lymphocytes CD4, exposant au risque de progression clinique (61).
- Le recours à une méga ou gigathérapie comportant 6 à 9 médicaments associés, avec tous les problèmes d'observance, d'interactions médicamenteuses et de tolérance que cela suppose. La gigathérapie est généralement proposée après une période de wash-out. En pratique, très peu de patients sont capables de suivre et de tolérer de tels schémas thérapeutiques sur une longue période.

II.4.3.5 Conclusion

Les stratégies thérapeutiques actuellement recommandées et notamment les polythérapies antirétrovirales avec inhibiteurs de protéases, semblent exiger un « extraordinaire » niveau d'observance compte tenu en partie de « l'extraordinaire » dynamique de la réplication virale. **Une observance de 80% considérée comme correcte dans d'autres pathologies chroniques, apparaît insuffisante dans l'infection à VIH (12) : un taux d'observance inférieur à 95% est associé à une diminution importante de la proportion de patients ayant une charge virale indétectable et les études montrent qu'une adhésion < à 80% est associée à une non-réponse virologique et immunologique (47).**

Il reste à préciser les formes de non-observance les plus dangereuses : la majorité des études portent sur la proportion d'unités thérapeutiques consommées et n'évaluent pas les conséquences d'autres comportements d'inobservance : rythme des prises, pause thérapeutique, interactions alimentaires. Par exemple, il apparaît plus nuisible pour l'efficacité thérapeutique de prendre les doses de façon intermittente et aléatoire, plutôt que de suspendre totalement le traitement quelques jours. Il serait également utile de connaître la variabilité des seuils acceptables de non-observance selon la pharmacocinétique des différentes molécules (demi-vie plasmatique et intracellulaire, concentration minimale plasmatique à l'état d'équilibre, concentrations inhibitrices). Selon JP Moatti et M Souville, le débat sur les seuils acceptables de non-observance est d'autant plus important que les expériences antérieures rendent assez illusoire d'espérer sur le long terme une observance de l'ordre de 80 % ou plus pour des régimes médicamenteux complexes, contraignants, entachés d'effets indésirables fréquents et gênants (19).

Un défaut d'observance favorise à l'échelle individuelle, l'échec virologique à court terme (échec généralement caractérisé par l'absence de mutations de résistance) et plus sérieusement, compromet l'efficacité à long terme : risque d'émergence et d'accumulation de mutations de résistance fréquemment croisées au sein d'une même classe thérapeutique (58). L'observance est également la clé de l'efficacité collective des traitements du VIH : il faut prévenir que de nouvelles infections se produisent avec des souches virales multirésistantes comme il a déjà été rapporté (53) (62).

« En pathologie VIH, l'observance a des implications éthiques, médicales et de santé publique » soulignait en 1998 le rapport des groupes d'experts pour les stratégies d'utilisation des antirétroviraux (18).

II.4.4 Les facteurs de l'observance aux traitements anti-VIH

II.4.4.1 Introduction

La conception actuelle est que l'observance n'est pas reliée à une ou plusieurs variables socio-économiques, démographiques ou psychologiques, mais est un phénomène dynamique, complexe et multifactoriel. C'est la synthèse de plusieurs facteurs qui détermine dans chaque cas la conduite du patient (25). Chercher à établir un profil « type » de patient prédictif d'une mauvaise observance, risque de conduire à porter des jugements inadéquats sur certaines catégories de personnes et d'entraver le principe d'égalité des soins et des prescriptions (17). L'observance n'est pas un phénomène continu dans le temps, elle varie selon le moment, le vécu du patient, les effets indésirables ou d'autres événements ponctuels qui vont retentir sur la prise du traitement. Au vu de la littérature, les données psychologiques semblent plus importantes que les déterminants socio-économiques et démographiques classiques : l'âge, le sexe, l'origine raciale, le niveau d'instruction, la profession et la situation familiale qui ne permettent généralement pas de prédire l'observance du traitement (37) (51). Néanmoins, les facteurs psychologiques à eux seuls n'expliquent pas toutes les manifestations de non adhésion, ils restent tributaires d'un contexte relationnel dynamique et il faut se garder d'établir des relations univoques entre observance et « profil psychologique » (23).

Depuis la XII^e conférence internationale sur le sida en 1998 à Genève qui a révélé l'intérêt porté à la question de l'observance, de nombreux travaux sont publiés sur l'étude des facteurs de l'observance des antirétroviraux. Aux résultats souvent contradictoires, *seuls la dépression active et l'alcoolisme* semblent faire consensus pour être *les facteurs prédictifs de non observance les plus constants* (4) (32). A l'inverse, *la connaissance et la croyance du patient concernant la pathologie et l'efficacité des traitements semblent prédictifs d'une meilleure observance*. Certes, plusieurs travaux ont retrouvé une moindre observance chez des patients jeunes, de sexe féminin, en situation socio-économique précaire, appartenant à certaines catégories raciales ou encore chez les consommateurs de drogues, mais d'autres études ne retrouvent pas de telles relations et établissent que dès lors que des actions sont faites pour lever les obstacles économiques, culturels et sociaux, ces patients ont des niveaux d'adhésion comparables aux autres (17). Dans ce sens, les résultats de l'enquête française IPPOTHES (63), montrent que l'observance des traitements antirétroviraux par les personnes

en situation de « multivulnérabilité » est globalement similaire à celle observée chez les autres patients. Les conditions de vulnérabilité pouvaient être : un hébergement précaire, l'isolement, une faiblesse des ressources, des troubles psychiatriques, un faible niveau scolaire, l'absence de travail, l'absence de couverture sociale immédiate, un suivi médical chaotique ou inexistant et certains comportements sociaux (toxicomanie, prostitution, problèmes judiciaires, etc.). Une bonne observance (considérée comme la prise de tous les médicaments anti-VIH prescrits et moins d'une semaine d'interruption du traitement dans les six derniers mois) est constatée chez 65 % des patients. Ce résultat semble similaire à ceux relevés dans les populations non précarisées (37). Les patients moins observants sont ceux à un stade symptomatique de l'infection (55 % au stade sida contre 73 % chez les sujets asymptomatiques), les femmes (59 % contre 69 % d'homme), les patients qui doutent que le soignant croit en l'efficacité des traitements ou qui n'y croient pas eux-mêmes, les patients décrivant une inadéquation importante du plan de prise avec leurs activités quotidiennes et enfin, les patients qui ont le sentiment d'aller plus mal depuis qu'ils se traitent. Les enquêteurs concluent que la précarité, lorsque le patient bénéficie d'une prise en charge médicale, ne constitue pas un facteur de mauvaise observance. Les soignants également sondés dans l'enquête, considèrent eux à une grande majorité (84 %) que la précarité est un facteur de non observance.

Des conclusions identiques sont obtenues après suivi d'une cohorte américaine de 34 patients dits « marginaux » pour lesquels on retrouve un taux moyen d'observance mesurée par monitoring électronique de 67 % (46).

Les facteurs de l'observance :

L'observance, condition essentielle de l'efficacité thérapeutique met en jeu autant les attitudes de la personne que l'ensemble des conditions qui les permettent.

On classe généralement les déterminants de l'adhésion thérapeutique en quatre classes (14) (28) (40) :

- ⇒ **Les facteurs liés au traitement**
- ⇒ **Les facteurs liés à l'environnement**
- ⇒ **Les facteurs liés au patient**
- ⇒ **Les facteurs liés à la relation patient-soignant**

II.4.4.2 Les facteurs liés au traitement

Un certain nombre de paramètres peuvent influencer l'observance :

- ***L'efficacité du traitement.*** C'est un facteur essentiel de l'observance thérapeutique.

Une aggravation de l'infection chez une personne en traitement entraîne généralement un relâchement de l'observance (9) (27).

- ***Le nombre de médicaments différents*** (médicaments anti-VIH et prescriptions associées)

Plus ce nombre est élevé, plus le risque de confusion des médicaments est important et les modalités de prise complexes.

- ***Le nombre journalier d'unités médicamenteuses et la fréquence quotidienne des prises***

La probabilité d'une bonne adhésion est à priori inversement proportionnelle à ces deux paramètres comme le montrent différentes études (64) (65). Mais contrairement aux idées majoritairement admises, il semble que le facteur 2 versus 3 prises quotidiennes ne soit pas un élément toujours significatif d'une meilleure observance, quelques études vont dans ce sens (16) (33).

- ***Les contraintes alimentaires*** imposées par certains médicaments sont un obstacle à une bonne observance car il est difficile de modifier et régler les comportements alimentaires. Selon l'enquête de Aides (44), 37 % des patients considèrent que la prise à distance des repas représente une réelle difficulté dans le suivi du traitement.

- ***La présentation et la saveur*** des médicaments (formulation galénique).

Dans l'idéal le médicament doit être agréable au goût et facile à prendre mais la formulation galénique de certaines molécules anti-VIH ne répond pas à cet idéal.

Selon l'enquête de Aides (44), la taille et le goût des médicaments représentent une difficulté dans la prise du traitement pour environ 30 % des patients.

- ***La tolérance et les effets indésirables.***

Les nombreux et fréquents effets indésirables survenant lors d'un traitement antirétroviral sont un obstacle majeur à l'observance.

Les effets à court terme sont généralement bien documentés, mais le peu de recul avec les nouveaux schémas thérapeutiques et une mise sur le marché rapide des molécules du fait de l'urgence, font que les conséquences à long terme sont mal connues. Toujours selon l'enquête de Aides (44), 98% des personnes sondées déclarent ressentir au moins 1 effet indésirable et 37 % entre 11 et 15. Parmi les plus fréquents, figurent la fatigue, les troubles digestifs

(flatulence, ballonnement, nausée, diarrhée), les troubles sexuels et les modifications corporelles de la répartition des graisses.

Outre les risques de non-adhésion au traitement, la survenue d'effets indésirables est un facteur d'isolement et de dépression.

Les effets indésirables sont vécus par de nombreux patients comme un passage obligé dans l'histoire du traitement et paradoxalement, 63 % des patients sondés dans l'enquête de Aides (44), déclarent que les effets indésirables n'ont aucune répercussion sur leur motivation à prendre le traitement. De même, les résultats de l'enquête IPPOTHES (63) montrent que les effets indésirables ont une influence conséquente sur l'observance uniquement lorsqu'ils sont vécus comme particulièrement importants. Toutefois, les transformations corporelles qui signent la lipodystrophie ont un impact psychologique difficilement acceptable : modification de l'image de soi, sentiment de la perte du pouvoir de séduction et rendu visible de la maladie alors que rien ne la dénonçait jusque-là (10).

- *Les répercussions du traitement sur le mode de vie.*

Plus les changements d'habitudes engendrés par la prise d'un traitement sont nombreux et contraignants et plus l'adhésion sera difficile. Les schémas thérapeutiques anti-VIH obligent les personnes à développer et modifier un certain nombre de routines qui peuvent bouleverser le rythme d'alimentation, de sommeil, la vie sociale et professionnelle. Ces atteintes au style de vie représentent un facteur répété de frustration que la personne devra surmonter (23).

- *la durée du traitement*

Dans l'état actuel des connaissances, le traitement anti-VIH est un traitement continu à vie. Plusieurs travaux ont étudié les conséquences d'interruptions programmées du traitement chez des patients ayant une charge virale < à 20 ou 50 copies/ml. Dans tous les cas (à l'exception du « patient de Berlin » (66)), les résultats montrent que l'arrêt du traitement est suivi en quelques jours (6 à 15 jours en moyenne) d'un rebond de la charge virale au-dessus de 500 copies/ml (67) (68). Au cours de la « XIII^e internationale AIDS conférence » de Durban en juillet 2000, plusieurs résultats préliminaires d'essais comparatifs de traitements continus avec des interruptions thérapeutiques programmées ont été présentés. Certains résultats paraissent encourageants, mais les risques immunologiques et virologiques justifient la poursuite des évaluations avant une éventuelle application de ces stratégies (69). L'observance des antirétroviraux s'inscrit donc dans un concept de continuité et de durée particulièrement difficile à accepter, notamment chez les patients jeunes.

II.4.4.3 Les facteurs liés à l'environnement (facteurs socio-environnementaux)

L'observance est positivement corrélée au soutien social, alors que l'isolement est un facteur de mauvaise observance. Les paramètres qui entrent en jeu sont :

- ***L'entourage familial et relationnel du patient*** : le degré d'acceptation par l'entourage de la séropositivité et du traitement, la qualité du soutien et de l'accompagnement, le partage d'expériences et d'opinions.
- ***La situation professionnelle, économique, sociale et culturelle du patient.***
- ***Les difficultés et la capacité d'accès aux structures de soins et aux médicaments.***
- ***La stigmatisation de la pathologie VIH.*** La représentation collective de la pathologie VIH reste assez négative : assimilation à une marginalité voire à une décadence. Aujourd'hui encore, il est difficile de parler de sa séropositivité par peur d'un rejet de l'entourage. Le fait de prendre un traitement anti-VIH entraîne une rupture d'intimité qui vient mettre à jour la séropositivité et les patients qui veulent cacher cet état rencontrent des difficultés à observer un schéma thérapeutique complexe. Des réponses à l'enquête de Aides (44), il ressort que 64 % des personnes prennent leur traitement en cachette lorsqu'elles sont en présence de tierces personnes (hors enfants et conjoint).

II.4.4.4 Les facteurs liés au patient

Les caractéristiques du patient en jeu dans l'observance sont multiples, à la fois cognitives, comportementales, émotionnelles (10) (23) (26) :

- Les ***variables psychologiques*** et les ***facteurs émotionnels***. La tristesse, le découragement, la solitude, l'anxiété ou un état dépressif sont autant d'états émotionnels fréquents dans l'infection à VIH qui peuvent causer des états momentanés d'inobservance.
- ***L'acceptation par le patient de la séropositivité et du traitement***, sa capacité à construire un projet de vie prenant en compte l'infection (des habitudes et des satisfactions antérieures doivent être abandonnées, de nouvelles contraintes sont imposées. Les stades de déni, de révolte puis d'acceptation sont inévitables).
- ***La motivation du patient à l'égard de la santé en général.***
- ***L'estime de soi ainsi que la présence ou non d'un lieu de contrôle interne*** (tendance à attribuer les événements de son existence à des causes internes, c'est à dire à ses propres décisions et à sa volonté).
- ***Le niveau de connaissance de la pathologie et des traitements.***

- *L'histoire personnelle* : le stade de l'infection, la perception de son état de santé, les antécédents d'infections opportunistes et d'effets indésirables, les échecs thérapeutiques antérieurs. Les personnes ayant des antécédents d'infections opportunistes sont souvent décrites mieux observantes, probablement parce qu'elles ont une conscience plus aigüe de la sévérité de l'infection (40).
- *Les représentations du patient de la maladie et des traitements*. Le lien entre les représentations et l'observance est particulièrement fort (63) (26). Une représentation résulte d'un ensemble de croyances, d'opinions et d'informations, elle dépend de la personnalité du patient, de son environnement et de la relation aux soignants.
- *La perception des bénéfices et des risques attendus*. La conviction du patient dans l'efficacité du traitement et des recommandations médicales est un facteur essentiel de bonne adhésion (70). Le patient doit percevoir les conséquences à long terme de la non observance.

Le modèle des croyances de santé ou « Health Belief Model » (71), souligne l'importance des croyances sur le comportement de la personne. Pour accepter de se traiter et persévérer dans l'application du traitement, le patient doit :

- Etre persuadé qu'il est bien atteint par la maladie
- Penser que cette maladie et ses conséquences peuvent être graves
- Penser que suivre son traitement aura un effet bénéfique
- Penser que les bienfaits du traitement contre balancent avantageusement les effets indésirables et les contraintes.

La plupart du temps, les effets indésirables ainsi que les contraintes de prise, s'ils ne sont pas vécus comme particulièrement importants ou très difficilement gérables, ne suffisent pas à altérer le bénéfice d'une amélioration de la situation physique lorsqu'elle existe (44) (63).

Cependant, chez une personne infectée et traitée à un stade asymptomatique, l'initiation du traitement marque symboliquement l'entrée dans la maladie et le manque de perception du risque imminent de progression vers le sida rend difficilement acceptable le bénéfice du traitement. Ce patient souhaitera rapidement s'affranchir des contraintes et des effets indésirables car sa vie était meilleure sans traitement (72). De plus, les prises médicamenteuses sont un rappel quotidien de la persistance du VIH dans l'organisme, ce que le patient voudrait parfois oublier...(26)

Avec l'arrivée des trithérapies, l'allongement significatif de la durée de vie fait que la mort n'apparaît plus comme le point de mire obligé. L'appréhension réside à présent dans la peur de l'échec thérapeutique et des effets indésirables. Catherine Tourette-Turgis résume ainsi l'évolution de la situation : « le sida avait mis la mort en place de maître, les traitements allaient mettre la loi de l'observance en place de maître » (72).

Actuellement, l'amélioration évidente de la majorité des patients, fait malheureusement oublier l'état stationnaire ou aggravé de certains et face à l'augmentation des échecs thérapeutiques, les personnes ressentent une impression d'inégalité et de fragilité des situations : « Cela va mieux, mais pour combien de temps ? », « Comment continuer de croire aux traitements après plusieurs échecs thérapeutiques ? » (72).

II.4.4.5 Les facteurs liés à la relation patient-soignant

La relation patient-soignant détermine le contexte d'acceptation et d'adhésion au schéma thérapeutique (24) (26). Cette relation est déterminante dans les représentations que le patient se fait de l'infection et des traitements. Tout comme les patients, les médecins ont leurs propres opinions sur l'efficacité de certains antirétroviraux, sur les effets indésirables, sur l'importance d'une prise correcte et sur la façon de prendre un traitement. **La conviction qu'a le médecin de l'efficacité et de la réussite du traitement** renforce la conviction du patient et par-là même son observance (14) (63).

Les facteurs à prendre en compte sont :

- la **qualité du niveau relationnel** : la **confiance mutuelle, l'écoute, le dialogue, la disponibilité** sont positivement associés à l'adhésion (14).
- la **capacité à élaborer ensemble un projet thérapeutique** et à définir des objectifs mutuels.
- la **qualité et la continuité du suivi médical et de l'organisation des soins** (délais de rendez-vous, proximité, qualité de l'accueil, attente aux consultations, etc.). L'observance est toujours associée aux notions de régularité du suivi médical et de maintien de la dynamique de soins.
- le **niveau d'information** de l'un comme de l'autre.

L'infection par le VIH fait l'objet de plusieurs discours : discours médical, associatif, politique et médiatique. Les patients doivent trouver leurs propres repères dans cette multitude d'informations parfois confuses et contradictoires. Cette situation entraîne une nouvelle

relation patient-soignant dans laquelle le médecin doit se situer en fonction de ses connaissances mais aussi par rapport à ce que le patient a pu lire ou entendre.

- *La manière dont les informations sont fournies* par les soignants. Par exemple, plus l'ordonnance est lisible, précise et expliquée au malade, plus l'adhésion est favorisée (23).

II.4.5 Optimisation de l'adhésion aux antirétroviraux

II.4.5.1 Introduction

Suite à la circulaire de juin 1998 fixant les orientations prioritaires dans le domaine de la lutte contre le sida (73), la direction générale de la santé (DGS) a réuni un groupe de travail multiprofessionnel chargé de réfléchir aux conditions de l'accompagnement des séropositifs. Des recommandations sont parues en automne 1999 (2). Elles fournissent un cadre minimum commun aux actions actuellement en cours, en définissant le type d'interventions les mieux à même d'aider les patients à accepter et suivre leur traitement. Dominique Bessette médecin inspecteur de la santé publique à la DGS souligne la finalité de ces recommandations : « Nous souhaitons inciter les médecins et l'ensemble des professionnels à suivre des formations sur le thème de l'adhésion, favoriser la mise en place de consultations de soutien thérapeutique, tant à l'hôpital qu'en ville ».

Les méthodes décrites permettant d'optimiser l'adhésion au traitement sont classiques : elles consistent à permettre aux patients de s'investir au maximum dans les traitements proposés ainsi qu'à permettre aux soignants d'améliorer leur écoute et leur disponibilité face à eux (4).

Il est recommandé une attention particulière :

- à la préparation au traitement puis à l'évaluation permanente des difficultés rencontrées par le patient
- au dialogue et à l'instauration d'une écoute attentive
- à la coopération entre les différents intervenants, notamment pour les personnes en situation précaire.

II.4.5.2 Les démarches d'aide à l'adhésion

La prise en charge actuelle de l'infection à VIH nécessite un accompagnement aux personnes pour permettre une adhésion volontaire aux démarches de traitement. ***Cet accompagnement qui doit être librement consenti, comprend : un soutien individuel et le soutien des proches, une prise en charge psychologique et sociale, l'information et l'éducation du patient*** (2) (4).

L'accompagnement du patient implique un partenariat de l'ensemble des acteurs, qu'ils soient hospitaliers ou libéraux : médecins, pharmaciens, infirmiers, psychologues, autres professions médicales et paramédicales, travailleurs sociaux, personnel associatif. Il doit être organisé en fonction de chaque personne selon sa personnalité, son mode de vie. Il doit être proposé très tôt avant la première prescription et se poursuivre lors du traitement.

Dépistage et prise en charge

□ Créer le lien entre le dépistage et la prise en charge :

Il s'agit d'assurer un rôle de soutien et de suivi lors de l'entretien pré-test (acceptation du dépistage) et de l'annonce du résultat quel qu'il soit. Les professionnels doivent orienter vers une prise en charge dans une structure de soins référente VIH, préparer à l'éventualité d'un traitement et informer sur les aides sociales et psychologiques. ***Le patient doit se sentir accompagné dans un continuum***, cela est normalement facilité par les réseaux ville-Hôpital (4).

□ Organiser la prise en charge :

Le préalable est d'assurer à la personne une stabilité du logement, la garantie d'une alimentation régulière et un statut social donnant lieu à une prise en charge financière et un accès de qualité au système de soins. En effet, les situations de précarité et de vulnérabilité plus fréquentes aujourd'hui chez les personnes infectées, demeurent corrélées à l'adhésion thérapeutique. Des dispositifs réglementaires ont été instaurés pour répondre à ces problématiques, notamment par le biais de la couverture maladie universelle (CMU) et de l'aide médicale d'état (AME) entrées en application en janvier 2000 (74) (75).

De plus, le suivi d'un traitement exige des capacités physiques et psychologiques minimales. La DGS souligne que la présence de psychologues et d'assistantes sociales est souhaitable dans les centres de prise en charge de l'infection à VIH. Pour les personnes en grande difficulté, il existe des structures d'accueil comme « les appartements de coordination thérapeutique » destinés à l'hébergement des personnes infectées par le VIH en situation de précarité ou d'isolement et nécessitant une prise en charge médicale. Ces structures ont pour mission une prise en charge médico-sociale globale, en veillant tout particulièrement à l'adhésion thérapeutique et au suivi des traitements (76).

Il est nécessaire de faciliter l'accès aux consultations et aux médicaments : proximité, horaires adaptés, dispense d'avance des frais, etc. Le système de double circuit de dispensation ville/hôpital des antirétroviraux effectif depuis le 30 octobre 1997 répond à cet objectif (77). Cette mesure innovante en France permet de laisser le choix du lieu de retrait des médicaments, d'assurer le respect de la confidentialité, d'améliorer l'accueil de proximité via les officines de ville et de préserver l'expertise et l'expérience acquises par les pharmaciens hospitaliers dans un contexte de complexité accrue de la prise en charge thérapeutique (78).

Mise en place et suivi du traitement

Les interventions portent sur trois axes principaux (2) (4) (27) (28) (70) :

- Les patients : **développer l'éducation thérapeutique** et **favoriser l'utilisation d'outils d'aide à l'observance** (stratégies centrées sur le patient).
- Les professionnels de santé : **améliorer la formation de tous les acteurs impliqués dans la prise en charge** des patients et **développer le travail en réseau** (stratégies centrées sur les soignants).
- Les traitements : **Simplifier les schémas thérapeutiques et améliorer leur tolérance** à court et à long terme (stratégies centrées sur les traitements).

II.4.5.3 Stratégies centrées sur le patient : l'éducation thérapeutique

Pour permettre l'adhésion au traitement, deux conditions sont essentielles :

Vouloir se traiter et savoir ce qu'est le traitement

La motivation personnelle du patient est primordiale, en particulier lorsque le traitement n'est pas curatif mais stabilisant (70). Le patient doit être convaincu de la nécessité du traitement tout en ayant évalué les risques et les contraintes.

Le patient doit acquérir les connaissances spécifiques et une capacité d'autonomie lui permettant de gérer son traitement au quotidien, prendre un certain nombre de décisions et partager les choix médicaux. La **démarche d'éducation thérapeutique** vise ces objectifs (22).

L'éducation thérapeutique implique une participation active de la personne, elle ne doit pas se cantonner à la simple transmission d'informations. Il s'agit de fournir des explications claires et adaptées aux capacités de chacun et de s'assurer de la compréhension (questionner et faire reformuler le patient). L'expression du patient est essentielle dans l'apprentissage : elle permet de reformuler ses représentations, comprendre ses craintes et ses difficultés. Le patient doit être confronté à l'analyse et la réflexion, il doit exercer ses capacités à réagir lors de situations particulières (simulations de situations).

L'éducation du patient peut-être réalisée par le médecin en charge de la pathologie VIH, mais plus généralement par un ensemble d'acteurs intervenant sur le parcours du patient. Cette démarche doit être facilitée par la mise en place « d'équipes d'éducation à la santé » et par la présence au niveau des centres de prise en charge du sida, d'un professionnel référent coordonnateur des actions d'éducation et de formation (2).

L'éducation peut se réaliser lors de consultations, de stages, de soirées, etc. L'offre doit pouvoir se décliner en fonction des souhaits du patient, en entretiens individuels et/ou collectifs. Les programmes d'éducation utilisent des techniques et des supports interactifs : films vidéo, cédéroms interactifs (par exemple le CD Rom « PIERO » conçu en partenariat avec les laboratoires GlaxoWellcome par une équipe multidisciplinaire d'acteurs de santé), jeux éducatifs, livrets pédagogiques...

L'information couvre les points suivants :

- le système immunitaire et la dynamique de l'infection à VIH
- les objectifs et les bénéfices du traitement
- les traitements : mécanismes d'action, modalités de prise, motifs justifiant les contraintes d'administration, règles de conservation
- l'avancement de la recherche
- les modalités de suivi (clinique et biologique) d'un traitement
- les enjeux de l'observance thérapeutique, les résistances aux médicaments
- les effets indésirables et leur prise en charge
- Divers (diététique, compléments alimentaires, soutien psycho-social, apport des médecines douces, présentation des revues traitant du sida, etc.).

L'éducation doit permettre au patient de concrétiser la nécessité de l'adhésion thérapeutique et tout au moins, d'éviter le développement de comportements d'inobservance par ignorance.

Pour ce qui est de l'information sur les effets indésirables, il semble qu'en discuter ne les crée pas et les patients qui n'y sont pas préparés risquent d'interrompre leur traitement ou modifier des règles essentielles de prise. Les effets indésirables doivent être présentés au patient comme des éventualités, en signalant systématiquement l'existence de patients qui n'en souffrent pas afin qu'il ne voit pas ces effets comme une prédiction assurée (26).

Lors de la prise en charge thérapeutique, les points suivants font consensus dans l'ensemble de la littérature (2) (4) (70) (79) :

□ Il est essentiel de **dissocier l'annonce de la séropositivité et la mise en route du traitement**. Comme il n'y a jamais urgence à traiter (sauf cas particuliers des accidents d'exposition, du sida déclaré et de la primo infection), il faut prendre le temps de réfléchir avec le patient de l'opportunité de commencer ou de différer le traitement et de s'assurer des bonnes conditions de l'adhésion (support social, difficultés personnelles, pathologies associées, etc.). Le patient doit bénéficier de temps pour réfléchir et « construire la décision » de se traiter. Les patients doivent durant cette phase pouvoir bénéficier d'une aide psychothérapeutique (10).

□ **Il faut informer et éduquer avant de traiter**. Toute proposition thérapeutique suppose au préalable une bonne connaissance par le patient de l'infection à VIH et des objectifs du traitement. Cette étape peut être réalisée par la mise en place de consultations pré-thérapeutiques.

□ **Patient et soignant doivent élaborer ensemble une stratégie thérapeutique en lien avec le projet et les habitudes de vie du patient**. Il faut envisager les différentes combinaisons possibles, décrire les modalités de prise, les contraintes, les effets indésirables et choisir avec le patient la combinaison la mieux adaptée dans l'immédiat et à long terme. Cela suppose que le médecin s'informe minutieusement sur l'organisation de vie du patient (heures de sommeil et de repas, habitudes alimentaires, horaires de travail, loisirs, nécessité du secret, etc.). **Il est fondamental qu'une adéquation correcte au mode et au rythme de vie de la personne puisse être effectuée**. Le patient devra évaluer ce 1^{er} programme choisi et voir rapidement si des réaménagements sont nécessaires.

□ Le patient est informé que la **discussion autour de l'observance sera systématique** car essentielle à l'établissement d'une collaboration profitable au succès thérapeutique.

La relation médecin/malade doit aboutir à ce que le malade participe aux décisions et assume sa prescription. Il est important de délivrer un rationnel clair sur l'importance de l'observance dans la réussite du traitement et d'expliquer que l'échec du traitement prescrit risque de limiter l'efficacité des schémas thérapeutiques futurs (résistances croisées). L'objectif de ces propos n'est pas de terrifier les patients mais de leur faire accepter une responsabilité dans l'issue du traitement (40).

- Il est nécessaire de **bien définir les objectifs du traitement à court et à long terme** : expliquer quelles sont les améliorations attendues, à quel moment il conviendra de les apprécier et ce qu'il sera possible de faire si elles ne se produisent pas.
- Puisqu'il est établi que les patients oublient approximativement la moitié des informations orales délivrées par le médecin dans la minute suivant la consultation (40), **une partie de l'information devrait être fournie sous forme écrite pour être consultée au domicile.**
- La visualisation lors des consultations des médicaments eux-mêmes ou de leur photographie favorise la compréhension.

Concernant plus spécifiquement le suivi d'un patient en traitement :

- Régulièrement, il faut **évaluer la compréhension du patient** et **favoriser l'expression** de son vécu avec les traitements, tant physique que psychologique.
- Pratiquer à **chaque consultation des bilans d'adhésion-observance** avec évaluation des difficultés rencontrées par le patient.
- Conforter la motivation** du patient (« feed-back positif ») : résultats biologiques ou cliniques favorables, perspectives d'amélioration, réduction éventuelle du nombre de consultations, reconnaissance des efforts en matière d'observance.
- Développer une **surveillance accrue par rapport aux échappements thérapeutiques.** L'observance est un point de questionnement critique chez les patients qui viennent de changer de traitement, chez ceux qui n'ont jamais atteint une charge virale indétectable ou qui sont en situation de rebond virologique.
- Maintenir la vigilance** au cours du temps : détecter les moments de fragilité et soutenir les personnes dans ces moments où le désir de se soigner peut être remis en question.
- Lutter contre la lassitude** : proposer par exemple la participation à un groupe de parole ou à une consultation de soutien.

- *Les groupes de parole* thématiques sont principalement organisés par les associations de malades. Ils établissent un lien entre la formation et le soutien et permettent d'éviter l'isolement. Les personnes infectées par le VIH peuvent se rencontrer, partager des expériences et s'exprimer librement sans être l'objet d'un regard médical.

- *Les consultations de soutien thérapeutique.* Ces consultations sont proposées avant ou pendant le traitement et devraient être pluridisciplinaires (80). Elles reposent sur une démarche de « counseling » défini comme un accompagnement psychologique, éducatif et social d'une personne confrontée à la nécessité d'opérer un certain nombre de changements dans le but de gagner ou de reprendre le contrôle sur sa vie et son histoire (81). Catherine Tourette-Turgis travaille à la mise en place de programmes de counseling adaptés à l'infection à VIH, elle développe cette activité au sein de « Comment Dire », organisme ayant pour vocation principale la formation professionnelle continue. Elle est l'auteur du « Guide de Counseling » (72) exposant les techniques des consultations.

□ Les recommandations de la DGS précisent de plus que des **consultations infirmières d'aide à la thérapeutique**, par des infirmières formées, devraient pouvoir être proposées en lien avec la consultation médicale (2).

Le rôle du pharmacien :

Lors de la délivrance des médicaments, le rôle du pharmacien s'exerce à plusieurs niveaux (22) (40) :

- **Aider les patients dans leurs démarches administratives** pour l'ouverture des droits et faciliter l'accès aux traitements en mettant systématiquement en œuvre la procédure d'avance des frais.

- **Promouvoir la prévention et le dépistage :** sensibiliser et informer sur les risques de contamination, sur la prévention des réinfections et des co-infections VHC et VHB.

- **Savoir orienter le patient :** associations de malades, médecins, services sociaux, etc.

- **Accueillir le patient et instaurer une communication :**

Etablir un climat de confiance, être à l'écoute, susciter les questions et l'expression. Créer des zones de confidentialité nécessaires à la réalisation de « consultations de dispensation ».

- **Poursuivre et compléter régulièrement l'éducation du patient**

- Evaluer l'adhésion thérapeutique :

→ Evaluer la compréhension de la prescription en favorisant la formulation par le patient. Par exemple, demander au patient de décrire le schéma thérapeutique et ses contraintes.

→ Estimer régulièrement l'observance à chacun des médicaments du protocole et rechercher les obstacles à l'adhésion. Rassurer et encourager le patient pour la poursuite du traitement.

Par l'intermédiaire de simples questions issues du modèle des croyances à l'égard de la santé, le pharmacien peut explorer 4 points majeurs de l'adhésion thérapeutique :

- *Le patient se perçoit-il réellement malade ?*
- *Comment perçoit-il les risques de cette maladie ?*
- *Comment perçoit-il l'intérêt du traitement proposé ?*
- *Comment perçoit-il les inconvénients et les bénéfices du traitement ?*

- Contrôler et analyser l'ordonnance, promouvoir le bon usage du médicament :

Réaliser une analyse pharmaceutique de la prescription avec prise en compte des ordonnances associées et de l'auto-médication. Surveiller particulièrement la surmédication préjudiciable à l'observance.

→ Renseigner le patient sur ses médicaments, leur bon usage, les contre-indications et les précautions d'emploi, rappeler les durées et les modalités de conservation (particulièrement lors de l'utilisation d'autres conditionnements ou pour le transport : nombreux médicaments anti-VIH sont sensibles à l'humidité, à la chaleur et à la lumière).

→ Fournir des conseils pratiques : on peut par exemple indiquer les comprimés qu'il est possible d'écraser ou dissoudre dans de l'eau ou d'autres boissons (les comprimés de videx[®], viracept[®] et rescriptor[®] peuvent se dissoudre dans l'eau)

→ Mettre à disposition des documents d'information sur les traitements.

- **Expliquer les risques d'effets indésirables** (notamment pour Ziagen[®] et Viramune[®] en début de traitement).

- **Vérifier la tolérance** du traitement : rôle important dans l'écoute et le recueil des effets indésirables.

- **Réaliser un plan des prises personnalisé** : document détaillé représentant le contenu de chaque prise quotidienne et son organisation selon les heures, les repas, les activités...

- Insister sur les modalités à respecter impérativement et éclaircir certains points : par exemple, les notions de prise « à jeun » ou « aux repas » sont souvent mal interprétées (expliquer les délais nécessaires avant ou après un repas). Que signifie une collation légère ou un repas pauvre en matières grasses ? , Que signifie 2 fois /jour : matin et soir ou toutes les 12 heures ? etc.

- **Analyser avec le patient certaines situations imprévues** : par exemple : « vous avez oublié une prise de médicament », « vous avez vomi après la prise d'un médicament », « vous souhaitez suspendre tout ou une partie du traitement ».
- **Etablir des relations** avec les médecins, les pharmaciens de ville ou de centres hospitaliers, les associations et les réseaux. Transmettre le cas échéant certains évènements critiques au prescripteur (difficultés de compréhension, formulation d'une requête sur un réaménagement des prises, difficultés d'observance, effets indésirables, etc).

Il est utile de constituer un *dossier pharmaceutique patient* permettant d'archiver différents documents : une photocopie de la prescription initiale hospitalière, les renseignements administratifs et les coordonnées médicales concernant le patient, l'historique des traitements, le suivi des renouvellements, les médications associées, les effets indésirables, les conclusions des bilans d'adhésion-observance.

Apprentissage des routines et outils d'aide à l'observance :

Si le patient a souvent compris l'intérêt des contraintes de son traitement, il a parfois du mal à l'intégrer concrètement dans son rythme personnel et professionnel. L'oubli est la première cause des sauts de prises et ne pas arriver à prendre son traitement peut avoir un effet dépressif. Il faut donc aider la personne à initialiser une routine : reprendre avec elle son emploi du temps, retracer les horaires habituels et identifier des activités régulières de façon à caler chaque prise sur un acte routinier (par exemple : la lecture du journal, un programme de télé, le brossage des dents, la douche, les sorties, les repas, la promenade du chien, une activité professionnelle, etc) (17). Il est parfois nécessaire d'organiser des plans de prises différents les week-ends ou les vacances.

Il faut proposer des outils d'aide mnémotechnique :

- Améliorer la lisibilité des ordonnances et fournir un plan journalier des prises.

Il existe des logiciels de prescription spécifiques des traitements antirétroviraux. Ces logiciels permettent la rédaction d'une ordonnance dont la lecture est optimisée. De plus, ils offrent la possibilité d'imprimer en supplément de l'ordonnance un planning journalier des prises. Il existe également des supports pré-imprimés où l'on peut coller des étiquettes représentant les médicaments, les heures, les repas et les activités.

- Proposer des systèmes de rappels sonores pour les prises : montre avec alarme ou bip programmé.

- Fournir des piluliers pour la répartition des prises journalières.

Leur emploi est cependant limité dès lors que le nombre journalier de comprimés est trop élevé (pas de piluliers adaptés disponibles en France) et surtout, les règles de conservation nécessaires à la stabilité de certaines molécules déconseillent leur utilisation.

- Impliquer si possible l'entourage proche du patient dans le rappel des prises médicamenteuses.

II.4.5.4 Stratégies centrées sur les soignants

Développer la formation :

La DGS rappelle qu'il est nécessaire de fixer l'adhésion aux traitements comme thème prioritaire de formation lors de la formation initiale et continue des professionnels de la santé. Tous les acteurs quel que soit leur domaine d'intervention, devraient être formés aux techniques d'écoute, d'entretiens et d'éducation des patients en traitement de longue durée (2).

Actuellement, il existe de nombreux organismes proposant des programmes adaptés de formation continue et des supports opérationnels commencent à être proposés aux professionnels. Par exemple : des grilles d'entretien pour aider à cerner les habitudes de vie du patient, des grilles d'évaluation du degré d'observance, des tableaux pour la gestion des effets indésirables et des interactions médicamenteuses, des logiciels de prescription (développés par les laboratoires Glaxo-Wellcome[®], BMS[®] et Merck[®]), des annuaires régionaux des intervenants et des organismes impliqués dans le suivi des patients (pour les départements de la région Rhône-Alpes, les annuaires sont réalisés par le CRIPS Rhône-Alpes).

Concernant les pharmacies, un guide de formation a été adressé dès 1998 dans l'ensemble des officines et des sessions de formation ont été mises en place.

Développer et renforcer le travail en réseau

La prise en charge thérapeutique ne se conçoit que dans une équipe : professionnels de santé et autres intervenants. Il faut éviter de rompre la chaîne de la bonne prescription et de la bonne dispensation par un travail en réseau.

L'essentiel est d'adopter une attitude commune cohérente à l'égard du patient : discours consensuel et actions complémentaires. Il est indispensable d'encourager et de renforcer les réseaux ville-hôpital, ainsi que le partenariat avec les associations de patients (82).

II.4.5.5 Stratégies centrées sur les traitements

Ces stratégies portent sur trois points :

- La simplification des schémas journaliers de prises
- Les essais de traitements d'entretiens « allégés »
- L'amélioration de la connaissance et de la prise en charge des effets indésirables

□ Simplification des schémas journaliers de prises :

La simplification des protocoles antirétroviraux actuels est essentielle pour améliorer l'adhésion aux traitements. Les efforts visent à réduire le nombre d'unités médicamenteuses et la fréquence journalière des prises ainsi que les contraintes de prise.

** Association de deux principes actifs au sein d'une même formulation galénique*

Ces associations permettent de réduire le nombre d'unités médicamenteuses administrées à chaque prise. Actuellement une seule spécialité possède l'AMM : Combivir[®] (AZT 300mg + 3TC 150mg). Très prochainement, Trizivir[®] (Abacavir 300mg + AZT 300 mg + 3TC 150 mg) devrait également bénéficier de l'AMM.

** Trithérapies comportant 2 INTI et 1 INNTI*

L'arrivée en 1998 et 1999 de deux molécules de la classe des INNTI : névirapine (viramune[®]) et éfavirenz (sustiva[®]), fournit des alternatives validées aux trithérapies plus anciennes associant 1 AP + 2 INTI et caractérisées par un nombre élevé de fréquences et d'unités de prise. Les INNTI présentent l'avantage d'un schéma thérapeutique simplifié laissant espérer une meilleure adhésion : deux prises journalières d'un comprimé pour viramune[®] ou une seule prise journalière de trois gélules pour sustiva[®] sans contraintes alimentaires (éfavirenz ne doit cependant pas être pris avec un repas trop riche en graisses) (4).

En contre partie, ces molécules exposent à un risque élevé de résistance croisée à l'ensemble de la classe des INNTI en cas de contrôle insuffisant de la réplication virale et les effets indésirables précoces sont de fréquence relativement élevée :

- Les toxidermies (survenant généralement les quinze premiers jours de traitement). Les manifestations sont de sévérité variable et leur fréquence est de 15 à 30 % avec viramune® et de 10 % avec sustiva®. Bien que pour les deux molécules, des cas d'hypersensibilité médicamenteuse soient décrits, la névirapine est majoritairement en cause dans les formes sévères : l'état clinique impose l'arrêt du traitement dans 1 cas/3 des manifestations et la fréquence du syndrome de Lyell est de 0.3 %.
- Une hépatite cytolytique sévère est survenue chez 1 % des patients sous névirapine.
- Des troubles neurologiques sont notés chez 30 à 50 % des patients durant le premier mois de traitement avec éfavirenz (sensations vertigineuses, troubles de la concentration, somnolence, insomnie).

* Trithérapie comportant 3 INTI

L'association combivir® + abacavir (Ziagen®) est une alternative proposée aux trithérapies classiques. Son évaluation se poursuit dans le cadre d'un essai clinique dont l'analyse intermédiaire à 48 semaines suggère une activité antivirale comparable à celle de l'association combivir® + indinavir (83). L'association d4T + ddi + 3TC présente également des résultats virologiques intéressants (84).

Les arguments en faveur de l'utilisation de ce type de trithérapie sont : une simplicité du schéma thérapeutique avec un nombre peu élevé d'unités médicamenteuses et de prises quotidiennes, l'épargne en première ligne des deux autres classes d'antirétroviraux, une assez bonne tolérance à court terme et l'absence d'interactions pharmacocinétiques.

Les inconvénients sont le risque d'effets indésirables rares mais relativement graves avec abacavir au cours des premières semaines de traitement (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse chez 4 à 5 % des patients traités, imposant l'arrêt définitif de ce médicament), un recul d'utilisation assez faible, des données limitées chez les patients avec une charge virale supérieure à 100 000 copies/ml et un risque de cytopathie mitochondriale accru.

** Essais de l'ANRS d'une trithérapie en une administration quotidienne*

Deux études cliniques initiées par l'ANRS sont actuellement en cours, il s'agit de l'essai 091 (Montana) et de l'essai 099 (Alizé). L'étude Montana évalue chez des patients naïfs de tout traitement antirétroviral, l'association ddi /éfavirenz / FTC (emtricitabine) en une seule prise par jour au coucher. Les premiers résultats publiés, confirment à 24 semaines l'efficacité virologique de l'association et une tolérance globalement satisfaisante malgré des troubles neurosensoriels (85). L'essai « Alizé » propose de comparer l'efficacité et la tolérance du maintien d'une trithérapie avec AP par rapport à son changement pour l'association ddi /éfavirenz / FTC en une prise journalière, chez des patients présentant une charge virale indétectable. Un auto-questionnaire d'évaluation de l'observance et un questionnaire de qualité de vie font partis des critères d'évaluation.

** Associations potentialisatrices d'AP*

Il s'agit de l'association de deux AP résultant en une potentialisation pharmacocinétique. Ces associations permettent de réduire les posologies et/ou le nombre de prises quotidiennes. Par exemple :

- ritonavir (400mg 2 fois/jour) + saquinavir-HGC (400mg 2 fois/jour)
- ritonavir (100 ou 200mg 1 fois/jour) + saquinavir-SGC (1600 ou 1200mg 1 fois/jour)
- Ritonavir (100 ou 200mg 2 fois/jour) + indinavir (800mg 2 fois/jour), prise possible au cours des repas (mais attention, il est toujours nécessaire de boire au moins 1.5 l/jour)
- Nelfinavir (500mg 2 fois/jour) + ritonavir (400mg 2 fois/jour)
- Nelfinavir (1250mg 2 fois/jour) + saquinavir-SGC (1200mg 2 fois/jour)

Nombreuses associations, notamment celles utilisant le ritonavir faible dose en « booster » des autres AP, sont intéressantes sur le plan pharmacocinétique mais insuffisamment évaluées en terme d'efficacité immunovirologique, et sont rarement validées par des études cliniques.

Dans le cas de l'association de 2 AP, il est recommandé de surveiller encore plus étroitement la tolérance clinique et biologique, en s'aidant au besoin du dosage plasmatique des AP.

** Evolution des modalités de prise ou des présentations galéniques de certains médicaments :*

- Videx® comprimé (25-50-100-150-200 mg) et poudre pour suspension buvable :

le nouveau résumé des caractéristiques du produit de juillet 1999 mentionne la possibilité d'administrer la dose quotidienne (inchangée) en une seule prise par jour (une prise de 2 comprimés) au lieu de deux prises initialement recommandées (86).

- Videx[®] gélule gastro-résistante (400 – 250 – 200 – 125 mg) est disponible depuis février 2000 en pharmacie hospitalière. Cette formulation permet la prise quotidienne d'une seule gélule (équivalence des aires sous la courbe des concentrations plasmatiques moyennes d'une gélule à 400 mg ou de deux comprimés à 200mg). Autres avantages, la formulation gélule évite les interactions avec les médicaments sensibles au pH : prise concomitante possible avec l'indinavir, les fluoroquinolones et les antifongiques azolés (les autres formes de didanosine imposent un intervalle de prise d'au moins 1 heure 30). La forme gélule permet également de masquer les effets gustatifs désagréables des comprimés ou de la suspension buvable. Par contre, il est toujours nécessaire de prendre le didanoside gélule à jeun et les gélules ne doivent pas être ouvertes par les patients.

Un certain nombre d'autres « aménagements » sont déjà utilisés suite à la publication de résultats d'études encourageants. Il faut cependant souligner qu'ils ne sont pas validés par les indications des AMM actuelles :

- Viracept[®] 1250mg 2 fois par jour (5 gélules à 250mg x 2 /jour) (87)
- Viramune[®] 400mg en une prise par jour (2 comprimés à 200 mg x 1/jour) (88)

□ Essais de traitements d'entretiens « allégés »

Bien que cette solution ait été envisagée, il est actuellement déconseillé de tenter « d'alléger » un traitement antirétroviral efficace dans l'objectif de proposer un traitement mieux toléré dit « d'entretien ». En effet, toutes les études cliniques et notamment, les essais Trilège et ADAM, montrent que même si on est parvenu à rendre la charge virale inférieure à 50 ou 20 copies/ml par un traitement initial associant 2 INTI et 1 AP, l'allègement secondaire (après 3 ou 6 mois), que ce soit en supprimant l'AP ou un INTI, se traduit par des rechutes virologiques plus fréquentes (89) (90).

□ Améliorer la connaissance et la prise en compte des effets indésirables

Parallèlement à l'allongement de la durée des traitements, des effets indésirables non initialement connus se sont révélés et des questions se posent sur la tolérance et les conséquences à long terme des multithérapies :

Plus de 50 % des patients traités par antirétroviraux depuis plus d'un an, présentent des anomalies cliniques de la répartition corporelle des graisses décrites sous le terme de lipodystrophies ou des troubles du métabolisme glucidolipidique (hypertriglycémie, hypercholestérolémie, intolérance aux hydrates de carbone, état d'insulino-résistance et diabète) (4). Ces anomalies sont d'abord observées avec les associations comportant une AP. Notamment, une étude révèle que 64 % des patients recevant des AP présentent des lipodystrophies après en moyenne 10 mois de traitement, et que toutes les AP sont impliquées (91). Néanmoins, des anomalies similaires sont maintenant décrites avec l'ensemble des autres associations thérapeutiques (92) et parfois même en l'absence de traitement (93). Parmi les INTI, le Zérit® semblerait jouer un rôle plus important dans l'apparition des lipodystrophies.

Les patients doivent être informés sur la possibilité de modification du schéma corporel sous traitement, cette information est fondamentale pour anticiper les problèmes d'adhésion thérapeutique.

On ne connaît pas de traitement médicamenteux des troubles physiques de la répartition des graisses. La prise en charge des hyperlipidémies et des hyperglycémies est en pratique celle évaluée dans la population générale. Certaines particularités doivent néanmoins être prises en compte, notamment les troubles hépatiques fréquents et la prise de nombreux médicaments qui exposent à des risques majorés d'interactions médicamenteuses et d'effets indésirables. L'indication d'un traitement médicamenteux sera donc posée au cas par cas en fonction du rapport risques/bénéfices. Les mesures hygiéno-diététiques restent au premier plan : on proposera un apport alimentaire normocalorique riche en sucres lents et en graisses végétales (réduire les sucres rapides et les graisses saturées), l'apport de fibres (légumes, fruits, etc.), la limitation de la prise d'alcool et la pratique régulière d'exercices physiques. Dans tous les cas, la recherche et la lutte contre les autres facteurs de risques cardio-vasculaires sont nécessaires (tabac et hypertension artérielle notamment).

L'observation plus fréquente des lipodystrophies chez les patients traités par l'association AP + INTI, a conduit à étudier l'intérêt d'une substitution ou « switch » de l'AP par un INNTI (efavirenz ou névirapine) chez des patients souffrant de cet effet indésirable et ayant une

charge virale contrôlée. Les objectifs étant une réversion des anomalies biologiques et cliniques, ainsi qu'une meilleure observance grâce à une amélioration de la qualité de vie (simplification du schéma thérapeutique). Les études avec un suivi de 6 mois à un an, démontrent le maintien de la réponse immunovirologique après le switch mais les effets bénéfiques sur les anomalies métaboliques et surtout cliniques sont moins évidents, les différents résultats étant peu concordants (94).

D'autres complications sont également très préoccupantes dont :

- La toxicité mitochondriale des INTI et ses nombreuses conséquences : myopathie, neuropathie périphérique, cardiomyopathie, aplasie médullaire, stéatose hépatique, pancréatite aiguë et acidose lactique. Pour certains auteurs, le syndrome lipodystrophique fait également parti des formes cliniques de la cytopathie mitochondriale due aux INTI (95).
- Les phénomènes d'ostéonécrose et d'ostéoporose. La fréquence d'ostéoporose chez les patients sous trithérapie est estimée à environ 20 % (96). La question des complications osseuses récemment dénoncée auprès de la DGS par l'association Act-up a été inscrite au mois de mars 2000 à l'ordre du jour du groupe de travail de l'ANRS en charge des anomalies métaboliques.

II.4.5.6 Conclusion sur l'optimisation de l'observance

Un problème d'observance peut survenir chez toute personne avec ou sans facteurs prédictifs de non observance. Il faut considérer chaque patient comme potentiellement non observant quel que soit son niveau d'observance recueilli par auto-déclaration ou la valeur de sa charge virale. Toute personne devrait pouvoir bénéficier d'interventions destinées à améliorer ou conforter son adhésion thérapeutique. La mise en place de structures réunissant un réseau d'acteurs et capables de répondre à tous les problèmes liés à la prise d'un traitement chronique est aujourd'hui une priorité, de même que la reconnaissance et le remboursement par les pouvoirs publics de l'acte d'éducation thérapeutique.

Le rapport d'experts 1999 (4) précise que la recherche dans le domaine des sciences humaines autour du VIH doit se renforcer et les expériences en cours doivent être évaluées.

PARTIE III

ETUDE :

**Evaluation de l'observance des traitements
antirétroviraux d'un échantillon de patients
du CISIH de Grenoble**

MATERIEL ET METHODE

Partie III ETUDE : EVALUATION DE L'OBSERVANCE DES TRAITEMENTS ANTIRETROVIRAUX D'UN ECHANTILLON DE PATIENTS DU CISIH DE GRENOBLE. MATERIEL ET METHODE

III.1 INTRODUCTION

Malgré les progrès des traitements et de la prise en charge médicale des personnes séropositives, les données du DMI2 font état de 20 % de patients avec une charge virale toujours décelable après suivi de nombreux schémas thérapeutiques. L'inobservance des traitements est reconnue comme un facteur majeur en cause dans l'échec thérapeutique. Ces données incitent à rechercher régulièrement les difficultés d'observance et à renforcer les dispositifs d'aide à l'observance.

Nous avons choisi d'axer notre étude sur **l'évaluation des comportements relatifs à l'observance des médicaments antirétroviraux**. Cette enquête a pour objectif d'étudier à la fois les difficultés d'observance de patients en traitement et l'avis des médecins concernant l'adhésion thérapeutique de ces patients. L'étude réalisée ne met pas en parallèle les défauts d'observance avec l'évolution de la charge virale, l'état clinique ou encore l'apparition de mutations dites de résistance sur le génome viral.

III.2 MATERIEL ET METHODE DE L'ETUDE

III.2.1 Choix de la méthode d'étude

La méthode utilisée est **l'enquête par questionnaires standardisés auto-administrés**.

Il s'agit d'une **enquête descriptive transversale** : elle décrit l'état d'un échantillon d'une population à un moment donné.

L'évaluation de l'observance médicamenteuse par questionnaire auto-administré (technique d'auto-déclaration) est une méthode de mesure indirecte et subjective.

Cette méthode présente l'avantage d'être peu coûteuse et relativement simple à mettre en œuvre.

III.2.2 Définition des objectifs de l'enquête

► **Objectif principal : Evaluation de l'observance des traitements antirétroviraux.**

Il s'agit de décrire la fréquence de différents défauts d'observance et le niveau global de l'adhésion thérapeutique. L'observance est étudiée de façon qualitative (et non quantitative : % de doses consommées sur une période T) : prise régulière du traitement, respect du rythme et des contraintes de prise.

Par ailleurs, nous comparerons les défauts d'observance et la qualité de l'adhésion estimés par les médecins aux déclarations des patients (l'estimation de l'observance par le médecin est-elle superposable à l'auto-déclaration du patient ?)

► **Objectifs secondaires :**

- ⇒ Evaluation des conséquences du traitement sur la qualité de vie
- ⇒ Evaluation des causes de non observance évoquées par les patients
- ⇒ Comparaison des difficultés ressenties par les patients et celles perçues par les médecins concernant la prise du traitement et les effets indésirables.
- ⇒ Evaluation du rôle de différents facteurs sur la qualité de l'observance, notamment :
 - Le soutien de l'entourage pour la prise du traitement
 - La motivation à poursuivre le traitement
 - La perception des bénéfices du traitement sur la santé
 - Les effets indésirables des traitements
 - La complexité du schéma thérapeutique
- ⇒ Mise en évidence de facteurs sur lesquels des actions susceptibles d'améliorer la qualité de l'adhésion sont possibles.

III.2.3 Définition de la population de l'enquête

Population source :

► File active des patients adultes infectés par le VIH, traités par antirétroviraux et suivis pour l'infection à VIH au C.I.S.I.H de Grenoble au moment de l'enquête.

Cette file active est de 400 patients à la date du début de l'enquête (chiffre au 30/06/99)

► Médecins (attachés, assistants ou praticiens hospitaliers) exerçant au C.I.S.I.H de Grenoble et effectuant les consultations médicales des personnes infectées par le VIH. Ces médecins sont au nombre de 10.

Echantillon de l'étude :

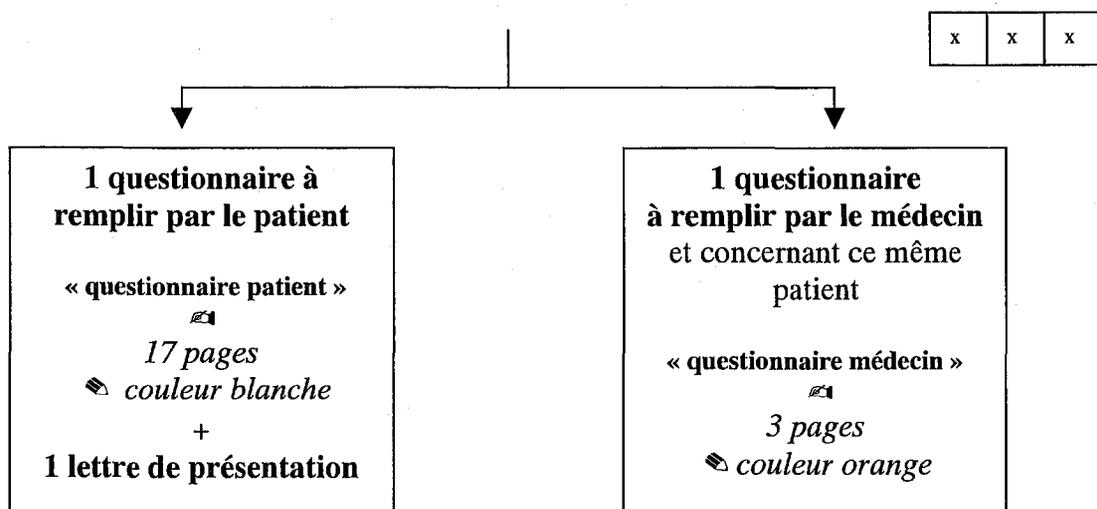
- **8 médecins** ont accepté de participer à l'enquête (1 assistant et 7 attachés), 2 médecins ont choisi de ne pas participer (2 Praticiens Hospitaliers).

- Le **nombre de patients « interrogés » est fixé à 50** (soit environ 12.5 % de la file active). L'objectif est à la fois d'obtenir un nombre de répondants supérieur à 30 et de ne pas alourdir de façon conséquente le travail des médecins.

III.2.4 Réalisation de l'enquête

Les questionnaires : 50 « questionnaires patients » et 50 « questionnaires médecins », sont répartis entre les 8 médecins participants. Soit : 5 « paires » de questionnaires à chacun des médecins + 5 « paires » à deux médecins suivant un plus grand nombre de patients.

1 paire de questionnaires correspond à deux questionnaires standardisés concernant un même patient : même numéro d'identification sur les deux questionnaires en haut à droite :



Les questionnaires garantissent l'anonymat des patients et des médecins :

- Le patient remplit seul le questionnaire qui lui est destiné
- Le médecin complète de son côté le « questionnaire médecin »

Par la suite, les numéros d'identification permettent le regroupement des deux questionnaires patient / médecin.

☒ Le questionnaire est remis au patient accompagné d'une enveloppe pré-affranchie à l'adresse du secrétariat du CISIH. Le patient a la possibilité de retourner le questionnaire par courrier ou de le déposer directement à la pharmacie de l'hôpital ou au secrétariat du CISIH.

Procédure d'échantillonnage (recrutement) :

Les questionnaires sont proposés aux patients par l'intermédiaire des médecins lors des consultations médicales. Le choix des patients se voyant proposer un questionnaire est laissé au libre arbitrage des médecins.

L'échantillon n'est donc pas réalisé par le tirage au sort (idéal statistique) ou par les méthodes de quotas et d'échantillonnage stratifié qui permettent d'assurer sa représentativité. Ainsi, et en toute rigueur, les résultats de l'enquête ne seront pas généralisables à l'ensemble de la population initiale.

Elaboration des questionnaires

Les questionnaires construits autour de la problématique de « l'adhésion » aux traitements anti-VIH ont été élaborés avec l'aide documentaire suivante :

- Revue de la littérature scientifique dans le domaine de l'observance des patients en matière de traitements contre le VIH.
- « Guide de counseling. Infection à VIH et trithérapie ». Tourette-Turgis Catherine. Roche / Comment dire, Paris 1997.
- « Vivre avec le SIDA Témoignages- Enquête Aides-Ipsos ». Aides. Ramsay, Paris 1999.
- « Enquête sur la prise des traitements et leur retentissement sur la vie quotidienne. » REVIH 73 (réseau ville hôpital pour la prise en charge de la pathologie VIH)- Centre Hospitalier de Chambéry 1998.
- « Fiche d'observance par auto-déclaration ». Pharmacie Gaston Doumergue CHU de Nîmes.

- « Les techniques d'enquête en sciences sociales. *Méthodes et exercices corrigés* ». Berthier Nicole. Armand Colin, Paris 1998.

Les indicateurs de l'observance des antirétroviraux inclus dans le questionnaire sont :

- ~ Les interruptions momentanées du traitement
- ~ Les sauts de prises
- ~ Le décalage des horaires de prise
- ~ Le regroupement des prises
- ~ Les modifications de posologie
- ~ Les changements de médicaments
- ~ Le non respect des contraintes alimentaires

Les questions dites de comportement (questions de fait) destinées à décrire les pratiques d'observance ou de non-observance des répondants, se situent dans la catégorie des comportements gênants. On estime en effet qu'il y a une bonne ou une mauvaise réponse, c'est à dire, une réponse désirable ou non désirable. Le patient qui, on peut le penser, a le souci d'apparaître comme « conforme » aux recommandations médicales, admettra difficilement qu'il ne fait pas ce qui est souhaitable. Des questions jugées inquiétantes, indiscretes et qui renvoient le patient face à ses difficultés, peuvent provoquer une non-réponse ou une réponse de convenance. Pour tenter de prévenir ce type de réactions et améliorer la qualité des réponses, les précautions suivantes ont été prises :

- Le questionnaire est accompagné d'une lettre d'information présentant les enjeux de l'enquête au patient.
- Le questionnaire garantit l'anonymat des répondants
- La formulation de certains choix de réponse est telle qu'ils soient moins culpabilisants. Par exemple : « rarement » pour l'oubli ou le décalage de certaines prises, « non, ce n'est pas toujours possible » pour le respect des contraintes alimentaires.
- Aux questions sur l'observance médicamenteuse proprement dite, s'ajoutent des questions permettant d'expliquer les circonstances des comportements. Ainsi, un défaut d'observance

peut se justifier par la présence d'effets indésirables, par l'impossibilité de concilier la prise de médicaments et la routine ou encore lors d'une période de lassitude ou d'un état dépressif.

- Les questions sur l'observance sont accompagnées de questions relatives à la qualité de vie, aux contraintes du traitement, à l'information reçue et à la qualité de l'accompagnement.

QUESTIONNAIRE PATIENT (Annexe 2)

Questionnaire de 17 pages comprenant 79 questions.

Le questionnaire est construit comme un outil d'écoute à l'égard du patient.

Il se compose pour l'essentiel de questions fermées, facilitant la codification et l'analyse lors de l'exploitation informatique. Une revue bibliographique préalable permet de retenir une liste fermée de réponses correspondant au mieux aux catégories citées dans la littérature. Une réponse « autre » est généralement prévue afin de ne pas restreindre les choix.

Les différentes parties du questionnaire sont les suivantes :

➤ *Le profil du patient :*

- Age, sexe, emploi, ressources financières, mode de vie et entourage du patient
- Consommation de drogues intraveineuses ou de traitements de substitution
- Etat clinique actuel, antécédents d'infections opportunistes

➤ *Le traitement médicamenteux*

- Ancienneté du traitement anti-VIH
- Lieu de retrait des médicaments
- Descriptif du traitement actuel et des modifications éventuelles de traitement
- Cotation des difficultés concernant la prise du traitement
- Retentissement du traitement sur l'état de santé, la vie affective, sociale et professionnelle
- Soutien pour la prise des médicaments
- Motivation actuelle pour poursuivre le traitement
- Observance du traitement :

évaluation par une série de questions fermées et une page supplémentaire destinée à évaluer les prises médicamenteuses des 2 derniers jours.

- Intéressement aux résultats virologiques et immunologiques
- Les effets indésirables et leurs conséquences

➤ *L'information et l'accompagnement du patient*

- Point de vue du patient sur l'information reçue concernant notamment les effets indésirables, les modalités de prise, l'efficacité du traitement, le mode d'action des médicaments
- Identification des interlocuteurs préférentiels du patient concernant sa pathologie VIH
- Qualité de la relation patient / médecin en charge de la pathologie VIH
- Implication du patient dans les choix thérapeutiques

LETTRE DE PRESENTATION DU QUESTIONNAIRE AU PATIENT (Annexe 1)

Cette lettre qui est remise avec chaque questionnaire présente les raisons qui ont conduit à réaliser l'enquête, ainsi que ses principaux objectifs. Elle permet également d'informer les personnes sur le respect de la confidentialité des réponses. La tonalité de la lettre se veut relativement transparente et souhaite mettre le répondant en position d'acteur d'une démarche collective.

QUESTIONNAIRE MEDECIN (Annexe 3)

Questionnaire de 3 pages comportant 19 questions

Les thèmes abordés concernant le patient sont les suivants :

- Traitement médicamenteux
- Etat clinique et infections opportunistes
- Entourage et soutien
- Intérêt pour les résultats biologiques
- Motivation pour la poursuite du traitement
- Cotation des difficultés concernant la prise du traitement
- Effets indésirables du traitement
- Problèmes d'observance mis en évidence et estimation de l'adhésion thérapeutique

Calendrier de l'enquête

- Distribution des questionnaires aux patients de mi-juin à fin octobre 1999
- Date limite de recueil des questionnaires « patients » et « médecins » : 1^{er} janvier 2000

III.2.5 Méthodes d'analyse des réponses

- Description des répondants
- Analyse descriptive des réponses : distribution des effectifs aux différents choix de réponse (données obtenues par les tris à plat).
- Comparaison des comportements d'observance entre sous-groupes (tableaux croisés ou tableaux de contingence)

Analyse statistique :

* Variables qualitatives : test du Chi-deux

le Chi 2 corrigé de Yates est utilisé lorsqu'un au moins des effectifs théoriques est inférieur à 5 et tous les effectifs théoriques \geq à 3 ; le test exact de Fisher est appliqué lorsqu'un au moins des effectifs théoriques est $<$ à 3.

* Variables quantitatives : test de Kruskall Wallis (comparaison de plus de 2 groupes).

Le risque d'erreur de première espèce α est de 5 % dans l'ensemble des tests

* Enregistrement, traitement et analyse des données : logiciel STAT VIEW[®].

PARTIE IV
RESULTATS DE L'ETUDE

PARTIE IV RESULTATS

IV.1 QUESTIONNAIRES DESTINES AUX PATIENTS

50 questionnaires ont été **distribués**, **41** ont été **retournés** dans les temps et ont pu être analysés (taux de réponse : 82 %).

Les résultats suivants correspondent à la description de l'information par tris à plat (calcul de la distribution des effectifs et des pourcentages des modalités de réponses pour chaque question). A la suite de ce descriptif, nous réaliserons quelques tableaux croisés et analyses statistiques afin d'examiner les hypothèses énoncées dans les objectifs secondaires de l'étude.

IV.1.1 Profil des répondants

Sexe

Nombre de répondants n = 40 (1 patient n'a pas répondu à la question)

- 85 % des répondants sont des hommes (n = 34)
- 15 % des répondants sont des femmes (n = 6)

Age

Nombre de répondants n = 39 (2 patients n'ont pas répondu à la question)

- Médiane d'âge : 36 ans
- Age moyen : 39.4 ans
- Age minimum : 24 ans
- Age maximum : 65 ans

Mode de vie

vie personnelle :

nombre de répondants n = 41

- 39 % déclarent vivre seul (n = 16)
- 48.8 % déclarent vivre en couple (n = 20)
- 12.2 % « autre » (n = 7)

Vie professionnelle :

nombre de répondants n = 40 (1 patient n'a pas répondu à la question)

- 42.5 % des personnes sont sans emploi (n = 17)
- 57.5 % ont un emploi (n = 23) dont 40 % un plein temps et 17.5 % un temps partiel.

Situation financière :

Nombre de répondants n = 41

- 36.6 % des personnes s'estiment en difficulté financière (n = 15)
- 63.4 % s'estiment en situation financière correcte (n = 26)

Usage de drogues intraveineuses ou de traitements de substitution aux opiacés

- 0 % des 41 répondants sont usagers de drogues par voie intraveineuse
- 0 % des 41 répondants sont en traitement de substitution aux opiacés

IV.1.2 Renseignements relatifs à l'infection à VIH

Personnes confrontées à un rejet de l'entourage :

nombre de répondants n = 40 (1 patient n'a pas répondu à la question)

- Aucun rejet : 80 % (n = 32)
- Rejet affectif : 12.5 % (n = 5)
- Rejet professionnel : 5 % (n = 2)
- Rejet professionnel et affectif : 2.5 % (n = 1)

Les proches sont-ils informés de l'infection à VIH ?

nombre de répondants n = 40 (1 patient n'a pas répondu à la question)

- Oui 92.5 % (n = 37)
- Non 7.5 % (n = 3)

Présence de proches décédés de l'infection à VIH :

nombre de répondants n = 40 (1 patient n'a pas répondu à la question)

- Oui 50 % (n = 20)
- Non 50 % (n = 20)

Dans son infection à VIH le patient se sent :

nombre de répondants n = 40 (1 patient n'a pas répondu à la question)

- Seul 25 % (n = 10)
- Entouré 75 % (n = 30)

Antécédents d'infections opportunistes :

nombre de répondants n = 40 (1 patient n'a pas répondu à la question)

- Oui 35 % (n = 14)
- Non 65 % (n = 26)

Etat symptomatologique actuel :

Nombre de répondants n = 41

- 83 % Asymptomatique (n = 34)
- 14.6 % état symptomatique modéré (n = 6)
- 2.4 % Infections sévères (n = 1)

IV.1.3 Traitement et Observance médicamenteuse

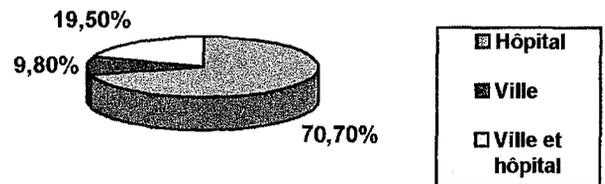
Durée du traitement anti-VIH :

	effectif	Pourcentage
< 6 mois	3	7.30
6 mois- 1 an	7	17.10
> 1 an	31	75.60
Total	41	100.00

La majorité des répondants (75.6 %) sont traités depuis plus de 1 an.

Lieu de retrait des médicaments :

	effectif	Pourcentage
Hôpital	29	70.7
Officine de ville	4	9.8
Ville et hôpital	8	19.5
Total	41	100



La majorité des personnes de notre échantillon (70.7 %) prélèvent leurs médicaments à la pharmacie de l'hôpital.

Les raisons du choix du lieu de retrait des traitements sont : (33 patients sur 41 ont répondu à cette question, les pourcentages sont calculés sur ces 33 répondants)

- A l'hôpital uniquement :

* 39.40 % (n = 13) pour des raisons de discrétion et d'anonymat

* 24.20 % (n = 8) car tout ou une partie des médicaments n'est pas disponible en ville

* 6.10 % (n = 2) car plus pratique par rapport au lieu de la consultation médicale

- En officine de ville uniquement :

* 12.10 % (n = 4) pour des raisons de proximité par rapport au domicile et accès plus simple que la pharmacie de l'hôpital (hôpital : parking payant, attente)

- A la fois en officine de ville et à l'hôpital :

* 18.20 % (n = 6) pour les raisons suivantes :

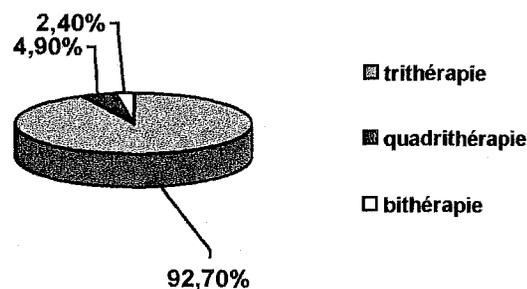
- le patient se rend à l'hôpital uniquement pour les médicaments de son traitement non disponibles en ville.

- Choix de la ville ou de l'hôpital variable en fonction du lieu de consultation médicale

- Choix indifférent

Descriptif du traitement anti-VIH :

	effectif	Pourcentage
Trithérapie	38	92.7
Quadrithérapie	2	4.9
Bithérapie	1	2.4
Total	41	100



La quasi-totalité de l'échantillon est formée de patients en trithérapie (environ 93 %).

73.2 % (n = 30) des combinaisons thérapeutiques décrites comportent une anti protéase (contre 26.8 % (n = 11) de schémas sans antiprotéase).

Nombre de médicaments (anti-VIH et autres) pris actuellement :

nombre de répondants n = 40 (1 patient n'a pas répondu à la question)

- Minimum : 3 - Maximum : 8

- Médiane : 3 - Moyenne : 3.625

Nombre d'unités médicamenteuses quotidiennes

nombre de répondants n = 40 (1 patient n'a pas répondu à la question)

- Minimum : 2 - Maximum : 25
- Médiane : 11.5 - Moyenne : 11.45

Nombre d'unité Médicamenteuse /jour	effectif	Pourcentage
[2 – 7]	1	25
[8 – 12]	11	27.5
[13 – 17]	16	40
[18 – 25]	3	7.5
Total	40	100.0

40 % des personnes interrogées doivent prendre entre 13 et 17 unités médicamenteuses /jour.

Fréquence des prises quotidiennes de médicaments :

	effectif	Pourcentage
2 fois par jour	16	39
3 fois par jour	14	34.1
4 fois par jour	6	14.6
5 fois par jour	3	7.3
6 fois par jour	2	4.9
Total	41	99.9

39 % des patients interrogés prennent des médicaments 2 fois / jour

61 % des patients interrogés prennent des médicaments 3 fois / jour ou plus de 3 fois/jour

Changement de médicaments anti-VIH depuis la mise en route du traitement :

- Oui 68.3 % (n = 28)
- Non 31.7 % (n = 13)

Les raisons données des modifications de traitement par les 28 patients concernés sont :

	effectif	Pourcentage
Insuffisance d'efficacité	10	35.71
Effets indésirables	9	32.14
Effets indésirables et inefficacité	6	21.43
Autre	2	7.14
Non répondus	1	3.60
Total	28	100.00

Le nombre de modifications survenues :

21 patients disent avoir changé 1 seule fois de protocole thérapeutique, 3 patients 2 fois, 2 patients 3 fois, 1 patient 4 fois et 1 patient 5 fois, 1 patient ne se rappelle pas.

Médicaments cités par les répondants comme entraînant le plus d'effets indésirables :

Nombre de répondants n = 25 (16 patients n'ont pas répondu à cette question)

Les chiffres correspondent au nombre de fois où les molécules sont citées :

- Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) :
 - Videx[®] : 9 - Zérit[®] : 5
 - Hivid[®] : 3 - Rétrovir[®] : 3
- Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) :
 - Sustiva[®] : 5
- Inhibiteurs de la protéase (AP) :
 - Viracept[®] : 6 - Crixivan[®] : 2
 - Norvir[®] : 1

Les médicaments les plus cités sont le Videx[®], le Zérit[®], le Sustiva[®] et le Viracept[®].

Médicaments cités comme les plus difficiles à prendre :

Nombre de répondants n = 31 (10 patients n'ont pas répondu à cette question)

nombre de fois où les molécules sont citées par les répondants :

- Videx[®] : 15 - Viracept[®] : 8 - Crixivan[®] : 7
- Norvir[®] : 2 - Sustiva[®] : 2 - Viramune[®] : 1

Les trois médicaments les plus fréquemment cités sont le Videx[®], le Viracept[®] et le Crixivan[®].

Cotation des difficultés concernant la prise des médicaments anti-VIH

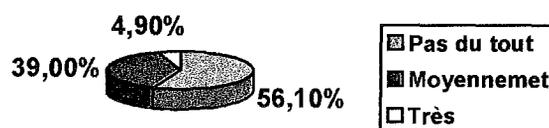
• Le nombre d'unités thérapeutiques journalières :

	effectif	Pourcentage
Pas du tout difficile	23	56.10
Moyennement difficile	15	36.60
Très difficile	3	7.30
Total	41	100.00



• La fréquence des prises :

	effectif	Pourcentage
Pas du tout difficile	23	56.10
Moyennement difficile	16	39.00
Très difficile	2	4.90
Total	41	100.00



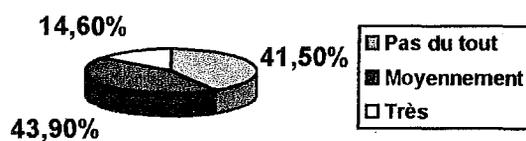
• Les heures de prise :

	effectif	Pourcentage
Pas du tout difficile	16	39.00
Moyennement difficile	23	56.10
Très difficile	2	4.90
Total	41	100.00



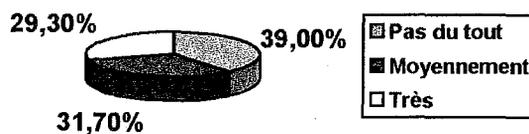
• *Le respect des intervalles de prise :*

	effectif	Pourcentage
Pas du tout difficile	17	41.50
Moyennement difficile	18	43.90
Très difficile	6	14.60
Total	41	100.00



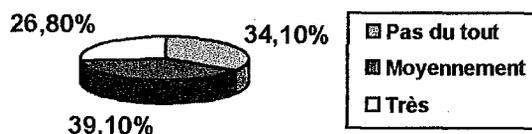
• *La saveur et / ou la taille des médicaments :*

	effectif	Pourcentage
Pas du tout difficile	16	39.00
Moyennement difficile	13	31.70
Très difficile	12	29.30
Total	41	100.00



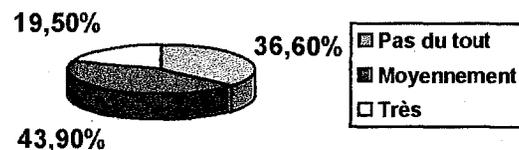
• *Les effets indésirables :*

	effectif	Pourcentage
Pas du tout difficile	14	34.10
Moyennement difficile	16	39.10
Très difficile	11	26.80
Total	41	100.00



• *Les contraintes alimentaires :*

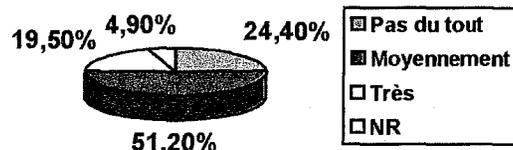
	effectif	Pourcentage
Pas du tout difficile	15	36.60
Moyennement difficile	18	43.90
Très difficile	8	19.50
Total	41	100.00



• *Intégration du traitement dans la vie quotidienne :*

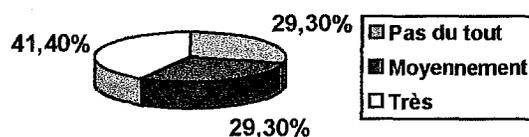
(2 personnes n'ont pas répondu à la question)

	effectif	Pourcentage
Pas du tout difficile	10	24.40
Moyennement difficile	21	51.20
Très difficile	8	19.50
Non-réponse (NR)	2	4.90
Total	41	100.00



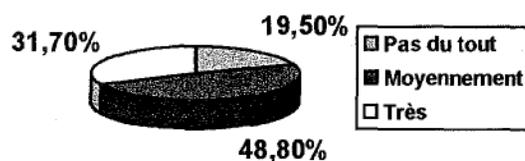
• *La prise des médicaments exposée au regard des autres :*

	effectif	Pourcentage
Pas du tout difficile	12	29.30
Moyennement difficile	12	29.30
Très difficile	17	41.40
Total	41	100.00



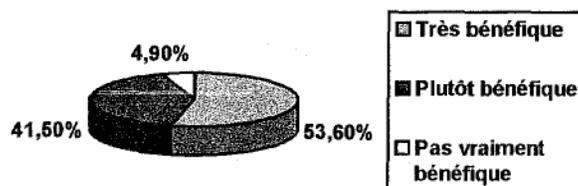
• *La prise de façon continue du traitement :*

	effectif	Pourcentage
Pas du tout difficile	8	19.50
Moyennement difficile	20	48.80
Très difficile	13	31.70
Total	41	100.00



Quelle est la conséquence du traitement sur l'état de santé :

	effectif	Pourcentage
Très bénéfique	22	53.60
Plutôt bénéfique	17	41.50
Pas vraiment bénéfique	2	4.90
Total	41	100.00



Pour une majorité de patients (95.10 %), le traitement à un effet très bénéfique ou plutôt bénéfique sur l'état de santé.

Conséquences du traitement sur l'amélioration du « moral » :

	effectif	Pourcentage
Beaucoup amélioré	14	34.10
Un peu amélioré	17	41.50
Plutôt baisse	5	12.20
Non concerné	5	12.20
Total	41	100.00

Pour 5 des patients interrogés (12.2 %), le traitement a un effet défavorable sur le « moral ».

Soutien au sein de l'entourage pour la prise du traitement :

Nombre de répondants n = 40 (1 personne n'a pas répondu à la question)

	effectif	Pourcentage sur les répondants
Oui	27	67.50
Non	13	32.50
Total	40	100.00

Près d'un tiers des répondants estime ne pas avoir de soutien de l'entourage pour la prise du traitement.

Motivation actuelle pour poursuivre le traitement :

	effectif	Pourcentage
Très bonne	21	51.20
Bonne	15	36.60
Moyenne	3	7.30
Faible	2	4.90
Total	41	100.00

} 87.80 %
} 12.20 %

12.2 % (n = 5) des personnes interrogées disent être moyennement ou faiblement motivées pour poursuivre le traitement.

Effet favorable du traitement sur la vie affective :

- Oui 34.15 % (n = 14) - Non 65.85 % (n = 27) (41 répondants)

Effet favorable du traitement sur la vie sociale et professionnelle :

- Oui 22.50 % (n = 9) - Non 77.50 % (n = 31) (41 répondants)

Effet favorable du traitement sur les projets d'avenir :

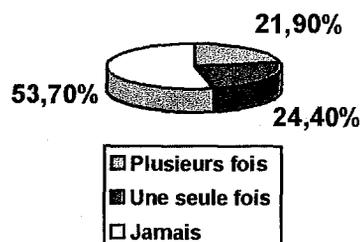
- Oui 53.70 % (n = 22) - Non 46.30 % (n = 19) (41 répondants)

Observance thérapeutique :

• Interruption du traitement anti-VIH :

	effectif	Pourcentage
Plusieurs fois	9	21.90
Une seule fois	10	24.40
Jamais	22	53.70
Total	41	100.00

n = 19
46.30%



19 patients (46.3 %) disent avoir interrompu une ou plusieurs fois le traitement.

Nombre de jours d'interruption (consécutifs) pour les 19 patients concernés :

	effectif	pourcentage
Un jour	3	15.8
Moins de 5 jours	5	26.3
Entre 5 et 10 jours	4	21.1
Plus de 10 jours	7	36.8
Total	19	100.0

Répartition des effectifs :

Interruption	Un jour	Moins de 5 jours	Entre 5 et 10 jours	Plus de 10 jours	totaux
Plusieurs fois	1	3	2	3	9
Une fois	2	2	2	4	10
totaux	3	5	4	7	19

Circonstance(s) de l'interruption (pour les 19 patients concernés) :

réponse à choix multiples

	effectif	pourcentage sur les réponses (25)	pourcentage sur les interrogés (19)
Période d'angoisse, de déprime, de lassitude	13	52	68.4
En raison des effets indésirables	5	20	26.3
Week-ends	4	16	21.0
Vacances	1	4	5.3
Autre	2	8	10.5
Non-réponse	2	-	10.5
Total	27	100	142

Les deux réponses « Autre » correspondent à : 1 / Changement de région et d'hôpital
1 / Non précisé

Aucun patient interrogé n'a choisi la réponse « quand vous jugez le traitement inefficace ».
Pratiquement 7 interrogés sur 10 (6,8) ont retenu la réponse « période d'angoisse, de déprime, de lassitude ».

Le patient a-t-il parlé au médecin des interruptions du traitement :

- Oui 57.90 % (n = 11) - Non 31.60 % (n = 6) - Non-répondants 10.50 % (n = 2)

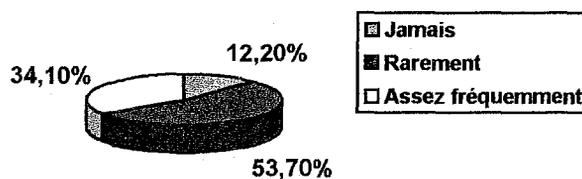
Le patient a-t-il parlé au pharmacien des interruptions de traitement :

- Non 68.40 % (n = 13) - non-répondants 31.60 % (n = 6)

(Aucun des patients n'en a parlé au pharmacien)

• **Décalage des horaires de certaines prises (délais de prise) :**

	effectif	Pourcentage
Jamais	5	12.20
Rarement	22	53.70
Assez fréquemment	14	34.10
Total	41	100.00



36 des 41 patients interrogés (87.8 %) disent décaler les heures de prise

Quel décalage maximum (pour les 36 patients concernés) :

	effectif	Pourcentage
½ heure	6	16.7
1 heure	8	22.2
1 heure 1/2	5	13.9
2 heures et plus	17	47.2
Total	36	100.00

L'heure de la prise est le plus souvent décalée de 2 heures et plus (47.2 %).

Dans quelle(s) circonstance(s) : (33 des 36 patients concernés ont répondu à la question)
réponse à choix multiples :

	effectif	Pourcentage sur les réponses (46)	Pourcentage sur les interrogés (36)
Oubli	15	32.6	41.7
Par impossibilité	13	28.3	36.1
Horaire des repas	12	26.1	33.3
Par choix	6	13	16.7
Non-réponse	3	-	8.3
Total	49	100.0	136.1

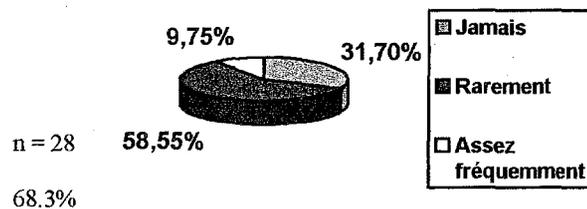
Environ 4 patients sur 10 décalent l'heure de prise par oubli.

Pour les personnes interrogées, décaler un horaire de prise c'est : (41 répondants)

- Inquiétant : n = 8 (19.50 %) - Non inquiétant : n = 33 (80.50 %)

• **Oublis ou sauts de prises :**

	effectif	Pourcentage
Jamais	13	31.70
Rarement (au maximum 5 prises sautées / mois)	24	58.55
Assez fréquemment (plus de 5 prises sautées / mois)	4	9.75
Total	41	100.00



28 patients interrogés (68.3 %) disent sauter « rarement » ou « assez fréquemment » des prises du traitement

Cela concerne :

- Un des médicaments : n = 11 (39.3 %)
- Tous les médicaments indifféremment : n = 15 (53.6 %)
- Non répondus : n = 2 (7.1 %)

Quelle prise est le plus souvent « oubliée » : (26 des 28 patients concernés ont répondu)

Réponse à choix multiples :

	effectif	Pourcentage sur les réponses (72)	Pourcentage sur les interrogés (28)
Quand je suis invité	13	18.1	46.4
Isolement impossible	11	15.3	39.3
Quand j'ai des invités	5	6.9	17.8
Vacances	4	5.6	14.3
Week-end	3	4.2	10.7

Prise à distance des repas	8	11.1	28.6
Prise au cours des repas	1	1.4	3.6
Matin	7	9.7	25.0
coucher	6	8.3	21.4
Après midi	5	6.9	17.8
soir	4	5.6	14.3
Midi	2	2.8	7.1
Travail	2	2.8	7.1
Autre = sorties	1	1.4	3.6
Non-réponse	2	-	7.1
Total	74	100.0	264.1

Près de 5 patients sur 10 et 4 patients sur 10 ont retenu les réponses : « lorsque je suis invité » et « lorsqu'il est impossible de s'isoler ».

Pour les personnes interrogées, oublier ou sauter une prise c'est :

- Inquiétant : 48.8 % (n = 20) - Non inquiétant : 43.9 % (n = 18)
- Non-répondants : 7.3 % (n = 3)

• **Regroupement des prises :**

	effectif	Pourcentage
Jamais	38	92.70
Rarement (maximum 1 fois par semaine)	3	7.30
Total	41	100.00

• **Changement des posologies et / ou des médicaments :**

- 40 des répondants n'ont jamais d'eux même modifié une posologie ou un médicament
- 1 patient déclare avoir de son initiative diminué la « dose » d'un médicament

• **La prise des médicaments oblige les patients à :** (23 patients ont répondu à la question)

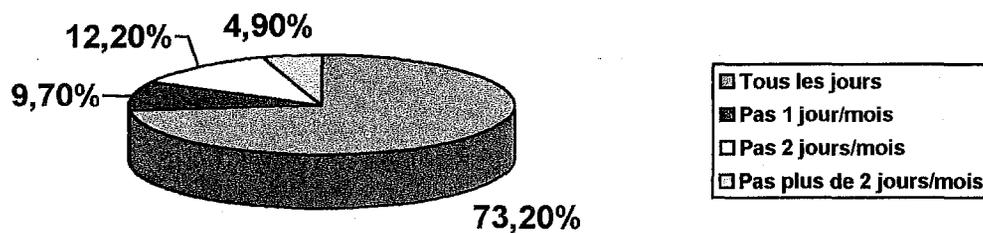
Réponse à choix multiple

	effectif	Pourcentage sur les réponses (35)	Pourcentage sur les interrogés (41)
Respecter des heures de jeûne parfois difficiles	10	28.57	24.4
Se lever tôt	6	17.14	14.6
Veiller tard	6	17.14	14.6
Se réveiller pour prendre un traitement	6	17.14	14.6
Refuser des activités	6	17.14	14.6
Autre : Manger au petit déjeuner	1	2.86	2.4
Non-réponse	18	-	44.0
Total	53	100.00	129.2

Pour 24.4 % des personnes interrogées, le traitement oblige à respecter des heures de jeûne parfois difficiles.

• **En général, sur un mois de traitement, le patient prend les médicaments :**

	effectif	Pourcentage	
Tous les jours	30	73.20	} 26.80 % n = 11
Ne les prend pas environ 1 jour /mois	4	9.70	
Ne les prend pas environ 2 jours /mois	5	12.20	
Ne les prend pas en moyenne plus de 2 jours /mois	2	4.90	
Total	41	100.00	



Répartition des effectifs aux réponses « sauts de prises » et « prise du traitement sur un mois » :

Prise du traitement sur 1 mois	Tous les jours	Pas 1 jour	Pas 2 jours	Pas plus de 2 jours	totaux
Sauts de prises sur 1 mois					
Jamais	13	0	0	0	13
Rarement	16	4	3	1	24
Assez fréquemment	1	0	2	1	4
totaux	30	4	5	2	41

Répartition des effectifs aux réponses « sauts de prises » et « interruption du traitement » :

Interruption(s) du traitement	Plusieurs fois	Une seule fois	Jamais	totaux
Sauts de prises				
Jamais	1	3	9	13
Rarement	5	7	12	24
Assez fréquemment	3	0	1	4
totaux	9	10	22	41

Répartition des effectifs aux réponses « sauts de prises » et « décalage des horaires de prise » :

Décalage des horaires	Jamais	rarement	Assez fréquemment	totaux
Sauts de prises				
Jamais	3	10	0	13
Rarement	2	12	10	24
Assez fréquemment	0	0	4	4
totaux	5	22	14	41

- **Le respect des prises à heures régulières et des contraintes de certains médicaments vis-à-vis des heures de repas c'est :**

	effectif	Pourcentage
Fondamental pour que le traitement soit efficace	27	65.80
Moyennement important	12	29.30
Peu important pourvu que le nombre de comprimés soit pris dans la journée	2	4.90
Total	41	100.00

- **Le respect des consignes alimentaires :**

32 des 41 répondants (78 %) ont un schéma thérapeutique comportant des contraintes vis-à-vis des repas et/ou de la prise d'eau. Parmi ces patients, **17 (soit 53 %) disent ne pas toujours respecter ces contraintes** (le schéma thérapeutique de ces 17 patients comprend : 5 patients : viracept[®], 4 patients : videx[®], 2 patients : crixivan[®], 4 patients : viracept[®] + videx[®], 1 patient : crixivan[®] + videx[®], 1 patient : crixivan[®] + norvir[®]).

- **Arrive-t-il au patient d'oublier ou de ne pas emporter le traitement quand il s'absente du domicile :**

	effectif	Pourcentage
Jamais	14	34.10
Rarement	25	61.00
Fréquemment	2	4.90
Total	41	100.00

Pour quelle(s) raison(s) : (question pour les 27 patients concernés)

Réponse à choix multiples

	effectif	pourcentage sur les interrogés (27)
Oubli	19	70.4
Ne sait pas où ranger les traitements	2	7.4
Autre	2 (pas envie, sorties avec amis)	7.4
Encombrement des boîtes	1	3.7
Non-réponse	3	11.1
Total	27	100

7 patients sur 10 choisissent la modalité « oubli » des traitements.

• **La prise de médicaments à distance des repas (Videx[®], Crixivan[®]), c'est :**

Nombre de répondants concernés par la question : n = 31

- Non contraignant : n = 4 (12.90 %) - Moyennement contraignant : n = 9 (29%)
- Très contraignant : n = 16 (51.60 %) - Non répondus : n = 2 (6.50 %)

• **La prise de médicaments au cours des repas (Viracept[®], Norvir[®], etc.) c'est :**

Nombre de répondants concernés par la question : n = 29

- Non contraignant : n = 16 (55.2 %) - Moyennement contraignant : n = 9 (31%)
- Très contraignant : n = 3 (10.3 %) - Non répondus : n = 1 (3.5 %)

• **Prise du Crixivan[®] et hydratation :**

Le nombre de schémas thérapeutiques contenant du Crixivan[®] est de 12

le volume d'eau pris par jour est :

- 1 litre : n = 2 - 1 à 1.5 litres : n = 1 - 1 à 2 litre : n = 2
- 1.5 litres : n = 2 - 1.5 à 2 litres : n = 1 - 2 litres : n = 2
- Non répondant n = 1 - « pas beaucoup » n = 1

Contrainte de la prise d'eau :

- Non contraignant : n = 3 - Moyennement contraignant : n = 6
- Très contraignant : n = 3

• **Prise des médicaments et prise d'alcool :**

	effectif	Pourcentage
Ne prend pas les médicaments si intention de boire	7	17.10
Prend les médicaments et boit moins	10	24.40
Prend les médicaments et boit comme d'habitude	10	24.40
N'a jamais bu beaucoup d'alcool	14	34.10
Total	41	100.00

• **Le temps moyen nécessaire pour connaître correctement le traitement est de :**

- 1 mois : n = 25 (61 %) - 2 mois : n = 4 (9.7 %)
- 3 mois : n = 7 (17.1 %) - plus de 3 mois : n = 5 (12.2 %)

• **Le patient connaît-il les résultats des examens biologiques :**

- Oui régulièrement : n = 37 (90.3 %) - Oui parfois : n = 4 (9.7 %)

• **L'efficacité clinique et biologique du traitement incite les personnes à :**

	effectif	Pourcentage
Poursuivre correctement le traitement	38	92.7
Arrêter transitoirement le traitement	1	2.4
Ne plus suivre strictement le traitement	2	4.9
Total	41	100.0

} n = 3
7.30 %

Pour 3 des patients interrogés, l'efficacité clinique et biologique du traitement incite à « relâcher » provisoirement l'observance médicamenteuse.

• **Analyse de la description des prises médicamenteuses anti-VIH des 2 derniers jours :**

- Non-réponse à la question : n = 8 (19.50 %)
- Modalités de prise correctes : n = 13 (31.70 %)
- Défauts de suivi du schéma thérapeutique : n = 20 (48.80 %) :
 - 1 patient n'a pas pris la totalité du traitement durant les 2 jours (le patient dit avoir décidé de faire une pause dans le traitement)
 - 5 patients ont sauté des prises
 - 3 patients n'ont pas respecté les contraintes vis à vis de l'alimentation
 - 14 patients ont des intervalles de prises non conformes à ceux normalement recommandés

• **Echelle d'auto-évaluation de l'adhésion thérapeutique :**

Situation sur l'échelle	effectif	pourcentage
- ≤ 60 %	n = 9	22.0 %
- [70 – 90 %]	n = 23	56.1 %
- > 90 %	n = 8	19.5 %
Non-réponse	n = 1	2.4 %

IV.1.4 Traitement et effets indésirables

Survenue d'effets indésirables suite à la prise des médicaments anti-VIH :

- Oui 90.2 % (n = 37)

- Non 9.8 % (n = 4)

Information préalable à ces effets indésirables (par le médecin ou le pharmacien) :

- Oui 68.3 % (n = 28)

- incomplètement 21.9 % (n = 9)

- Non 9.8 % (n = 4)

31.7 % des patients interrogés (13 patients) estiment avoir été incomplètement ou totalement non informés des effets indésirables survenus.

Le tableau ci-dessous examine les effectifs au choix de réponse « en souffre souvent » :

Effet indésirable	Pourcentage sur les interrogés (41) de réponse « souvent »	Effectif de réponse « souvent »
Fatigue physique	46.3 %	19
Diarrhées	43.9 %	18
Troubles digestifs	36.6 %	15
Lipodystrophies	34.1 %	14
Baisse de la libido	31.7 %	13
Prise de poids	24.4 %	10
Paresthésies	17.1 %	7
Douleurs musculaires	14.6 %	6
Problèmes cutanés	14.6 %	6
Maux de tête	12.2 %	5
Perte de l'appétit	12.2 %	5
Douleurs articulaires	9.7 %	4
Calculs rénaux	2.4 %	1

Ces effets indésirables sont :

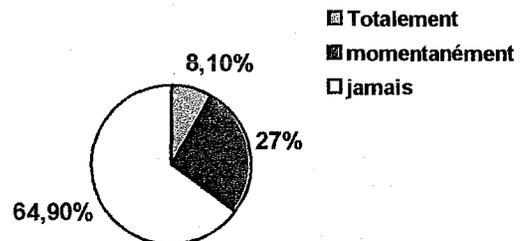
- 16.2 % (n = 6) Sévères, difficilement supportables
- 81.1 % (n = 30) Modérés et acceptables
- Non-réponse (n = 1) 2.7 %

Les effets indésirables ont-ils modifié les habitudes alimentaires du patient :

- 43.9 % Oui (n = 18) - 51.2 % Non (n = 21)
- 4.9 % de non-réponse (n = 2)

La survenue d'effets indésirables a-t-elle remis en question l'intérêt du traitement :

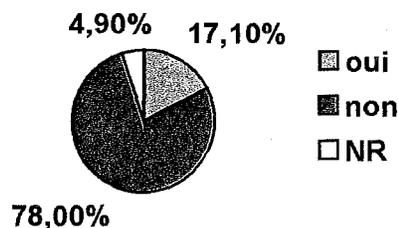
	effectif	Pourcentage
Totalement	3	8.1
Momentanément	10	27.0
Jamais	24	64.9
Total	37	100.0



Chez 13 des 37 patients (35 %) ayant souffert d'effets indésirables, ces effets ont totalement ou momentanément remis en question l'intérêt du traitement.

Suite aux effets indésirables, le patient a-t-il de son initiative interrompu la prise de certains médicaments :

- Non-réponse (NR) : 4.9 % (n = 2)
- Oui 17.1 % (n = 7) - Non 78.0 % (n = 32)



Le patient a-t-il pris des médicaments contre certains effets indésirables :

- 43.9 % Non (n=18)
- 2.4 % de non-réponse (n=1)
- 53.7 % Oui (n=22) :
 - en préventif : n = 2
 - une fois les effets ressentis : n =18
 - non-répondu : n = 2

IV.1.5 Informations et accompagnement

• Etes-vous correctement informé sur :

	Oui	Non
- Les éventuels effets indésirables	85.4 % (n=35)	14.6 % (n = 6)
- Les modalités de prise	90.2 % (n = 37)	9.8 % (n = 4)
- L'intérêt de respecter la régularité des prises	82.9 % (n = 34)	17.1 % (n = 7)
- L'efficacité du traitement	87.8 % (n = 36)	12.2 % (n = 5)
- Le mode d'action et les caractéristiques principales des médicaments	51.2 % (n = 21)	48.8 % (n = 20)
- Les incompatibilités entre les médicaments anti-VIH et les autres	41.5 % (n = 17)	58.5 % (n = 24)
- L'évolution des traitements (avancée de la recherche)	43.9 % (n = 18)	56.1 % (n = 23)

• Globalement, sur toutes les questions concernant la pathologie et les traitements, le patient est-il toujours satisfait des explications et des informations données par :

Les médecins :

- Oui 85.4 % (n = 35)
- Non 14.6 % (n = 6)

Les pharmaciens :

- Oui 29.3 % (n = 12)
- Non 39 % (n = 16)
- Non-réponse 31.7 % (n = 13)

- **Pour discuter du traitement et des difficultés rencontrées, le patient se sent :**

	effectif	Pourcentage
Bien entouré	26	63.41
Plutôt seul	13	31.71
Vraiment seul	1	2.44
Non répondus	1	2.44
Total	41	100.00

Un tiers des personnes interrogées ne s'estime pas bien entouré pour discuter des difficultés du traitement.

- **Interlocuteurs du patient concernant les éventuels problèmes de prise des médicaments : (3 personnes n'ont pas répondu à la question)**

Choix multiples

	effectif	Pourcentage sur les réponses	Pourcentage sur Les interrogés (41)
Médecin hospitalier	31	47.70	75.6
Médecin généraliste (ville)	15	23.00	36.6
Ami(s), famille	12	18.50	29.3
N'en parle pas	2	3.10	4.9
Pharmacien	1	1.50	2.4
Autre	1 = infirmière 1 = association	3.10	4.9
Pas de problèmes de prise	2	3.10	4.9
Non-réponse	3	-	7.3
Total	68	100.00	165.9

Moins de 1 patient sur 10 (0.24) choisit le pharmacien comme interlocuteur pour parler des problèmes de prise.

- **Le patient a-t-il déjà rencontré un psychologue dans le cadre de l'infection à VIH :**

- Oui 31.71 % (n = 13) - Non 65.85 % (n = 27) - Non répondus 2.44 % (n = 1)

• **Interlocuteur du patient pour demander des informations, des conseils ou de l'aide :**

(3 personnes n'ont pas répondu à la question)

Choix multiple

	effectif	Pourcentage sur les réponses	Pourcentage sur les interrogés (41)
Médecin hospitalier	35	47.30	85.4
Médecin généraliste (ville)	21	28.40	51.2
Associations	11	14.90	26.8
Pharmacien	2	2.70	4.9
Infirmière	1	1.30	2.4
Autre	4	5.40	9.7
Non-réponse	3	-	7.3
Total	77	100.00	187.7

85 % des patients interrogés citent le médecin hospitalier

51 % des patients interrogés citent le médecin généraliste

26 % des patients interrogés citent les associations

moins de 5 % des patients interrogés citent le pharmacien

• **Qualité de la relation avec le médecin en charge de la pathologie à VIH :**

Les 2 choix de réponse sont :

- Très bonne 58.5 % (n = 24) - Bonne 41.5 % (n = 17)

Aucun patient n'a coché les réponses « médiocre » et « mauvaise »

• **Le choix des médicaments anti-VIH est selon le patient interrogé :**

- Uniquement le choix du médecin : 48.80 % (n = 20)

- Un choix discuté avec le médecin : 51.20 % (n = 21)

Plus d'un patient interrogé sur 2 estime partager avec le prescripteur le choix du traitement.

IV.1.6 Tableaux croisés

Observance et soutien de l'entourage pour la prise du traitement :

1 / Soutien et interruptions du traitement

	Survenue d'interruption(s) du traitement (effectif et pourcentage)	Aucune interruption du traitement (effectif)	<i>Totaux</i>
Soutien présent	14 (51.8 %)	13	27
Pas de soutien	5 (38.5 %)	8	13
<i>Totaux</i>	<i>19</i>	<i>21</i>	<i>40</i>

NB : La colonne « survenue d'interruption(s) du traitement » regroupe les patients qui ont interrompu une seule fois ou plusieurs fois le traitement.

Pour 40 patients répondants :

51.8 % des personnes bénéficiant d'un soutien de l'entourage pour la prise du traitement et 38.5 % des personnes sans soutien ont interrompu une ou plusieurs fois le traitement.

La différence entre ces pourcentages est non significative.

2 / Soutien et sauts de prises

	Sauts de prises (rarement ou assez souvent) (effectif et pourcentage)	Jamais aucun saut de prise (effectif)	<i>Totaux</i>
Soutien présent	19 (70.4 %)	8	27
Pas de soutien	8 (61.5 %)	5	13
<i>Totaux</i>	<i>27</i>	<i>13</i>	<i>40</i>

Pour 40 patients répondants :

70.4 % des personnes bénéficiant d'un soutien de l'entourage pour la prise du traitement et 61.5 % des personnes sans soutien disent sauter rarement ou assez fréquemment des prises.

La différence entre ces pourcentages est non significative.

Observance et motivation à poursuivre le traitement :

1 / Motivation et interruptions de traitements

<i>Motivation</i>	Survenue d'interruption(s) du traitement (effectif et pourcentage)	Aucune interruption du traitement (effectif)	<i>Totaux</i>
Très bonne ou bonne	15 (41.7 %)	21	36
Moyenne ou faible	4 (80 %)	1	5
<i>Totaux</i>	<i>19</i>	<i>22</i>	<i>41</i>

On observe que 80 % des personnes moyennement et faiblement motivées ont interrompu une ou plusieurs fois le traitement, contre 41.7 % des personnes bien motivées.

Cependant, la différence entre ces pourcentages est non significative.

2 / Motivation et sauts de prise

80 % des personnes moyennement et faiblement motivées disent sauter rarement ou assez fréquemment des prises, contre 66.7 % des personnes bien motivées.

La différence est non significative.

<i>Motivation</i>	Sauts de prises (rarement ou assez souvent) (effectif et pourcentage)	Jamais aucun saut de prise (effectif)	<i>Totaux</i>
Très bonne ou bonne	24 (66.7 %)	12	36
Moyenne ou faible	4 (80 %)	1	5
<i>Totaux</i>	<i>28</i>	<i>13</i>	<i>41</i>

Observance et perception d'un bénéfice du traitement sur la santé :

Le très faible effectif de patients pour lesquels le traitement apparaît : « pas bénéfique du tout » (n = 0) ou « pas vraiment bénéfique » (n = 2), ne permet pas de comparer

l'observance de ce sous-groupe à l'observance du groupe de patients estimant le traitement « plutôt bénéfique » ou « très bénéfique » (95 % des interrogés).

Observance et effets indésirables du traitement :

<i>Effets indésirables</i>	Survenue d'interruption(s) du traitement (effectif et pourcentage)	Aucune interruption du traitement (effectif)	<i>Totaux</i>
Sévères	5 (83 %)	1	6
Modérés	12 (40 %)	18	30
<i>Totaux</i>	<i>17</i>	<i>19</i>	<i>36</i>

40 % des patients souffrant d'effets indésirables « modérés » ont interrompu une ou plusieurs fois leur traitement, contre 83 % des patients souffrant d'effets indésirables estimés « sévères ».

La différence entre les pourcentages est significative (test exact de Fisher, p 0.05).

Observance et schéma thérapeutique :

1 / Traitement comportant une AP et décalage des heures de prise

93 % des patients (n = 28) dont le protocole thérapeutique comporte une AP déclarent décaler rarement ou assez fréquemment l'horaire des prises.

73 % des patients (n = 8) dont le protocole thérapeutique ne contient pas d'AP déclarent décaler rarement ou assez fréquemment l'horaire des prises.

La différence entre ces pourcentages est non significative.

2 / Traitement comportant une AP et sauts de prises

67 % des patients (n = 20) dont le protocole thérapeutique comporte une AP disent sauter rarement ou fréquemment des prises.

73 % des patients (n = 8) dont le protocole thérapeutique ne contient pas d'AP disent sauter rarement ou fréquemment des prises.

La différence entre ces pourcentages est non significative.

3 / Durée du traitement et interruptions du traitement

60 % (n = 6) des personnes traitées depuis 1 an maximum et 42 % (n =13) des personnes traitées depuis plus de 1 an, déclarent avoir interrompu une ou plusieurs fois le traitement,

La différence entre ces pourcentages est non significative.

4 / Fréquence des prises et sauts de prises

Fréquence de prise	Sauts de prises	Jamais aucun saut	Totaux
	(rarement ou assez souvent) (effectif et pourcentage)	de prise (effectif)	
2 ou 3 /jour	20 (67 %)	10	30
4, 5 ou 6 / jour	8 (73 %)	3	11
Totaux	28	13	41

67 % des patients ayant 2 ou 3 prises quotidiennes déclarent sauter rarement ou assez fréquemment des prises de médicaments, versus 73 % pour les patients ayant 4 à 6 prises quotidiennes.

La différence entre ces pourcentages est non significative.

5 / Nombre d'unités thérapeutiques journalières et sauts de prises

Sauts de prises	Effectif	Moyenne de comprimés / jour	Médiane de comprimés / jour	Nombre de comprimés /jour minimum et maximum
Jamais	n = 13	11.8	13	[4 - 19]
Rarement	n = 23	12.2	13	[6 - 25]
Assez Fréquemment	n=4	6	6.5	[2 - 9]

Test de Kruskal-Wallis (3 groupes de fréquence de sauts de prise, variable groupe nombre d'unités médicamenteuses / jour) : p corrigé = 0.026, le test est significatif.

Moyenne des rangs : « jamais » = 22.6 ; « rarement » = 21.9 ; « Assez fréquemment » = 5.7

Dans notre échantillon, lorsque le nombre d'unités thérapeutiques journalières augmente, la fréquence des sauts de prises diminue. Mais le test est effectué avec un faible effectif de patients ayant des sauts de prises « assez fréquents » ($n = 4$), ce qui oblige à rester prudent quant au résultat.

III.3.2 Questionnaire Médecin et mise en parallèle des deux questionnaires

33 questionnaires médecins ont été complétés en parallèle des 50 questionnaires donnés aux patients (17 questionnaires médecins n'ont pas été remplis). Nous disposons pour l'analyse de 41 questionnaires patients et 33 questionnaires médecins. 33 paires de questionnaires médecin /patient (même numéro d'identification) ont pu être rassemblées.

L'analyse descriptive des réponses des médecins et la comparaison à l'auto-déclaration des patients donnent les résultats suivant :

Le patient connaît-il les résultats des analyses biologiques :

- Oui régulièrement : n = 32 (97 %)
- Non-réponse : n = 1 (3 %)

Les réponses ne diffèrent pas de celles des patients.

La conséquence sur l'observance thérapeutique de bons résultats biologiques est :

	effectif	Pourcentage
Favorable	26	78.80
Défavorable	2	6.10
Indifférent	4	12.10
Non-réponse	1	3.00
total	33	100.00

Le patient est-il bien aidé et entouré en ce qui concerne son infection et la prise du traitement :

	effectif	Pourcentage
Oui	19	57.60
Non	11	33.30
Non-réponse	3	9.10
total	33	100.00

Environ 3 fois sur 10, le médecin estime que le patient n'est pas aidé pour la prise de son traitement. Ce chiffre rejoint celui issu de l'analyse des questionnaires patients (32.5 % des personnes disent ne pas bénéficier du soutien de l'entourage dans la prise du traitement).

Le patient est-il conscient et soucieux des conséquences d'une mauvaise observance :

	effectif	Pourcentage
Oui	28	84.85
Assez peu	5	15.15
total	33	100.00

Dans 5 cas, le médecin estime que le patient est assez peu conscient des conséquences d'une mauvaise observance.

Quelle est la motivation du patient pour poursuivre le traitement :

	effectif	Pourcentage
Très bonne	21	63.60
Bonne	10	30.30
Moyenne	2	6.10
total	33	100.00

Comparaison avec les réponses des patients :

Nous avons considéré comme réponses identiques : le même choix de réponse sur les 2 questionnaires ainsi que les 2 choix « très bonne » et « bonne ». 6 fois sur 33, les points de vue sont différents :

- Dans 3 cas le médecin pense que la motivation du patient est « très bonne » alors que celui-ci la considère « moyenne »
- 2 patients déclarent une motivation « faible » alors que le médecin l'estime « bonne » et « moyenne »
- 1 patient dit avoir une motivation à poursuivre le traitement « très bonne » alors que le médecin pense que celle-ci est « moyenne ».

Le patient a-t-il véritablement accepté son traitement :

	effectif	Pourcentage
Oui	24	72.73
Non	4	12.12
Non réponse	5	15.15
Total	33	100.00

Chez 4 patients, le médecin estime que le traitement n'est pas véritablement accepté.

Nature du traitement anti-VIH :

Dans 3 cas, le traitement décrit par le médecin et le patient est différent :

	Patient	Médecin
1 /	Viramune [®] + Videx [®] 150 + Viracept [®]	Viramune [®] + Videx [®] 150 + Zérit [®] 40
2 /	Epivir [®] + Zérit [®] 40 + Invirase [®] + Norvir [®] 100mg	Epivir [®] + Zérit [®] 40 + Saquinavir
3 /	Videx [®] 150 + Zérit [®] 40 + ziagen [®]	Videx [®] 150 + Zérit [®] 40 +sustiva [®]

Nombre de médicaments pris par le patient :

Dans 2 cas seulement, le nombre de médicaments diffère dans les deux questionnaires :

- dans un cas le patient note 4 médicaments, le médecin 7
- dans un cas le patient note 3 médicaments, le médecin 2

Nombre d'unités médicamenteuses journalières :

Comparaison des réponses du patient et du médecin :

8 fois sur 33, les réponses sont différentes (4 fois le chiffre du médecin est supérieur à celui du patient et 4 fois il est inférieur).

Fréquence des prises :

Comparaison des réponses du patient et du médecin :

12 fois sur 33, les réponses sont différentes (dans 10 cas sur 12, la fréquence de prise donnée par le médecin est supérieure à celle indiquée par le patient).

Les antécédents d'infections opportunistes (IO) :

Comparaison des réponses du patient et du médecin :

Dans 4 cas les réponses diffèrent :

	IO selon le patient	IO selon le médecin
1 /	Oui : Bronchites	Non
2 /	Oui : Kaposi	Non
3 /	Non	Oui
4 /	Non	Oui

L'état clinique actuel du patient :

Les réponses sont identiques 27 fois sur 33, par contre elles diffèrent chez 6 patients :

- * 3 fois : médecin = Asymptomatique et patient = symptômes Modérés
- * 1 fois : médecin = Asymptomatique et patient = symptômes sévères
- * 1 fois : médecin = symptômes sévères et patient = symptômes Modérés
- * 1 fois : médecin = symptômes Modérés et patient = Asymptomatique

Les modifications du traitement :

* Le traitement a-t-il déjà été modifié (oui/non) :

Dans 2 cas les réponses du patient et du médecin sont différentes (dans le 1^{er} cas le patient répond oui, le médecin non ; inversement dans le 2nd cas).

* Les raisons de(s) modification(s) du traitement :

Pour 7 des patients concernés par des modifications du traitement, les raisons des changements indiqués par le médecin et le patient sont différentes :

	Patient	Médecin	EI = effet indésirable Echec = échec thérapeutique
1 /	EI + échec	échec	
2 /	EI	échec	
3 /	EI	??	
4 /	EI	EI + échec	
5 /	EI + échec	échec	
6 /	échec	EI	
7 /	EI	EI + échec	

Le patient souffre-t-il d'effets indésirables (EI) :

- Non : 60.60 % (n = 20)

- Oui : 39, 40 % (n = 13)

Pour 10 de ces patients, les EI ne constituent pas selon le médecin un obstacle important à l'observance. Les EI sont considérés comme un obstacle important à l'observance pour 2 patients et pour un patient le médecin indique ne pas savoir si les EI sont un obstacle important à l'observance.

Dans 14 questionnaires, les effets indésirables décrits par le patient et le médecin sont identiques mais 19 fois (57,6 % des cas), les descriptions sont différentes (si l'on prend en compte les effets dont le patient dit souffrir fréquemment).

Cotation des difficultés dans la prise du traitement anti-VIH :

Le tableau expose la répartition des effectifs de réponse au choix « très difficile » pour les médecins et pour les patients :

	Médecins : pourcentage et effectif au choix « Très difficile »	Patients : pourcentage au choix « Très difficile »
Nombre de comprimés	6.0 % (n = 2)	7.3 %
Fréquence des prises	9.1 % (n = 3)	4.9 %
Heure des prises	9.1 % (n = 3)	4.9 %
Respect des intervalles de prises	6.1 % (n = 2)	14.6 %
Saveur / taille des médicaments	9.1 % (n = 3)	29.3 %
Effets indésirables	15.2 % (n = 5)	26.8 %
Contraintes alimentaires	9.1 % (n = 3)	19.5 %
Intégration traitement / vie quotidienne	9.1 % (n = 3)	19.5 %
Prise au regard des autres	33.3 % (n=11)	41.5 %
Prise de façon continue du traitement	6.1% (n = 2)	31.7 %

Problèmes d'observance mis en évidence par le médecin :

	effectif	pourcentage
Aucun problème mis en évidence	14	42.4
Décalage des horaires de prise	6	18.2
Sauts de prises	5	15.2
Sauts de prises et décalage des horaires de prise	5	15.2
Ne respecte pas toujours les contraintes alimentaires	1	3.0
Décalage des horaires et regroupement de prises journalières	1	3.0
Décalage des horaires et non-respect des contraintes alimentaires	1	3.0
Total	33	100

5 fois sur 33, les écarts d'observance notés par le médecin sont ceux déclarés par son patient, dans les autres cas ils sont différents.



Concernant les 14 patients pour lesquels le médecin ne note aucun problème d'observance :

- 2 patients ne déclarent effectivement aucun écart au schéma thérapeutique prescrit (sauts de prises /décalage des heures de prise / contraintes alimentaires / interruptions du traitement)
- 4 patients disent décaler rarement les horaires de prise (de 1heure ou ½ heure)
- 1 patient déclare sauter rarement des prises et avoir interrompu plusieurs fois le traitement sans en avoir parlé au médecin
- 5 patients disent décaler fréquemment ou rarement les heures de prise (de 1h ou de 2 heures et plus), sauter rarement des prises et ne pas toujours respecter les consignes alimentaires (2 patients reçoivent videx[®] et viracept[®], 3 patients Viracept[®])
- 1 patient rapporte sauter rarement des prises, ne pas toujours suivre les contraintes alimentaires (le patient reçoit du videx[®]) et se situe à 60 % sur l'échelle d'auto-évaluation de l'adhésion
- 1 patient dit décaler rarement l'horaire de prise de 2 heures ou plus et avoir plusieurs fois interrompu le traitement (durant 2 à 3 jours en informant le médecin). Sur le résumé des prises des deux derniers jours, il n'a de plus pris aucun traitement anti-VIH.

Echelle d'évaluation de l'adhésion thérapeutique du patient :

Réponses des médecins :

(33 questionnaires)

Situation sur l'échelle	effectif	pourcentage
- ≤ 60 %	n = 5	15.00 %
- [70 – 90 %]	n = 23	70.00 %
- > 90 %	n = 5	15.00 %

Mise en parallèle de l'auto-évaluation du patient et de l'estimation du médecin :

32 regroupements sont possibles (1 patient n'a pas répondu à cette question)

- La réponse est identique sur les deux questionnaires 10 fois / 32

- L'observance estimée par le médecin est supérieure à la déclaration du patient 16 fois / 32
 - estimation supérieure de 20 à 40 % : 6 fois
 - estimation supérieure d'environ 10 % : 10 fois
- L'observance estimée par le médecin est inférieure à la déclaration du patient 6 fois / 32
 - estimation inférieure de 20 à 40 % : 3 fois
 - estimation inférieure d'environ 10 % : 3 fois

PARTIE V
DISCUSSION

PARTIE V DISCUSSION

V.1 INTRODUCTION

Dans cette partie nous reviendrons sur les conditions de l'enquête, un certain nombre de remarques sur la méthodologie et les difficultés de l'étude seront formulées.

Les résultats obtenus seront synthétisés, commentés et comparés à ceux d'autres enquêtes dans le domaine de l'observance des antirétroviraux.

Enfin, nous envisagerons au niveau du CHU de Grenoble, les interventions d'aide à l'observance nécessaires et les mieux adaptées à la fois aux besoins formulés et aux priorités du programme régional de santé VIH (97).

V.2 RAPPEL DES OBJECTIFS DE L'ENQUETE

Notre étude avait pour objectif principal de réaliser une sorte « d'état des lieux » des défauts et difficultés d'observance des traitements antirétroviraux, sur un échantillon de patients pris en charge pour la pathologie VIH au CISIH de Grenoble.

Nous avons étudié *l'observance médicamenteuse* par une *approche qualitative* : régularité du traitement et respect des contraintes de prise.

Nous avons souhaité la participation des médecins prescripteurs pour estimer l'écart éventuel des perceptions de l'observance. Cette participation est dictée par la volonté propre des médecins conscients des enjeux et des problèmes d'observance.

V.3 ANALYSE DES CHOIX METHODOLOGIQUES

V.3.1 Choix de la méthode d'enquête par questionnaires auto-administrés

Le questionnaire permet **d'évaluer l'observance médicamenteuse** tout en recueillant des **informations relatives au vécu des patients en traitement**. Cet aspect est important dans l'infection à VIH pour laquelle les répercussions du traitement sur la qualité de vie sont importantes (stigmatisation, effets indésirables, adaptation du mode de vie aux rythmes des prises, etc). Il permet également **d'examiner certains facteurs de l'observance** et d'établir des associations avec les comportements.

La technique du questionnaire est mieux appropriée à l'approche qualitative de l'observance qu'à une mesure quantitative (% de doses prises sur une période T). Elle est intéressante dans le domaine du VIH où les schémas thérapeutiques, notamment à base d'AP, impliquent outre le respect des doses, le respect des délais de prise et de certaines consignes alimentaires.

L'auto-déclaration par questionnaire est une méthode peu coûteuse et généralement bien acceptée. Par contre, comme nous l'avons vu précédemment, cet outil de mesure indirect présente certaines limites de fiabilité (l'observance est généralement surestimée).

Les questionnaires sont **anonymes et auto-administrés** (les patients répondent seuls sans regard ni jugement extérieurs). Ceci constitue un avantage pour la **sincérité des réponses**. En revanche, c'est un inconvénient pour la compréhension et l'interprétation des questions. Le risque est d'obtenir des questionnaires incomplètement remplis et des réponses inadaptées.

L'utilisation de MEMS (monitorage électronique) aurait permis d'évaluer précisément sur une période déterminée les quantités prises et les rythmes de prise. Mais, cette technique impose pour une évaluation complète 3 piluliers / personne (trithérapie) dont un volumineux pour l'AP, et la contrainte pour la personne de prendre toutes les doses à partir des piluliers. Cette technique est donc coûteuse, on peut penser que peu de patients auraient été volontaires (recrutement long) et de plus, nous n'aurions pas recueilli d'autres informations. Pour preuve sans doute de ces difficultés, toutes les études avec MEMS caps effectuent la mesure de l'observance que d'un médicament du protocole (en générale l'AP) et les résultats ne reflètent donc pas la qualité de l'adhésion à l'ensemble du schéma thérapeutique (33) (34) (46) (47).

V.3.2 Remarques sur la formulation du questionnaire patient

Les questions fermées qui sont majoritaires dans le questionnaire comportent un inconvénient : elles imposent un choix restreint de réponses qui peut appauvrir la réalité et induire les réponses des patients. Cependant, ce type de formulation présente l'avantage de sélectionner des points pertinents auxquels le répondant ne penserait peut-être pas spontanément.

Les questions ne concernant pas directement l'observance médicamenteuse abordent différents facteurs de l'observance (motivation, soutien de l'entourage, relation avec le médecin, etc) mais le questionnaire ne s'intéresse pas à l'ensemble des facteurs en jeu dans

l'observance. Notamment, les problèmes sociaux et la souffrance psychique sont peu ou pas abordés et certains facteurs mériteraient d'être étudiés de manière plus approfondie : la compréhension des enjeux de l'observance, l'éducation et l'information du patient.

Certaines remarques sur le questionnaire peuvent être faites :

Questions sur les déterminants sociaux et questions diverses :

- « *Vos proches sont-ils informés de votre infection à VIH ?* »

Le choix de réponse limité à *Oui / Non* ne permet pas de prendre en compte les personnes qui ont informé certains proches et pas d'autres, ce qui est un biais dans l'interprétation des réponses.

- *Ressources financières : En difficulté financière / En situation financière correcte*

Il s'agit d'une appréciation objective pour laquelle on peut craindre un biais en faveur de la réponse *En difficulté financière*.

- Pour les questions « *Avez-vous été confronté à ?* » : *Un rejet professionnel / Un rejet familial*, etc et « *Votre infection à VIH est actuellement ?* » : *Asymptomatique / Symptomatique modérée*, etc.

Il est important de préciser la valeur des réponses : c'est l'expression du vécu de la personne et pas la description objective de la situation qui est ici traduit.

- « *Avez-vous déjà souffert d'une (ou plusieurs) infection(s) survenue(s) suite à une diminution de vos défenses immunitaires liée à votre infection à VIH ?* »

Cette question peut poser des problèmes cognitifs : termes employés difficiles et longueur de la phrase. Pour juger de la compréhension, il est demandé au répondant cochant *Oui* de préciser le type d'infection qu'il considère comme une conséquence de l'infection à VIH.

Cette précision permet d'écarter les réponses inappropriées.

Questions sur les traitements et l'observance :

- « *Combien de fois par jour prenez-vous des médicaments ?* » (*fréquence des prises*)

Cette question peut poser des problèmes de compréhension et risque d'être différemment interprétée. Il n'a pas été donné d'exemple et il n'est pas précisé par rapport à quels

médicaments il est convenu de répondre : médicaments anti-VIH ou tous médicaments confondus ? (la question est posée dans le sens « tous médicaments »).

- ***Cotation des difficultés concernant la prise des médicaments anti-VIH***

Il aurait peut-être été préférable d'éviter que les répondants puissent choisir une position médiane (réponse centrée) :

1 = pas du tout difficile

2 = moyennement difficile

3 = très difficile



En effet, si on obtient une majorité de réponses ainsi positionnées, il est difficile d'en déduire réellement quelque chose : cela peut avoir une vraie valeur ou être une position refuge. Mieux vaut alors une proposition à 4 positions (continuum) :

1 = pas du tout difficile

3 = difficile

2 = peu difficile

4 = très difficile

Du fait de ces difficultés d'interprétation, nous examinerons pour l'essentiel les effectifs aux deux choix extrêmes : « Pas du tout difficile » et « très difficile ».

- ***« Vous est-il arrivé d'interrompre votre traitement anti-VIH pendant plusieurs jours ? »***

Il était plus judicieux d'écrire « pendant un ou plusieurs jours » puisque la question suivante : « pendant combien de jours au maximum ? » comporte l'item de réponse 1 journée.

- ***« Vous arrive-t-il de décaler l'horaire de certaines prises ? »***

Il aurait peut-être fallu préciser la question : décalage par rapport au délai de prise indiqué par le prescripteur. C'est à dire non respect des rythmes de prise (objectif de la question).

- ***« La prise de vos médicaments vous oblige à ? »***

Il n'a pas été prévu de choix de réponse : « rien à signaler », ce qui peut expliquer le nombre élevé de non répondants à cette question (18 patients sur 41).

- ***« Respectez-vous toujours les consignes de la prise de vos médicaments vis à vis de la prise de nourriture et de boisson ? »***

Il manque à cette question le choix de réponse : *non concerné par des contraintes d'alimentation ou d'hydratation.*

L'analyse des réponses a nécessité le tri préalable des patients dont le traitement décrit dans le questionnaire impose des contraintes alimentaires et/ou des contraintes en terme d'hydratation. Parmi ces patients, il est ensuite possible de séparer ceux qui déclarent respecter les consignes de ceux qui ne peuvent pas toujours les suivre.

- « *Si vous devez prendre des médicaments anti-VIH à distance des repas (Videx[®], Crixivan[®], Sustiva[®]), c'est pour vous :* » *Non contraignant / Moyennement contraignant / Très contraignant*

Le sustiva[®] figure par erreur parmi les exemples de médicaments devant être pris à distance des repas. En effet, bien qu'il soit recommandé de ne pas prendre le sustiva[®] au cours d'un repas riche en graisses (contenant plus de 60 % de lipides), la prise peut se faire pendant ou en dehors des repas.

- *Echelle d'auto-évaluation de l'adhésion au traitement antirétroviral :*

Il faut préciser que les pourcentages indiqués sur l'échelle ne correspondent pas au pourcentage d'unités thérapeutiques consommées (mesure quantitative). Il s'agit là d'une estimation globale de l'adhésion thérapeutique qui prend en compte à la fois le respect des doses, la régularité des rythmes de prises, le respect des règles alimentaires, etc.

Questions sur les effets indésirables, l'accompagnement et l'information :

- . Questions relatives aux effets indésirables :

Le terme « effet indésirable » n'est pas expliqué dans la question ce qui peut poser des problèmes de compréhension.

Le choix de réponse : *jamais / rarement / souvent* présente des désavantages :

- Il ne rend pas compte du caractère chronologique de certains effets indésirables. Par exemple, des troubles digestifs ou des effets cutanés peuvent survenir en début de traitement puis régresser. Le patient cochera t-il alors l'item *rarement* ?
- De plus, la formulation est mal adaptée à certains effets indésirables, comme par exemple les lipodystrophies qui sont des effets permanents une fois apparus. Pour ces effets, un meilleur choix de réponse eut été *Oui / Non*.

- Questions sur l'accompagnement et l'information délivrée au patient :
- « *Etes-vous correctement informé sur ?* » *les éventuels effets indésirables, la manière de prendre vos traitements, etc.*

Les réponses correspondent à l'idée personnelle du patient et ne reflètent pas la réalité de l'information reçue et/ou comprise par la personne.

V.3.3 Caractéristiques de l'échantillon

Mode de recrutement et rendement :

Le nombre de 50 questionnaires distribués peut sembler faible au regard de la file active de 400 patients traités par antirétroviraux suivis au CISIH. Ce chiffre a été retenu car il reste acceptable pour les médecins déjà sollicités à plusieurs reprises pour des enquêtes initiées par des étudiants, la DRASS, l'ANRS, etc. Une étude qui n'aurait pris en compte que le point de vue des patients (en intervenant personnellement dans le recrutement) aurait sans doute permis un effectif de patients plus important.

Sur les 50 questionnaires distribués aux patients, 41 ont été retournés dans les délais fixés et ont pu être analysés. Soit un taux de réponse de 82 %, ce qui est un très bon pourcentage vu l'ampleur du questionnaire. Pour ce qui est des 9 manquants, nous ne connaissons pas les motifs de non-réponse. Nous ne savons pas non plus combien de patients se voyant proposer un questionnaire par le médecin ont refusé celui-ci.

En ce qui concerne les questionnaires orange destinés aux médecins, 33 (sur les 50) ont été remplis (taux de réponse de 66 %).

33 regroupements du questionnaire patient et médecin (même numéro d'identification) ont été possibles à l'issue de l'enquête.

L'échantillon de patients est un **échantillon spontané**, c'est à dire **constitué de personnes volontaires** ayant accepté le questionnaire proposé par le médecin lors d'une consultation. Ceci explique le fort pourcentage de questionnaires retournés complétés.

Le choix des patients par les médecins constitue un risque de biais de sélection : on peut penser que le questionnaire sera plus volontiers proposé au patient supposé « mal observant ». Cette hypothèse ne semble pas vérifiée au regard des estimations médecins de l'adhésion

thérapeutique des patients : plus de 4 médecins sur 10 (42.4 %) n'ont pas mis en évidence de problème d'observance chez le patient recevant le questionnaire.

La durée de distribution des 50 questionnaires aux patients peut sembler longue : de mi-juin à fin octobre 99, elle était initialement limitée à fin septembre 99. Comme moins de la moitié des questionnaires étaient distribués en septembre (les périodes de vacances en juillet et août peuvent expliquer ce retard), une relance des médecins (par courrier et rencontre) a été nécessaire ainsi qu'une prolongation jusqu'à fin octobre.

A la date limite fixée pour le recueil des questionnaires (1^{er} janvier 2000), 41 questionnaires de patients étaient retournés ainsi que 33 questionnaires de médecins. Pour ces derniers, une relance auprès des médecins n'a pas permis d'obtenir les questionnaires manquants.

En raison de la taille assez modeste de l'échantillon de patients ($n = 41$), l'analyse est essentiellement centrée sur les données obtenues par les tris à plat des réponses (analyse descriptive). La description des comportements d'observance étant l'objectif principal de l'enquête. La réalisation de tableaux croisés pour examiner des hypothèses est limitée et peu pertinente car les sous-groupes obtenus sont généralement de trop faible effectif (en sachant que pour être fiable, une enquête statistique sur échantillon doit avoir un minimum de 80 à 100 sujets (98)).

Représentativité :

L'échantillon n'est pas un échantillon aléatoire (obtenu par tirage au sort des sujets), il n'est pas représentatif au sens statistique du terme de la population source. **Il convient donc d'être prudent dans la généralisation des résultats.**

Les différences importantes de notre échantillon par comparaison à la population source sont :

- **L'absence d'usagers de drogues intraveineuses et de sujets en traitement de substitution aux drogues opiacées.**

La proportion de ces patients n'est pas précisément connue dans la population source mais estimée au alentour de 20 %.

- **Un plus faible pourcentage de femme :** 15 % dans l'échantillon (sexe-ratio homme/femme 5.67) contre 24 % (sexe-ratio 3.17) dans la population source au moment de l'étude.

Les usagers de drogues intraveineuses ou de produits de substitution ainsi que les femmes, sont deux catégories plus fréquemment décrites dans la littérature comme moins observantes aux médicaments anti-VIH. Leur absence ou leur faible représentativité dans l'échantillon peut constituer un biais en faveur d'un groupe échantillon mieux observant.

- **Un plus faible pourcentage de personnes en bi ou quadrithérapie antirétrovirale :**

	Population source Chiffres au 30/06/99	Population source Chiffres au 30/09/99	Echantillon de l'enquête
Monothérapie	0.25 %	0 %	0 %
Bithérapie	13 %	11 %	2.4 %
Trithérapie	79 %	81 %	92.7 %
Quadrithérapie	7.5 %	8 %	4.9 %
Pentathérapie	0.25 %	0 %	0 %

Tableau : répartition des schémas thérapeutiques sur la population source et l'échantillon

Notre échantillon est constitué presque essentiellement de patients en trithérapie. Mais, quelque soit le protocole choisi, le nombre d'unités thérapeutiques et la fréquence des prises peuvent relativement varier. Ce sont ces variables qui jouent sur la qualité de l'observance.

- **L'échantillon est pour une forte majorité (> 80 %) formé de personnes dont l'état clinique est asymptomatique.** Les patients au stade symptomatique ou au stade sida sont sous représentés par rapport à la population source : respectivement 29 % et 19 %. Ainsi, notre étude ne nous permet pas d'examiner la relation entre l'état clinique et la qualité de l'observance. Nos données ne sont pas représentatives des patients à un stade sévère de l'infection.

Par contre, certaines caractéristiques de l'échantillon sont identiques à celles de la population source :

- L'âge moyen de 39 ans.
- Le pourcentage de patients dont le traitement comporte une AP : 73.20 % dans l'échantillon contre près de 79 % dans la file active des patients traités. Ces pourcentages ne diffèrent pas significativement.
- Une assez forte proportion de personnes isolées et en situation sociale fragile vis-à-vis de l'emploi (39 % des personnes de l'échantillon vivent seules et 42.5 % sont sans emploi).

V.4 ANALYSE DES RESULTATS

V.4.1 Analyse des obstacles à l'observance

Les schémas thérapeutiques correspondants à notre échantillon sont relativement « lourds » :

- 75 % des personnes ont un nombre d'unités thérapeutiques journalières compris entre 8 et 25, dont 40 % entre 13 et 17 unités /jour.
- 39 % des patients prennent leur traitement en 2 prises / jour et 61 % en 3 prises par jour ou plus.

Ces pourcentages sont identiques à ceux retrouvés dans l'enquête de Aides, conduite sur toute la France sur près de 1600 personnes (interrogées par questionnaire auto-administré) (44) : 37 % de schémas en 2 prises / jour, 63 % en 3 prises et plus / jour.

- Le nombre de médicaments reste quant à lui raisonnable : 3.6 en moyenne. Ce chiffre montre que majoritairement, les patients de l'échantillon ne prennent pas de façon régulière d'autres médicaments que ceux de la trithérapie anti-VIH.
- Plus des deux tiers (68 %) des patients ont vu leur schéma thérapeutique modifié depuis le début du traitement (le manque d'efficacité du traitement constitue la raison du changement selon près de 36 % des patients, juste avant les effets indésirables).

Cependant, les « lourdeurs » du schéma thérapeutique (nombre d'unités thérapeutiques et fréquence des prises) ne semblent pas être un obstacle important à l'observance :

- seulement 3 patients (7%) considèrent le nombre d'unités médicamenteuses comme « très difficile » pour le suivi du traitement
- seulement 2 patients (4.9%) considèrent la fréquence des prises comme un point « très difficile » du traitement.

Les obstacles à l'observance sont de façon plus évidente :

- **La saveur et/ou la taille des médicaments.**

Ce point est jugé « très difficile » pour 29 % des personnes interrogées (12 patients).

Les trois médicaments principalement cités comme « les plus difficiles à prendre » sont le Videx® (15 patients), le Viracept® (8 patients) et le Crixivan® (7 patients). Il faut cependant préciser que l'enquête s'est déroulée avant la mise sur le marché du Videx® gélule qui a

amélioré les désagréments de la forme comprimé. Une nouvelle présentation des comprimés de Viracept® qui facilite la « déglutition » sera prochainement commercialisée ; cette modification répond bien à une attente des patients qui dénoncent les difficultés de prise de ce médicament.

De même, dans une enquête par auto-déclaration conduite à la pharmacie du centre hospitalier de Nîmes chez 63 patients (99), la forme et le goût des médicaments sont considérés comme un obstacle à l'observance chez 10 % des patients. L'enquête montre que 13 % des patients ont des difficultés pour absorber le Viracept®, 9 % le Videx® et 6% le Norvir® (là encore, les données précèdent la mise à disposition du Videx® gélule).

Environ un tiers des répondants à l'enquête de Aides, disent également être gênés par la taille et le goût des médicaments (44).

- **Les prises à jeun.**

Videx® et Crixivan® sont deux des médicaments les plus souvent cités dans « les plus difficiles à prendre » et la prise de médicaments à distance des repas est jugée « très contraignante » par 51.6 % des patients concernés (16 patients). A l'inverse, seulement 10 % des personnes jugent très contraignantes leurs prises au cours des repas.

De plus, 24 % des personnes interrogées déclarent que le traitement les oblige à respecter des heures de jeûne difficiles. On remarque également dans nos résultats que la prise à distance des repas est une prise assez souvent sautée.

- **La prise des médicaments exposée au regard d'autrui.**

C'est un acte jugé « très difficile » pour 41.4 % des personnes interrogées (17 patients).

Les prises de médicaments lorsque l'isolement est impossible, sont les plus fréquemment sautées (pour 46.4% des personnes déclarant des sauts de prises).

Il semble évident que le désir de garder secret sa pathologie est un obstacle important à la prise régulière du traitement et entraîne des contraintes sociales non négligeables.

Une forte majorité de nos patients : 77.5% (31 patients) juge d'ailleurs que le traitement n'a pas un effet favorable sur sa vie sociale et professionnelle.

Ce point est également largement mis en avant dans l'enquête de Aides (44) : 64 % des répondants disent prendre leur traitement en cachette et 21 % préfèrent déclarer une autre maladie.

Dans l'enquête réalisée à Nîmes (99), la peur du regard d'autrui arrive en troisième cause citée des obstacles à l'observance (mais pour seulement 9 % des patients).

- **La prise de façon continue du traitement.**

Le fait de ne pouvoir arrêter son traitement est « très difficile » pour près de 32 % des personnes interrogées.

Des périodes de lassitude sont évidemment présentes comme dans tous les traitements chroniques. Le besoin de faire des « pauses » de quelques jours sans prises de médicaments est clairement exprimé par certains patients dans le questionnaire : *« Depuis le 10 mai j'ai arrêté toutes les prises à 3 reprises pendant 2 à 3 jours chaque fois, j'avais besoin d'une pause et je me sens mieux ».*

Les 19 patients de notre échantillon qui ont interrompu une ou plusieurs fois leur traitement l'ont fait le plus souvent (13 patients : 68.4%) lors d'une période de lassitude, d'angoisse, de « déprime » ou encore lors de week-ends ou de vacances (pour 5 patients : 26%).

- **L'intégration du traitement dans la vie quotidienne.**

Ceci est jugé « très difficile » pour 19.5% des patients interrogés.

De plus, pour 23 des personnes interrogées (56%), le traitement s'est traduit par de nouvelles obligations : respecter des heures de jeun, se lever tôt ou veiller tard, refuser des activités, manger au petit déjeuner ... Ces contraintes imposent de difficiles changements d'habitudes.

- **Les effets indésirables (EI) des médicaments**

Ils sont cotés « très difficiles » pour la prise du traitement par 26.8 % des répondants.

90 % des personnes interrogées (37 patients) disent avoir présenté des EI suite à la prise des antirétroviraux. Ces effets n'ont jamais remis en question l'intérêt du traitement pour 65 % de ces personnes (n = 24) et seulement momentanément pour 27 % (n =10).

Majoritairement, ces effets restent modérés et acceptables (81%). Pour 6 patients (16 %) ces effets sont tout de même ressentis comme sévères et difficilement supportables.

17 % des personnes interrogées (7 patients) déclarent avoir de leur propre initiative arrêté le traitement suite à certains effets indésirables.

Près d'un tiers des personnes (13 patients) estime n'avoir pas été informé de ces effets ou de façon incomplète.

Les principaux effets dont les patients disent souffrir « souvent » sont : la fatigue, les diarrhées, les troubles digestifs, les lipodystrophies et une baisse de la libido.

Les médicaments les plus cités pour entraîner « le plus d'EI » sont : Videx[®], Zerit[®], Sustiva[®] et Viracept[®].

Près de 44 % des patients ont dû modifier des habitudes alimentaires suite aux EI.

L'enquête de Aides (44) met également en évidence une très forte proportion de patients souffrant d'EI : 98 % déclarent au moins 1 EI, 35 % entre 11 et 15. Mais 9 % seulement des personnes déclarent que les EI ont une répercussion sur leur motivation à prendre le traitement. Les EI contrairement à notre enquête, sont la première cause des interruptions volontaires du traitement.

Les EI les plus fréquents sont les mêmes que ceux retrouvés dans notre enquête. Les principales répercussions sont une dégradation de l'image corporelle (pour 57 % des personnes), une diminution de la capacité au travail et des relations sociales ainsi qu'une baisse du moral.

V.4.2 Motivation et perception de l'effet bénéfique du traitement sur la santé

Une majorité des personnes interrogées ont une bonne ou très bonne motivation à poursuivre le traitement : près de 88 % (36 patients).

95 % (39 patients) pensent que le traitement à une conséquence très bénéfique ou plutôt bénéfique sur l'état de santé.

Pour 2 patients seulement, le traitement n'est « pas vraiment bénéfique », mais leur motivation à poursuivre le traitement reste bonne ou même très bonne.

A l'inverse, les 5 patients déclarant une motivation moyenne ou faible pour poursuivre le traitement pensent malgré tout que le traitement est plutôt bénéfique pour la santé.

La prise du traitement a entraîné une baisse du moral pour seulement 12 % des personnes interrogées (5 patients).

V.4.3 L'évaluation de l'observance

1 / Les interruptions du traitement

- **46 % des personnes interrogées (soit 19 personnes) ont interrompu une seule fois (24 %) ou plusieurs fois (22 %) leur traitement.**

onze de ces personnes (58 %) ont parlé des arrêts au médecin

six, soit près d'un tiers (31.6 %) n'ont pas parlé de ces interruptions au médecin et aucune des 19 personnes n'en a parlé au pharmacien.

La première raison des interruptions de traitement est une période de lassitude ou de « déprime » (pour près de 7 patients sur 10).

Aucun patient n'a interrompu le traitement parce qu'il jugeait celui-ci inefficace.

Notre chiffre est assez proche de celui de l'enquête Aides où 41 % des personnes ont déclaré avoir volontairement arrêté une ou plusieurs fois leur traitement. Les effets indésirables sont ici la première raison des arrêts juste avant les moments de déprime et les pauses du week-end.

Une étude américaine réalisée chez 34 patients ne retrouve pas de franche corrélation entre une pause thérapeutique et le développement de résistances. Par contre, l'étude montre qu'un arrêt de traitement pendant plus de 24 heures est significativement corrélé à une charge virale détectable (> 400 copies / ml) (46).

2 / Le décalage des horaires de prise

- **C'est le défaut d'observance le plus fréquent : seulement 12 % des personnes interrogées (5 patients) disent toujours respecter les horaires de prise.**

34 % des personnes disent décaler « assez fréquemment » les horaires des prises, le plus souvent de 2 heures ou plus.

Les patients dont le protocole thérapeutique comporte une AP ne sont pas plus stricts sur le respect des horaires.

Pour les molécules de courte demi-vie plasmatique (par exemple, Crixivan[®], Fortovase[®], Invirase[®]), un délai de prise supérieur de 2 heures à celui recommandé peut être néfaste sur l'inhibition de la réplication virale. Cependant, nous ne disposons pas de travaux relatifs aux

conséquences sur la charge virale plasmatique des variations du rythme de prise de différentes molécules.

La raison la plus fréquente du décalage de l'heure de prise est « l'oubli » (avant « l'impossibilité » de prendre la prise au moment souhaité et l'horaire des repas). D'où la nécessité d'aider les personnes à trouver des moyens mnémotechniques de « rappel » des prises.

Notre résultat est très différent de celui retrouvé dans l'enquête de Aides (44) où 67 % des personnes déclarent prendre le traitement sans jamais décaler les horaires de prise. Là encore la raison la plus souvent évoquée du retard de prise est l'oubli.

3 / Les sauts de prises

- **Environ 32 % des personnes interrogées dans notre enquête (13 patients) disent ne jamais sauter des prises de leur traitement.**

Ils sont donc 68 % (28 patients) à déclarer des sauts de prise dont presque 10 % (4 patients) de façon assez fréquente (plus de 5 prises sautées sur un mois).

Le plus souvent, les personnes ne prennent pas les médicaments par peur du regard d'autrui (isolement impossible, personne invitée ou recevant des invités).

En ce qui concerne les prises journalières, la prise à distance des repas semble poser le plus de problème en terme « d'oubli » et la prise du matin est plus souvent oubliée que celle du midi et du soir.

Notre pourcentage de personnes ne sautant jamais de prises est légèrement supérieur à celui de l'enquête de Aides (44) : 27 %. Mais le pourcentage de personnes sautant « souvent » des prises est de 10 %, proche de notre étude. La raison principale évoquée par les répondants du questionnaire de Aides est le simple oubli de la prise (64 %). L'oubli est également le premier obstacle à la prise du traitement selon les patients interrogés à Nîmes (99).

Nous n'avons pas dans notre étude évalué l'oubli comme cause des sauts de prise.

Une étude qui recueille les sauts de prises par auto-rapportage chez des patients traités par AZT + 3TC + AP, montre que les personnes qui rapportent au moins un saut de prise (aux semaines 8 et 16 de l'étude) ont une charge virale plus fréquemment détectable que les patients déclarant une observance parfaite (odds ratio 2,6) (50).

4 / Le respect des posologies et des médicaments

- **La très grande majorité des personnes interrogées : 93 % ne regroupe jamais les prises de médicaments de façon à diminuer les fréquences de prise.**

3 patients cependant, déclarent que cela leur arrive parfois.

- **Aucun des patients interrogés n'a modifié de lui-même un médicament du protocole ni augmenté une posologie prescrite.** Seule une personne dit avoir de son initiative diminué la posologie d'un médicament.

5 / Le respect des contraintes alimentaires

- **Le suivi des contraintes alimentaires imposées par certains des médicaments du protocole n'est pas toujours effectif pour plus d'un patient sur deux concerné (53 %), ce qui est un chiffre important.**

En effet, les conséquences des interactions alimentaires sont loin d'être négligeables pour certains médicaments :

- Didanosine : absorption diminuée de 50 % par l'acidité gastrique (donc aux repas)
- Indinavir : absorption diminuée de 80 % par la prise d'aliments lipidiqes et protéiques.
- Nelfinavir : sur estomac vide, l'aire sous la courbe obtenue est diminuée de 27 à 52 %
- Efavirenz : absorption augmentée de 50 % après un repas riche en matières grasses.

Synthèse de l'observance :

- **Environ un tiers des patients interrogés : 32 % (13 patients) dit prendre généralement le traitement tous les jours du mois sans aucun saut de prise.**
- 42 % (17 patients) prennent généralement le traitement tous les jours du mois mais avec des sauts de prises (rarement ou fréquemment).
- 8 % (4 patients) ne prennent généralement pas leur traitement un jour par mois avec de plus des sauts de prises (jusqu'à 5 par mois).
- **17 % (7 patients) ne prennent généralement pas leur traitement 2 jours ou plus par mois et sautent également des prises durant le mois (rarement ou fréquemment).**
- **Sur les 41 personnes interrogées, seules 9 (22 %), disent à la fois n'avoir jamais interrompu le traitement et ne jamais sauter de prise.**

Si on ajoute à ces patients les 3 personnes qui déclarent ne jamais sauter de prises et avoir interrompu qu'une seule fois le traitement, on trouve environ 29 % de patients observants depuis le début de leur traitement. Ceci, sans tenir compte du respect des contraintes alimentaires et des rythmes de prise : seulement 3 des 41 patients déclarent à la fois respecter les horaires de prise et ne jamais sauter aucune prise.

- Prises médicamenteuses des 2 jours précédents :

Un tiers environ des personnes (31.7 %) sont parfaitement observantes (respectent toutes les modalités du schéma prescrit).

34 % (n = 14) n'ont pas respecté les délais de prise ; 12 % (n = 5) ont sauté des prises sur les deux jours ; 7 % (n = 3) n'ont pas respecté les règles alimentaires et 1 patient n'a pris aucun traitement durant les deux jours.

- Auto-évaluation de l'adhésion thérapeutique sur l'échelle :

8 patients soit 19.5 % considèrent avoir une adhésion supérieure à 90 %.

9 patients soit 22 % considèrent leur adhésion thérapeutique inférieure à 60 %.

La majorité des patients se placent entre 70 et 90 %.

Une majorité de patients juge qu'il est fondamental pour l'efficacité du traitement de respecter les prises à heures régulières et les contraintes alimentaires. Ces notions restent cependant moyennement importantes, voir même peu importantes pour 34 % des patients interrogés.

Le saut d'une prise est vécu comme un fait inquiétant pour 49 % des personnes interrogées.

Pour seulement 3 des patients, de bons résultats cliniques et biologiques incitent plutôt à un relâchement provisoire de l'observance.

V.4.4 Ecart des perceptions entre les patients et les médecins

1 / Les difficultés dans la prise du traitement :

Les médecins sous estiment assez largement la difficulté des points suivant :

- **La prise de façon continue du traitement** (ils ne jugent ce point « très difficile » que dans 6 % des cas versus 31.7 % des patients interrogés)
- **la saveur et la taille des médicaments** (29 % des patients jugent ce point « très difficile » pour seulement 9 % des médecins)

- *l'intégration des prises de médicaments dans la vie quotidienne* (19.5 % des patients jugent ce point « très difficile » et seulement 9 % des médecins)
- *les contraintes alimentaires* (19.5 % des patients jugent ce point « très difficile » et seulement 9 % des médecins).

L'estimation des défauts d'observance par le médecin est assez peu concordante avec les déclarations du patient : seulement 5 fois sur les 33 comparaisons possibles, les défauts d'observance notés sont identiques dans les deux questionnaires.

Pour 14 patients, le médecin ne note aucun problème d'observance alors que seuls deux de ces patients ne déclarent effectivement pas d'écarts aux modalités de prise du traitement.

Il faut cependant remarquer que dans le questionnaire médecin, les choix de réponse à la question « *quels sont les problèmes d'observance que vous avez pu mettre en évidence chez ce patient ?* » ne comportent pas la proposition : interruptions temporaires du traitement. Ainsi, on ne peut pas dire que le médecin n'a pas mis en évidence les arrêts de traitement, mais ceci ne modifie pas nos résultats quant au nombre de réponses identiques médecin / patient.

2 / Concernant l'estimation de l'adhésion thérapeutique sur l'échelle :

Une fois sur deux parmi les 32 comparaisons possibles, l'adhésion estimée par le médecin est supérieure à l'auto-évaluation du patient. Et notamment pour 6 patients, cette estimation est 20 à 40 % supérieure à la réponse du patient.

V.4.5 Information et accompagnement

L'information :

La majorité des patients : 90.2 % (37 patients) se dit correctement informée sur les modalités de prise des médicaments, de même pour les effets indésirables (85.4 %) et l'intérêt de la régularité des prises (83 %).

Nos chiffres sont supérieurs à ceux de l'enquête de Aides (44) où 77 % des personnes pensent être bien informées sur la manière de prendre leur traitement et 64 % sur les effets indésirables.

Par contre, nos données montrent qu'une assez forte proportion de personnes ne s'estiment pas correctement informées sur les éventuelles interactions médicamenteuses (58.5 %) ainsi que sur le mode d'action et les caractéristiques des médicaments (49 %).

Un faible pourcentage : 29 % des personnes sont satisfaites des explications et informations fournies par le pharmacien. Un patient note même sur le questionnaire : « *aucun dialogue avec le pharmacien* ».

Par contre, la relation avec le médecin est toujours jugée bonne ou très bonne et une majorité des patients (85 %) se dit satisfaite des explications du médecin. La consultation médicale aboutit dans un cas sur deux à un choix discuté et partagé du schéma thérapeutique (51 %).

L'interlocuteur privilégié des patients pour demander des informations et des conseils demeure le médecin (hospitalier spécialiste du VIH ou généraliste) ainsi que les associations. Environ 5 % seulement des patients citent le pharmacien.

Dans l'enquête de Aides (44), le pharmacien constitue une source d'information pour 12 % des répondants. Ce chiffre, bien que meilleure à celui de notre étude, reste relativement faible. Là aussi, les médecins et les associations sont très majoritairement choisis.

Soutien du patient :

Un tiers des répondants (14 patients) se sent « plutôt seul » pour discuter des difficultés du traitement. C'est un chiffre assez important qui révèle un manque d'accompagnement et de soutien des personnes en traitement.

Pour parler des problèmes de prise, le patient s'adresse presque essentiellement aux médecins ainsi qu'à ses proches (amis, famille). Moins de 3 % en discutent avec le pharmacien.

Près d'un tiers des personnes ont déjà consulté un psychologue dans le cadre de l'infection à VIH.

V.5 PROPOSITIONS D'INTERVENTIONS D'AIDE A L'OBSERVANCE

Rappelons que les plus importants obstacles à la prise des médicaments ne viennent pas du schéma thérapeutique : nombre d'unités thérapeutiques et fréquence des prises (hormis la contrainte des prises à jeun) mais de l'oubli, de la peur du regard d'autrui, des moments de lassitude et de déprime (besoin de faire des pauses thérapeutiques pour « oublier » la maladie), du goût et des difficultés d'absorption de certains médicaments ainsi que des effets indésirables. Les actions pour favoriser l'observance devront donc se concentrer sur ces points ainsi que sur l'éducation thérapeutique des patients (voir chapitre II.4.5.3)

Le prix particulièrement élevé des thérapies antirétrovirales (plus de 60 000 francs par an et par personne) justifie d'autant plus la nécessité de résultats bénéfiques sur la progression de la maladie. Mais les résultats ne sont pas à la hauteur des « promesses » : les personnes en situation d'échec thérapeutique ($CD4 < 200$ / ml et charge virale $> 30\,000$ copies / ml après plus de 6 mois de traitement) représentent 6 à 8 % de la file active hospitalière en France et 20 % des patients traités ont une charge virale plasmatique toujours détectable.

De ce constat, le programme régional (Rhône-Alpes) de santé VIH (PRS VIH) (97) posait comme objectif spécifique pour les années 2000/2001, de diminuer de 20 % le nombre d'échappements thérapeutiques. Pour cela, des priorités et des plans d'action sont définis :

- Mettre à disposition des patients VIH positifs au moins une consultation de soutien au traitement pour 2000 patients, de façon à ce que les médicaments soient pris de manière adéquate et mieux acceptés dans la vie quotidienne. Ces consultations doivent se composer d'une équipe pluridisciplinaire.

En Isère, ces consultations ont été mises en place par l'association Aides. En Savoie, elles sont organisées par le réseau ville-hôpital.

- Créer des zones de dispensation où la confidentialité soit possible (pour les patients qui en font la demande)
- Réaliser des documents d'information, établir avec le patient des plans de prises thérapeutiques individualisés et mettre à disposition des conseils pratiques.

Au niveau de la pharmacie du CHU de Grenoble :

Nous retrouvons dans notre échantillon, 70 % des personnes qui choisissent l'hôpital comme lieu de retrait des ordonnances anti-VIH. Ce chiffre est identique à celui de la moyenne nationale (estimé à 68 %). La cession externe hospitalière convient donc à une majorité de patients et ceci essentiellement pour des raisons d'anonymat, de discrétion (aucun patient ne parle de disponibilité des traitements ou d'un conseil pharmaceutique mieux adapté). Le rôle du pharmacien hospitalier dans la cession des antirétroviraux doit aller au delà de la simple dispensation (voir *rôle du pharmacien* au chapitre II.4.5.3).

Les actions suivantes paraissent prioritaires au regard des résultats de l'enquête et des recommandations du PRS VIH (97) :

1 / Dans notre enquête, un très faible pourcentage de patients s'adressent au pharmacien pour parler de leurs difficultés de prise ou demander des informations. **Il est donc nécessaire de favoriser systématiquement le dialogue et l'expression du patient à chaque dispensation. Des questions simples doivent être formulées pour montrer à la personne que nous sommes à son écoute**, par exemple : *Je vois que vous suivez ce traitement depuis déjà x mois, ressentez-vous des effets indésirables de vos médicaments ? , Comment organisez-vous votre schéma de prise sur une journée ? Quelles sont les prises ou les médicaments qui vous demandent le plus d'efforts ? Est-ce qu'il n'est pas trop difficile de respecter tous les jours le traitement prescrit ? Voulez-vous que nous revoyons ensemble les modalités de prise importantes de votre protocole ? Avez-vous des questions, des doutes sur vos médicaments ? , etc.*

La mesure de l'observance est délicate à réaliser car rarement déclarée spontanément, mais le pharmacien est l'acteur privilégié dans le suivi du patient (il voit celui-ci tous les mois), il doit donc détecter les défauts d'observance (qui existent chez environ 2/3 des patients de notre échantillon si l'on considère les prises des 2 derniers jours) et tenter de les corriger. Pour cela, l'écoute du patient et la relation avec les médecins sont nécessaires.

La tenue d'un dossier pharmaceutique patient permettant de consigner les défauts d'observance, les obstacles à l'adhésion thérapeutique et les effets indésirables révélés lors des discussions, semble très utile pour mieux aider les patients et collaborer avec les prescripteurs.

2/ En application des recommandations, il serait souhaitable de **réaliser à la pharmacie des documents d'information** simples sur le mode d'action des antirétroviraux et leurs caractéristiques qui justifient certaines contraintes de prise (près de la moitié des personnes interrogées se disent incorrectement informées sur ce point). L'importance de l'observance pourrait être soulignée dans ces documents. D'autres documents peuvent aborder les effets indésirables des traitements.

Il est possible de disposer et de proposer aux patients des brochures d'information éditées par les principaux organismes de santé (CRIPS, DRASS...).

Il faudrait également **toujours disposer à la pharmacie de « plaquettes » d'information spécifiques à chaque médicament : les « infocartes » par exemple ou certains documents issus des laboratoires**. Ces documents sont remis avec les médicaments en début de traitement et sont commentés avec le patient.

3/ Faut-il créer des zones de dispensation pour les antirétroviraux ?

Il semble assez illusoire d'une part du fait d'un manque de place et d'autre part du risque de créer un « ghetto », de dispenser systématiquement les antirétroviraux ailleurs qu'au guichet classique des cessions aux patients ambulatoires. Par contre, **l'idéal serait de disposer d'un lieu où recevoir les personnes chez lesquelles il est mis en évidence des problèmes de compréhension du traitement, des défauts d'observance ou des obstacles à l'adhésion. Il s'agit de proposer à ces personnes un entretien personnalisé pour tenter de corriger ces problèmes.**

Pour les patients qui demandent des informations, les réponses peuvent être données au guichet ou dans ce lieu plus confidentiel, selon la préférence du patient.

Un lieu de confidentialité permettrait également de **mettre à la disposition des patients certains outils d'éducation interactifs**, comme par exemple le cédérom PIERO que nous possédons à la pharmacie.

4/ Réaliser des plans de prises personnalisés

Chaque patient qui débute un traitement ou qui change de protocole thérapeutique, devrait repartir avec un document personnalisé représentant de façon précise le contenu de chaque prise et son moment dans la journée. La réalisation de ce document nécessite une étroite collaboration avec le prescripteur : il s'agit de traduire ce qui a été discuté et choisi lors de la consultation médicale. Mais le pharmacien devra également vérifier si le plan choisi s'intègre bien au mode de vie du patient et respecte certaines de ses obligations ou désirs (par

exemple, le désir de garder secret à l'entourage la prise du traitement). Ce premier « plan » devra être évalué avec le patient aux dispensations suivantes : voir les prises qui posent des problèmes et envisager les réaménagements possible du schéma thérapeutique.

Nous disposons à la pharmacie d'un logiciel de prescription des antirétroviraux qui permet également d'imprimer un plan de prise personnalisé. Il serait favorable de développer son utilisation.

5 / Conseiller le patient et savoir l'orienter si besoin sur certaines structures d'aide à l'observance.

Un répertoire (non exhaustif) des dispositifs d'aide à l'observance dans la pathologie à VIH, est disponible pour la région Rhône-Alpes (associations, groupes de paroles, consultations de soutien thérapeutique, etc). Ce document a été demandé pour être disponible à la pharmacie.

6/ Les pharmaciens hospitaliers pourraient également participer au réseau ville-hôpital et être volontaires pour prendre part aux consultations ou autres dispositifs d'aide à l'observance. Il serait de plus favorable d'établir des relations régulières avec les associations d'aide aux malades.

CONCLUSION

MEMOIRE SOUTENU PAR : Sandrine LEONARDO

TITRE : L'adhésion aux traitements antirétroviraux : une enquête réalisée au CISIH du Centre Hospitalier de Grenoble.

CONCLUSION

Notre enquête par auto-questionnaires a étudié l'observance des traitements antirétroviraux par une approche qualitative. Elle révèle des défauts d'observance chez une majorité de patients. Le plus souvent, il s'agit du non respect des horaires de prise. Les « sauts » de prises, qu'ils soient rares ou fréquents concernent 68 % des patients interrogés et près de 22 % des personnes ont déjà interrompu leur traitement à plusieurs reprises. Plus d'un patient sur deux déclare également ne pas toujours respecter les contraintes de prise vis-à-vis des repas ou les règles d'hydratation. Les obstacles à la prise des traitements sont l'oubli, la peur du regard d'autrui, la lassitude d'un traitement chronique, le goût et les difficultés d'absorption de certains médicaments, les prises à jeun et les effets indésirables.

La relation avec le médecin est toujours jugée de bonne qualité, mais l'évaluation par le médecin de l'observance est cependant peu concordante avec les déclarations du patient.

L'aide à l'adhésion thérapeutique apportée par le pharmacien apparaît insatisfaisante : une très faible proportion de patients : moins de 5 %, recherche des informations auprès du pharmacien ou discute avec lui des difficultés à prendre le traitement.

Des efforts sont à faire pour systématiser le dialogue avec les patients ainsi que l'évaluation de l'adhésion lors de toute dispensation. Le pharmacien qui rencontre le patient tous les mois a une place privilégiée pour connaître l'inobservance et tenter de la corriger. Son rôle doit se développer et s'affirmer au sein de l'équipe pluridisciplinaire responsable de la prise en charge médicale et éducative de la personne VIH positive en traitement.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 4 septembre 2000

LE DOYEN
P. DEMENGE



LE PRESIDENT DE THESE
PROFESSEUR J. CALOP

LISTE DES ABREVIATIONS

ABREVIATIONS

ADN	Acide Désoxyribonucléique
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANRS	Agence Nationale de Recherche sur le Sida
AP	Anti protéase
ARN	Acide Ribonucléique
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
CISIH	Centre d'Information et de Soins de l'Immunodéficience Humaine
CRIPS	Centre Régional d'Information et de Prévention du Sida
DGS	Direction Générale de la Santé
DMI2	Dossier Médical épidémiologique et économique de l'Immunodéficience humaine (2 ^e version)
DRASS	Direction Régionale des Affaires Sanitaires et Sociales
EI	Effet Indésirable
HAART	Traitement Antirétroviral Hautement Actif
INNTI	Inhibiteur Non Nucléosidique de la Transcriptase Inverse
INTI	Inhibiteur Nucléosidique de la Transcriptase Inverse
IPPOTHESES	Initiative Pratique Pour l'Observance Thérapeutique dans le Sida
MEMS	Medication Event Monitoring System
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
SIDA	Syndrome d'Immunodéficience Acquise
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
VHB	Virus de l'Hépatite B
VHC	Virus de l'Hépatite C

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

(1) MOATTI JP. Extraits de l'intervention inaugurale de la 2^{ème} conférence européenne sur les méthodes et les résultats des recherches en sciences sociales sur le sida. ANRS information 1998 ; 24 : 46-49.

(2) MINISTERE DE L'EMPLOI ET DE LA SOLIDARITE. Rapport de la DGS (coordonné par Bessette D, MISP à la division sida). Accompagnement des personnes atteintes par l'infection à VIH pour une meilleure adhésion aux traitements antirétroviraux. L'observance grâce à un partenariat de l'ensemble des acteurs. Novembre 1999.

(3) RESEAU NATIONAL DE SANTE PUBLIQUE (institut de veille sanitaire). Surveillance du sida en France situation au 30 juin 1998. Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire (BEH) 1998 ; 37 : 157-163. (<http://www.rnsp-sante.fr>).

CENTRE EUROPEEN POUR LA SURVEILLANCE EPIDEMIOLOGIQUE DU SIDA (CESES / ONUSIDA / UNAIDS). Rapport Onusida 2000. (<http://www.ceses.org>).

(4) DELFRAISSY JF (sous la direction). Prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH. Recommandations du groupe d'experts, rapport 1999. Flammarion Médecine-Sciences, Paris, 1999.

(5) KOUCHNER B, Secrétaire d'Etat à la Santé et à l'Action Sociale. Lutter contre l'épidémie. In : Actes du colloque Vie quotidienne et traitements de l'infection à VIH, Paris, 2 avril 1999. Aides Fédération Nationale, Paris 1999 : 14-17.

(6) PUNGIER V. Antirétroviraux, objectif observance. Le moniteur des pharmacies 2000 ; 2343 (1) : 18-23.

(7) LAPORTE A. Déclaration obligatoire de la séropositivité VIH : polémique sur la question de l'anonymat. Transcriptase 1999 ; 77 : 28.

(8) RESEAU NATIONAL DE SANTE PUBLIQUE (institut de veille sanitaire). Actualités SIDA 05 juillet 2000. (<http://www.rnsp-sante.fr>).

- (9) LE BOT M. Dossier observance. La Revue du Praticien Médecine Générale 1999 ; 13 (469) : 1335-1348.
- (10) LAHLOU-LAFORET K. Observance du traitement antirétroviral. A propos de sa dimension psychologique. Presse Med 2000 ; 29 (22) : 1227-1230.
- (11) ROTH HP. Ten year update on patient compliance research. Measurement of compliance. Education and Counseling 1987 ; 10 : 107-116.
- (12) MORIN M. Prise en charge thérapeutique du sida et observance. ANRS information 1998 ; 24 : 49-52.
- (13) MURRI R, AMMASSARI A, DE LUCA, ANTINORI A. Definition and measurement of adherence to antiretroviral drugs in HIV-1 infected patients. Lancet 1999 ; 353 : 1974.
- (14) HAYNAL A, SCHULZ P. Commentaire sur la non observation du traitement et relation médecin – malade. Med et Hyg 1983 ; 41 : 3113-3121.
- (15) CRAMER JA, MATTSON RH, PREVEY ML, SCHEYER RD, OUELLETTE VL. How often is medication taken as prescribed ? A novel assessment technique. JAMA 1989 ; 261 (22) : 3273-7.
- (16) GOZLAN M. Observance thérapeutique l'affaire de tous. Pharmaceutiques 1998 ; 58 : 5527/1-5527/5.
- (17) LERNER BH, GULICK RM, NEVELOFF DUBLER N. Rethinking nonadherence : historical perspectives on triple-drug therapy for HIV disease. Ann Intern Med 1998 ; 129 (7) : 573-578.
- (18) DORMONT J (Sous la direction). Stratégies d'utilisation des antirétroviraux dans l'infection par le VIH, rapport 1998. Flammarion Médecine-Sciences, Paris, 1998.

(19) MOATTI JP, SOUVILLE M. L'observance des thérapeutiques antirétrovirales de l'infection à VIH : 1998 ou l'année de la prise de conscience. La lettre de l'infectiologue 1999 ; 14 (3) (Suppl 3) : 44-47.

(20) JANZ NK, BECKER MH. The health belief model : a decade later. Health Educ Q 1984 ; 11 (1) : 1-47.

(21) SACKETT DL, HAYNES RB, GIBSON ES et al. Randomised clinical trial of strategies for improving medication compliance in primary hypertension. Lancet 1975 ; 1 : 1205-1207.

(22) JACQUEMET S, CERTAIN A. Education thérapeutique du patient : rôles du pharmacien. Bulletin de l'ordre 2000 ; 367 : 269-275.

(23) BOURIN M, SLEIMAN N. La non adhésion au traitement médicamenteux. Psychologie Médicale 1987 ; 19 (7) : 1013-1020.

(24) SALICRU R. Compliance ou adhésion ? Le journal du sida 1997 ; 101 : 18-20.

(25) ABELHAUSER A, LEVY A, GOUJARD C, WEILL S. La prise du traitement, de l'obéissance à l'appropriation. Le journal du sida 1999 ; 116 : 11-14.

(26) AYOUCHE BODA A. Les résistances psychologiques à l'observance. Le journal du sida 1998 ; 103 : 20-23.

(27) BOND WS, HUSSAR DA. Detection methods and strategies for improving medication compliance. Am J Hosp Pharm 1991 ; 48 : 1978-1988.

(28) MILLER LG, HAYS RD. Adherence to combination antiretroviral therapy : synthesis of the literature and clinical implications. AIDS Reader 2000 ; 10 (3) : 177-185.

(29) LAMOTTE C, PEYTAVIN G, FARINOTTI R. Intérêt du suivi thérapeutique des inhibiteurs de la protéase et des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse du VIH par la détermination de leurs concentrations plasmatiques. La lettre de l'infectiologue 1999 ; 14 (9) : 390-400.

- (30) PEYTAVIN G, CERTAIN A. Dosages : ajuster le traitement pour chaque patient. *Infotraitements* 1999 ; 64/65 : 14-17.
- (31) DURANT J, CLEVENBERGH P, HALFON P et al. Drug-resistance genotyping in HIV-1 therapy : the VIRADAPT randomised controlled trial. *Lancet* 1999 ; 353 : 2195-2199.
- (32) HEDGE B. Adherence to antiretroviral medications in HIV disease. *AIDS Targeted information* 1998 ; 12 (11/12) : R77-80.
- (33) PATERSON D, SWINDELLS S, MOHR J et al. How much adherence is enough ? A prospective Study of Adherence to protease inhibitor therapy using MEMSCaps. In : Program and Abstracts of the 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) ; january-february 1999 ; Chicago, USA, abstract 092.
- (34) MILLER L, LIU H, BECK K et al. Providers' estimates of adherence overestimate reports from Medication Event Monitoring System (MEMS) for patients on protease inhibitors (PIs). In : Program and Abstracts of the 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) ; january-february 1999 ; Chicago, USA, abstract 097.
- (35) GOLIN C, LIU H, HAYS R et al. Self-reported adherence to protease inhibitors substantially overestimates an objective measure. In : Program and Abstracts of the 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) ; january-february 1999 ; Chicago, USA, abstract 095.
- (36) SOUVILLE M, MORIN M. Les études sur l'observance. *Infotraitements* 1999 ; 64/65 : 5-11.
- (37) ALTICE FL, FRIEDLAND GH. The era of adherence to HIV therapy. *Ann Intern Med* 1998 ; 129 : 503-505.
- (38) MUNZENBERGER N, CASSUTO JP, GASTAUT JA, SOUVILLE M, MORIN M, MOATTI JP. L'observance au cours des essais thérapeutiques dans l'infection à VIH. *Presse Med* 1997 ; 26 : 358-365.

(39) MUMA RD, ROSS MW, PARCEL GS, POLLARD RB. Zidovudine adherence among individuals with HIV infection. *AIDS Care* 1995 ; 7 : 439-447.

(40) TSENG A. Compliance issues in the treatment of HIV infection. *Am J Health Syst Pharm* 1998 ; 55 : 1817-1824.

(41) FAURE J. Les programmes d'aide à l'observance : premier bilan. *Le journal du sida* 1998 ; 105/106 : 20-23.

(42) SOUVILLE M, LEPORTE C, RAFFI F et al. Facteurs associés à l'observance à court terme d'une thérapie par antiprotéase dans une cohorte de personnes adultes atteintes par le VIH. In : *Communications 2^{ème} Séminaire Annuel de Recherche Clinique sur l'Infection par le VIH. Immunopathologie et stratégies thérapeutiques ; décembre 1998 ; Paris, abstract A68.*

(43) CARRIERI MP, REYNAUD-MAURUPT C, PRADIER C, MOATTI JP. Compliance to multiple combination therapy with antiprotéase inhibitors among HIV- infected IDUs in France (cohort MANIF 2000). The MANIF 2000 Study Group. In : *12th World AIDS Conference ; June-July 1998 ; Geneva, abstract 32359.*

(44) AIDES. Vivre avec le sida Témoignages. Les 1001 façons de vivre avec son traitement (enquête Aides-Ipsos), Ramsay, Paris 1999.

(45) DESCAMPS D, FLANDRE P, CALVEZ V et al. Mechanisms of virologic failure in previously untreated HIV-infected patients from a trial of induction-maintenance therapy. *JAMA* 2000 ; 283 (2) : 205-211.

(46) BANGSBERG D, HECHT F, CHARLEBOIS E et al. Adherence to protease inhibitors HIV-1 viral load, and development of drug resistance in an indigent population. *AIDS* 2000 ; 14 : 357-366.

(47) PATERSON DL, SWINDELLS S, MOHR J et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 2000 ; 133 (1) : 21-30.

- (48) HECHT FM, COLFAX G, SWANSON M, CHESNEY MA. Adherence and effectiveness of protease inhibitors in clinical practice. In : Program and Abstracts of the 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI); february 1998 ; Chicago, USA, abstract 151.
- (49) MONTANER JS, REISS P, COOPER D et al. A randomized double-blind trial comparing combinaisons of nevirapine, didanosine and zidovudine for HIV- infected patients : the INCAS trial. JAMA 1998 ; 279 : 930-937.
- (50) DEMASI R, TOLSON J, PHAM S et al. Self-Reported adherence to HAART and correlation with HIV RNA : Initial results with the patient medication adherence questionnaire. In : Program and Abstracts of the 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) ; january-february 1999 ; Chicago, USA, abstract 094.
- (51) HAUBRICH RH, LITTLE SJ, CURRIER JS et al. The value of patient-reported adherence to antiretroviral therapy in predicting virologic and immunologic response. AIDS 1999 ; 13 : 1099-1107.
- (52) CALVEZ V. Les résistances aux traitements antirétroviraux. Presse Med 1998 ; 27 (32) : 1660-1661.
- (53) WAINBERG MA, FRIEDLAND G. Public health implications of antiretroviral therapy and HIV drug resistance. JAMA 1998 ; 279 : 1977-83.
- (54) GALLANT JE. Strategies for long-term success in the treatment of HIV infection. JAMA 2000 ; 283 (10) : 1329-34.
- (55) DAVIES E. Update on antiretroviral therapy. The Pharmaceutical Journal 2000 ; 264 : 96-99.
- (56) MELLORS JW, KINGLEY LA, RINALDO CR. Quantification of HIV-1 RNA in plasma predicts outcome after seroconversion. Ann Intern Med 1995 ; 112 : 573-79.

(57) RABOUD JM, MONTANER JS, CONWAY B et al. Suppression of plasma viral load below 20 copies / ml is required to achieve a long term response to therapy. AIDS 1998 ; 12 : 1619-1624.

(58) CLEVENBERGH P, DURANT J, CHAILLOU S, DELLAMONICA P. HIV drug resistance and insufficient drug plasma levels as factors determining antiretroviral treatment failure. AIDS Rev 1999 ; 1 : 156-166.

(59) MURPHY RL. Antiretroviral therapy in patients with suboptimal virologic suppression. AIDS Rev 1999 ; 1 : 205-212.

(60) LE COZ S. Le gavage c'est bien, de nouvelles molécules ce serait mieux... Infotraitements 1999 ; 73 : 3-5.

(61) DEREVEUX HL, YOULE M, JOHNSON MA, LOVEDAY C. Rapid decline in detectability of HIV-1 drug resistance mutation after stopping therapy. AIDS 1999 ; 13 : F123-127.

(62) COHEN OJ, FAUCI AS. Transmission of drug-resistant strains of HIV-1 : unfortunate, but inevitable. Lancet 1999 ; 354 : 697-698.

(63) COMITE DE REDACTION. Résultats de l'enquête IPPOTHES 1999. Décryptages Actualités VIH ; DuPont Pharma, numéro spécial Juin 2000.

(64) VON BARGER J, MOORMAN A, HOLMBERG S. How many pills do patients with HIV take ? JAMA 1998 ; 280 : 29-30.

(65) SINGH N, SQUIER C, SIVEK M, YU VL. Determinants of compliance with antiretroviral therapy in patients with human immunodeficiency virus : prospective assessment with implications for enhancing compliance. AIDS Care 1996 ; 8 (3) : 261-269.

(66) LISZIEWICZ J, ROSENBERG E, LIEBERMAN J et al. Control of HIV despite discontinuation of antiretroviral therapy. N Engl J Med 1999 ; 340 (21) : 1683-1684.

(67) GARCIA F, PLANA M, VIDAL C et al. Dynamics of viral load rebound and immunological changes after stopping effective antiretroviral therapy. AIDS 1999 ; 13 (11) : F79-86.

(68) HARRIGAN PR, WHALEY M, MONTANER JS. Rate of HIV-1 rebound upon stopping antiretroviral therapy. AIDS 1999 ; 13 (8) : F59-62.

(69) Comité de rédaction. Le mieux est l'ennemi du bien : de l'éradication au contrôle. En direct des congrès Durban juillet 2000 ; Glaxowellcome, 61 : 22-23.

(70) DI MATTEO MR. Enhancing patient adherence to medical recommendations. JAMA 1994 ; 271 (1) : 79-83.

(71) LACROIX A, ASSAL JP. L'éducation thérapeutique des patients, nouvelles approches de la maladie chronique. Ed Vigot, Paris 1999.

(72) TOURETTE-TURGIS C. Guide du counseling. Roche / Comment dire, Paris 1997.

(73) CIRCULAIRE DGS/DAS/DS n°98-382 du 25 juin 1998 relative aux orientations prioritaires 1998 dans le domaine de la lutte contre le sida et la mise en place d'un tableau de bord des actions déconcentrées de lutte contre le sida.

(74) TITRE III (réforme de l'aide médicale) DE LA LOI n°99-641 du 27 juillet 1999 portant création d'une couverture maladie universelle.

(75) CIRCULAIRE DAS/RV3/DIRMI/DSS/DH/DPM n° 2000/14 du 10 janvier 2000 relative à l'aide médicale de l'état.

(76) CIRCULAIRE DGS/DIV-Sida/DSS/1A/DAS n° 99-171 du 17 mars 1999 modifiant la circulaire n° 65 du 17 août 1994 relative à la mise en place d'un programme expérimental de structures d'hébergement pour personnes malades du sida.

(77) CIRCULAIRE DGS/DSS/DH/DAS n°97-166 du 4 mars 1997 relative au nouveau dispositif de dispensation et de prise en charge des antirétroviraux mis en place depuis le 1^{er} janvier 1997.

(78) FONTENEY F. Le cadre de la double dispensation des antirétroviraux est fixé. Le journal du sida 1997 ; 94 : 21-23.

(79) HAYNES RB, WANG E, DA MOTA GOMES M. A critical review of interventions to improve compliance with prescribed medications. Patient Educ Couns 1987 ; 10 : 155-166.

(80) CRIPS Rhône-Alpes. Le traitement contre le VIH : problèmes d'observance et dispositifs d'appui. Une étude en Rhône-Alpes. CRAES-CRIP- DRASS Rhône-Alpes, Janvier 2000.

(81) TOURETTE-TURGIS C. Le counseling. Que sais-je ? Presses universitaires de France, Paris 1996.

(82) BAUMGARTNER F, BALLEREAU F. Rôle des pharmaciens dans les réseaux ville-hôpital pour le VIH. Le journal du sida 1998 ; 102 : 16-18.

(83) STASZEWSKI S, KEISER P, GATHE J et al. Comparison of antiviral response with abacavir/combivir in therapy-naïve adults at 48 weeks (CNA 3005). In : Abstracts of the 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) ; september 1999 ; San Francisco, USA, abstract 505.

(84) KATLAMA C, MURPHY R, JOHNSON et al. The Atlantic study : a randomized open-label study comparing two protease inhibitors- sparing antiretroviral strategies vs a standard PI-containing regimen. In : Program and Abstracts of the 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) ; january-february 1999 ; Chicago, USA, abstract 018.

(85) MOLINA JM, FERCHAL F, RANCINAN C et al. Once-daily combination therapy with emtricitabine, didanosine and efavirenz in human immunodeficiency virus-infected patients. J Infect Dis 2000 ; 182 (2) : 599-602.

(86) GATHE JC. Improving patient adherence with antiretroviral therapy : evaluation of once-daily administration of didanosine. AIDS 1998 ; 12 (Suppl 3) : S23-26.

(87) SENSION M, ELION R, LINDQUIST C et al. Safety and efficacy of BID dosing of nelfinavir mesylate with two NRTI. In : 12th World AIDS Conference ; June-July 1998 ; Geneva, abstract 60631.

(88) ALLAVENA C, FRANCOIS C, RELIQUET V et al. Expérience de la névirapine en une prise par jour chez 93 patients infectés par le VIH. Path Biol 1999 ; 47 (5) : 563- 565.

(89) PIALOUX G, RAFFI F, BRUN-VEZINET F et al. A randomized trial of three maintenance regimens given after three months of induction therapy with zidovudine, lamivudine and indinavir in previously untreated HIV-1 infected patients. Trilege (ANRS 072) Study Team. N. Engl. J. Med 1998 ; 339 : 1269-1276.

(90) REIJERS MH, WEVERLING GJ, JURRIAANS S et al. Maintenance therapy after quadruple induction therapy in HIV-1 infected individuals : ADAM study. Lancet 1998 ; 352 : 185-190.

(91) CARR A, SAMARAS K, BURTON S et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. AIDS 1998 ; 12 : F51-58.

(92) SAINT-MARC T, PARTISANI M, POIZOT-MARTIN I et al. Syndrome de fonte graisseuse périphérique (lipodystrophie) chez des patients traités au long cours par analogues nucléosidiques. AIDS 1999 ;13 : 1659-1667.

(93) CAUMES E. Syndrome lipodystrophique et inhibiteurs de protéase : une imputabilité discutable. La lettre du pharmacologue 2000 ;14 (2) : 26.

(94) BANI-SADR F. Traitement antirétroviral au long cours : substitution thérapeutique avec les inhibiteurs non nucléosidiques. La lettre de l'infectiologue 1998 ; 14 (10) Suppl : 10-11.

(95) BRINKMAN K, SMEITINK JA, ROMIJN JA, REISS P. Mitochondrial toxicity induced by nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral therapy remated lipodystrophy. Lancet 1999 ; 354 : 1112-4.

(96) MEYER D, BEHRENS G, SCHMIDT RE, STOLL M. Osteonecrosis of the femoral head in patients receiving HIV protease inhibitors. AIDS 1999 ; 13 : 1147-48.

(97) DIRECTION REGIONAL DES AFFAIRES SANITAIRES ET SOCIALE RHONE-ALPES. Programme régional autour de la pathologie VIH, janvier 1999 n° 99-02E.

(98) BERTHIER N. Les techniques d'enquête Méthode et exercices corrigés. Armand Colin, Paris 1998.

(99) TERRAIL N, DEVELAY A, MAILLARD C. Amélioration de l'observance des traitements antirétroviraux : rôle du pharmacien. Hopipharm 1999, 47^{ème} congrès national des pharmaciens des hôpitaux ; mai 1999 ; Lille, poster 25.

ANNEXES

ANNEXE 1

Lettre de présentation du questionnaire au patient

Madame, Monsieur,

Depuis environ 4 ans, l'arrivée de nouveaux médicaments anti-VIH et les stratégies thérapeutiques qui en résultent (trithérapies...), ont fait naître de nouveaux espoirs face à l'infection par le VIH. Pourtant, nombreuses sont les personnes qui rencontrent des difficultés à s'adapter aux contraintes, aux exigences et aux effets indésirables liés à leur traitement.

Les objectifs de cette **enquête anonyme** sont :

- ☞ de mieux connaître la façon dont vous prenez vos médicaments anti-VIH,
- ☞ de recueillir des informations sur les difficultés que vous rencontrez dans la prise journalière de votre traitement,
- ☞ d'évaluer le retentissement de votre traitement sur votre vie quotidienne
- ☞ de confronter votre perception, avec celle des médecins prescripteurs

ceci, dans le souci de favoriser le partage d'expériences, de faciliter votre relation avec le traitement et d'élaborer des réponses face aux problèmes dégagés.

Par avance, nous vous remercions pour votre collaboration et pour le temps que vous passerez à remplir ce questionnaire.

PS : l'anonymat de ce questionnaire sera totalement respecté.

Vous pouvez retourner ce questionnaire par la poste grâce à l'enveloppe ci-jointe, ou encore, le déposer à la pharmacie de l'hôpital ou au secrétariat du CISIH.

ANNEXE 2
QUESTIONNAIRE PATIENT

--	--	--



◆ **QUEL EST VOTRE PROFIL ?**

- Homme - Femme

- Age :

- **Actuellement, vous vivez ?**

- Seul
- En couple
- Autre (famille, amis, foyer de logement...etc.)

- **Vos proches sont-ils informés de votre infection à VIH ?**

Oui Non

- **Actuellement, Avez-vous un emploi ?** Oui Non

Si vous travaillez, est-ce ? Un plein temps Un temps partiel

- **Du point de vue de vos ressources financières vous considérez que vous êtes ?**

- En difficulté financière
- En situation financière correcte

- **Depuis que vous êtes infecté par le VIH, avez-vous été confronté à ?**

- Un rejet professionnel
- Un rejet familial
- Un rejet affectif (par exemple de la part d'un partenaire)
- Aucun rejet

- **Dans votre maladie (infection VIH), vous sentez-vous :**

Seul Entouré

- **Avez-vous des proches décédés de l'infection à VIH ?**

Oui Non

- Avez-vous déjà souffert d'une (ou plusieurs) infection(s) survenue(s) suite à une diminution de vos défenses immunitaires liée à votre infection à VIH ?

Non

Oui , précisez quelles pathologies :

.....
.....

- Votre infection à VIH est actuellement ?

Asymptomatique (aucun signe de maladie)

Symptomatique modérée

Vous souffrez d'infections assez sévères liées à la baisse de vos défenses immunitaires

- Etes-vous actuellement ?

Amené à utiliser des drogues par voie intraveineuse (héroïne, cocaïne)

Patient en traitement de substitution (méthadone[®], subutex[®])

Aucun des 2 cas précédents

◆ QUEL EST VOTRE TRAITEMENT ?

- Depuis combien de temps prenez-vous un traitement anti-VIH ?

- Moins de 6 mois De 6 mois à 1 an plus d'un an
précisez :

- Où allez-vous chercher vos médicaments ?

- A la pharmacie de l'hôpital
 En pharmacie de ville
 A la fois en pharmacie de ville et à l'hôpital

Pouvez-vous expliquer les raisons de votre choix ?.....

.....
.....
.....
.....
.....

- Quel est ACTUELLEMENT VOTRE TRAITEMENT ANTI-VIH ?

citez les noms et les doses journalières des médicaments anti-VIH que vous prenez actuellement :

.....
.....
.....
.....
.....

- Combien de médicaments prenez-vous actuellement, (tous médicaments confondus) ?

(exemple : rétrovir[®], zérit[®], imodium[®], augmentin[®] → = 4 médicaments)

.....

- Combien de comprimés ou gélules (ou autres formes : sirop...) prenez-vous dans une journée (pour tous les médicaments pris en compte)

(exemple : rétrovir 2/jour, zérit 2/jour, imodium 1/jour, augmentin 3/jour → = 8 unités/jour)

.....

- Combien de fois par jour prenez-vous des médicaments ? (fréquence des prises)

- 2 fois/jour
- 3 fois/jour
- 4 fois/jour
- plus de 4 fois/jour , précisez :

- Avez-vous déjà dû changer de médicaments anti-VIH depuis le début de votre traitement ?

- Oui Non

• **Si oui**, précisez la ou les raisons :

- A cause des effets indésirables apparus (intolérance au traitement)
 - le traitement n'était pas suffisamment efficace
 - Autre raison :
-
-

• **Si oui**, combien de fois avez-vous changé de médicaments anti-VIH ?

.....

• **Si oui**, Parmi les médicaments anti-VIH de la liste ci-dessous, cochez ceux que vous avez pris antérieurement (avant votre traitement actuel) :

Rétrovir [®]	<input type="checkbox"/>	Videx [®]	<input type="checkbox"/>	Hivid [®]	<input type="checkbox"/>
Zérit [®]	<input type="checkbox"/>	Epivir [®]	<input type="checkbox"/>	Combivir [®]	<input type="checkbox"/>
Viramune [®]	<input type="checkbox"/>	Sustiva [®]	<input type="checkbox"/>	Rescriptor [®]	<input type="checkbox"/>
Ziagen [®]	<input type="checkbox"/>	Crixivan [®]	<input type="checkbox"/>	Invirase [®]	<input type="checkbox"/>
Norvir [®]	<input type="checkbox"/>	Viracept [®]	<input type="checkbox"/>	Agénérase [®]	<input type="checkbox"/>
Fortovase [®]	<input type="checkbox"/>	Hydréa [®]	<input type="checkbox"/>	Prévéon [®]	<input type="checkbox"/>

- Dans la liste des médicaments anti-VIH ci-dessous cochez celui ou ceux qui vous semblent entraîner le plus d'effets indésirables (parmi les médicaments de votre traitement actuel ou de vos précédents traitements)

Rétrovir [®]	<input type="checkbox"/>	Videx [®]	<input type="checkbox"/>	Hivid [®]	<input type="checkbox"/>
Zérit [®]	<input type="checkbox"/>	Epivir [®]	<input type="checkbox"/>	Combivir [®]	<input type="checkbox"/>
Viramune [®]	<input type="checkbox"/>	Sustiva [®]	<input type="checkbox"/>	Rescriptor [®]	<input type="checkbox"/>
Ziagen [®]	<input type="checkbox"/>	Crixivan [®]	<input type="checkbox"/>	Invirase [®]	<input type="checkbox"/>
Norvir [®]	<input type="checkbox"/>	Viracept [®]	<input type="checkbox"/>	Agénérase [®]	<input type="checkbox"/>
Fortovase [®]	<input type="checkbox"/>	Hydréa [®]	<input type="checkbox"/>	Prévéon [®]	<input type="checkbox"/>

- Lequel ou lesquels des médicaments anti-VIH ci-dessous vous semblent les plus difficiles à prendre ?

(parmi les médicaments de votre traitement actuel ou de vos précédents traitements)

Rétrovir [®] <input type="checkbox"/>	Videx [®] <input type="checkbox"/>	Hivid [®] <input type="checkbox"/>
Zérit [®] <input type="checkbox"/>	Epivir [®] <input type="checkbox"/>	Combivir [®] <input type="checkbox"/>
Viramune [®] <input type="checkbox"/>	Sustiva [®] <input type="checkbox"/>	Rescriptor [®] <input type="checkbox"/>
Ziagen [®] <input type="checkbox"/>	Crixivan [®] <input type="checkbox"/>	Invirase [®] <input type="checkbox"/>
Norvir [®] <input type="checkbox"/>	Viracept [®] <input type="checkbox"/>	Agénérase [®] <input type="checkbox"/>
Fortovase [®] <input type="checkbox"/>	Hydréa [®] <input type="checkbox"/>	Prévéon [®] <input type="checkbox"/>

**- Parmi les propositions suivantes concernant la prise de vos médicaments anti-VIH, mettre dans chaque case un chiffre de 1 à 3 selon le degré de difficulté : 1 = pas du tout difficile
2 = moyennement difficile
3 = très difficile**

- le nombre de comprimés, gélules.../jour
- le nombre de fois où vous prenez des comprimés... dans la journée
- les heures de prise
- le respect d'intervalles de temps réguliers entre les prises
- la saveur et/ou la taille de vos médicaments
- les effets secondaires provoqués (fatigue, nausées, douleurs...)
- les contraintes alimentaires (prises avec ou à distance des repas, boissons...)
- l'intégration du traitement dans la vie quotidienne (travail, domicile, vacances ...)
- la prise de vos médicaments exposé au regard des autres
- la prise de façon continue de votre traitement

- **Globalement sur votre état de santé, votre traitement vous apparaît :**

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> très bénéfique | <input type="checkbox"/> plutôt bénéfique |
| <input type="checkbox"/> pas vraiment bénéfique | <input type="checkbox"/> pas bénéfique du tout |

- **Depuis que vous êtes traité, votre moral s'est-il amélioré ?**

- | | |
|---|---------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Beaucoup | <input type="checkbox"/> Un peu |
| <input type="checkbox"/> Plutôt baisse du moral | <input type="checkbox"/> Non concerné |

- **Bénéficiez-vous d'un soutien dans votre entourage pour la prise de votre traitement ?**

- Oui Non

- **Actuellement, votre motivation pour poursuivre le traitement est :**

- | | |
|-------------------------------------|---------------------------------|
| <input type="checkbox"/> très bonne | <input type="checkbox"/> bonne |
| <input type="checkbox"/> moyenne | <input type="checkbox"/> faible |

- **Depuis le début de votre traitement anti-VIH, avez-vous ressenti un effet favorable sur ?**

- | | | |
|--|------------------------------|------------------------------|
| - votre vie affective | <input type="checkbox"/> oui | <input type="checkbox"/> non |
| - votre vie sociale et professionnelle | <input type="checkbox"/> oui | <input type="checkbox"/> non |
| - vos projets d'avenir | <input type="checkbox"/> oui | <input type="checkbox"/> non |

- Vous est-il arrivé d'interrompre votre traitement anti-VIH pendant plusieurs jours ? (arrêt de tous vos médicaments anti-VIH)

- Oui plusieurs fois
- Oui une seule fois
- Non jamais

• **si oui**, pendant combien de jours au maximum avez- vous interrompu votre traitement ?

- 1 journée
- entre 5 et 10 jours
- moins de 5 jours
- plus de 10 jours

• **si oui**, dans quelles circonstances (plusieurs réponses possibles):

- vacances
- week-ends
- en raison des effets secondaires
- Période d'angoisse, de déprime, de lassitude
- quand vous jugez le traitement inefficace
- autre, précisez :.....

• **si oui**, en avez-vous parlé : à votre médecin ? Oui Non
à votre pharmacien ? Oui Non

- Vous arrive-t-il de décaler l'horaire de certaines prises?

- jamais
- rarement
(environ 1 fois par semaine)
- Assez fréquemment
(plus d'1 fois par semaine)

• **si oui**, quel décalage maximum faites vous en général ?

- 1/2 heure
- 1 heure
- 1 heure 1/2
- 2 heures et plus

• **si oui**, dans quelle(s) circonstance(s) :

- simple oubli du moment de la prise
- par choix
- en raison de l'horaire des repas
- par impossibilité

• **pour vous, décaler un horaire de prise c'est :**

- Inquiétant
- Non inquiétant

- **Vous arrive-t-il d'oublier ou de "sauter" une ou plusieurs prises de vos médicaments anti-VIH ?**

- Jamais Oui Rarement
(au maximum 5 prises sautées
ou oubliées sur 1 mois) Oui Assez Souvent
(plus de 5 prises sautées
ou oubliées sur 1 mois)

• **si oui**, quelle(s) prise(s) sautez-vous ou oubliez-vous le plus souvent parmi les propositions ci-dessous ? (plusieurs réponses possibles)

- matin midi après midi soir coucher
 au travail le week-end en vacances
 les prises à distance des repas
 les prises pendant les repas
 quand je suis invité quand j'ai des invités
 lorsque vous ne pouvez pas vous isoler du regard des autres
 autre :

• **si oui**, cela concerne-t-il ?

- Un de vos médicaments en particulier, lequel :
 Tous vos médicaments indifféremment

- **pour vous, oublier ou sauter une prise c'est :**

- Inquiétant Non inquiétant

- **vous arrive-t-il de regrouper les horaires de prises de vos médicaments anti-VIH pour diminuer la fréquence journalière des prises ?** (*exemple : vous devez prendre normalement 1 comprimé de retrovir et 1 de zérit matin et soir et vous prenez en fait 2 comprimés de retrovir et 2 de zérit le matin uniquement*)

- Jamais Rarement
(maximum 1fois par semaine) Assez souvent
(plus d'1 fois par semaine)

- **De votre propre initiative, vous arrive-t-il ?**

- d'augmenter la dose d'un médicament anti-VIH
 de diminuer la dose d'un médicament anti-VIH
 de changer de médicament anti-VIH
 Aucune des 3 propositions précédentes

- la prise de vos médicaments vous oblige à ?

- vous lever tôt
- veiller tard
- vous réveiller pour prendre un traitement
- respecter des heures de jeûne parfois difficile
- refuser des activités (invitations, sorties le soir ...)
- autre :
-
-

- En général, sur un mois de traitement, vous prenez vos médicaments anti-VIH ?

- Tous les jours
- Vous ne les prenez pas environ 1 jour par mois
- Vous ne les prenez pas environ 2 jours par mois
- Vous ne les prenez pas en moyenne plus de 2 jours par mois

- Selon vous, respecter les prises à heures régulières et les contraintes de certains médicaments vis à vis des heures de repas c'est ?

- Fondamental pour que le traitement soit efficace
- Moyennement important
- Peu important pourvu que le nombre de comprimés prescrits soit pris dans la journée

- Respectez-vous toujours les consignes de la prise de vos médicaments vis à vis de la prise de nourriture et de boisson ?

- Oui malgré les contraintes
- Non, ce n'est pas toujours possible

- Vous arrive t-il d'oublier ou de ne pas pouvoir prendre votre traitement avec vous quand vous vous absentez de votre domicile ?

- Jamais
- Rarement
- Fréquemment

• **si oui**, pour quelle(s) raison(s) :

- Oubli
- Encombrement des boîtes de médicaments
- Vous ne savez pas dans quoi ranger vos comprimés
- Autre :
-

- Si vous devez prendre des médicaments anti-VIH à distance des repas (Videx, Crixivan, Sustiva), c'est pour vous :

- Non contraignant Moyennement contraignant Très contraignant

(si vous n'êtes pas concerné par ces médicaments, passez à la question suivante)

- Si vous devez prendre des médicaments anti-VIH au cours des repas (Viracept, Norvir, Invirase...), c'est pour vous :

- Non contraignant Moyennement contraignant Très contraignant

- Si vous prenez du crixivan, quel volume d'eau buvez-vous par jour ?

.....
La nécessité de boire de l'eau est selon vous ?

- Non contraignante Moyennement contraignante Très contraignante

(si vous n'êtes pas concerné par ce médicament, passez à la question suivante)

- Comment gérez-vous la prise de vos médicaments avec la prise d'alcool ?

- Vous ne prenez pas vos médicaments si vous avez l'intention de boire de l'alcool
 Vous prenez vos médicaments et buvez moins d'alcool
 Vous prenez vos médicaments et buvez comme d'habitude
 Vous n'avez jamais bu beaucoup d'alcool, la prise de vos médicaments n'a rien modifié

- Quel temps moyen vous a-t-il fallu pour connaître correctement votre traitement ?

- 1 mois 2 mois 3 mois plus de 3 mois

- Connaissez-vous les résultats de vos examens pour évaluer l'efficacité de votre traitement ? (taux de CD4+ ; charge virale)

- Oui régulièrement Oui parfois Non jamais

Comment avez-vous pris vos médicaments anti-VIH ces 2 derniers jours?

	Médicaments	Posologies	Horaires de prise
Hier

Avant-hier

- Avez-vous oublié ou sauté volontairement certaines prises ?

Oui Non

si oui, précisez lesquelles :

.....

- ces 2 derniers jours, quels sont les médicaments que vous avez pris avec de la nourriture (repas, goûter, collation, ...) ?
 pouvez-vous préciser les médicaments et le type d'alimentation ?

.....

◆ Quelques questions à propos des effets indésirables de vos médicaments

- Avez-vous présenté des effets indésirables suite à la prise de vos médicaments anti-VIH ?

Non

Oui

- Pour chacun des effets indésirables suivants, mentionnez si vous en souffrez : jamais, rarement, souvent

- fatigue physique jamais rarement souvent

- douleurs musculaires jamais rarement souvent

- maux de tête jamais rarement souvent

- paresthésies jamais rarement souvent
(fourmillement des bras ou des jambes)

- troubles digestifs jamais rarement souvent
(nausées, vomissements, ballonnements)

- diarrhées jamais rarement souvent

- douleurs articulaires jamais rarement souvent

- problèmes cutanés jamais rarement souvent
(dessèchement, éruptions, boutons ...)

- perte de l'appétit jamais rarement souvent

- prise de poids jamais rarement souvent

- lipodystrophies jamais rarement souvent
(gros ventre, joues creuses...)

- baisse de la libido jamais rarement souvent

- calculs rénaux jamais rarement souvent

- autres :

.....
.....

- Ces effets sont-ils en général ?

- Sévères, difficilement supportables Modérés et acceptables

commentaires éventuels :

.....

.....

- Aviez-vous été préalablement informé de ces effets indésirables par votre médecin et/ou votre pharmacien ?

- Oui Non Incomplètement

- La survenue de ces effets indésirables a-t-elle remis en question l'intérêt du traitement ?

- Oui totalement
(ces effets correspondent à un échec du traitement)
- Oui mais momentanément
- Non jamais

- Suite à ces effets indésirables, avez-vous interrompu de votre propre initiative la prise de certains médicaments ?

- Oui momentanément Non jamais

- Prenez-vous ou avez-vous pris des médicaments contre certains effets indésirables de votre traitement anti VIH ? (antidiarrhéiques: imodium[®] ...,antinauséoux: primpéran[®] ..., vitamines ...)

- Non
- Oui , précisez lesquels :
-
-

• Si oui, quand avez-vous pris ces médicaments ?

- En prévention avant l'apparition des effets ? Oui Non
- Une fois les effets ressentis ? Oui Non

- Avez-vous suite à l'apparition de certains effets indésirables modifié vos habitudes alimentaires (types d'aliments, régimes particuliers...)?

- Oui Non

◆ **Quelques questions, (les dernières !!!) concernant votre accès aux informations et votre "accompagnement" thérapeutique**

- Etes-vous correctement informé sur ?

- les éventuels effets indésirables de vos traitements anti-VIH Oui Non
- la manière de prendre vos traitements (horaires et fréquence des prises, contraintes alimentaires... etc.) Oui Non
- l'intérêt de respecter la régularité des prises Oui Non
- l'efficacité de votre traitement Oui Non
- le mode d'action et les caractéristiques principales de vos médicaments Oui Non
- les incompatibilités entre les médicaments anti-VIH et les autres médicaments Oui Non
- l'évolution des traitements anti-VIH (avancée de la recherche) Oui Non

- Globalement, sur toutes vos questions concernant votre pathologie et vos traitements, êtes-vous toujours satisfait des explications et informations données par :

- les médecins Oui Non
- les pharmaciens Oui Non

- Pour discuter de votre traitement et des difficultés rencontrées, vous vous sentez ?

- Bien entouré et soutenu
- Plutôt seul
- Vraiment seul

- A qui parlez-vous de vos éventuels problèmes pour prendre régulièrement et correctement vos médicaments ?(plusieurs réponses possibles)

- Vous n'en parlez pas
- A votre médecin de l'hôpital s'occupant de votre infection à VIH
- A votre médecin de ville (généraliste)
- Aux pharmaciens vous délivrant vos médicaments anti-VIH
- Autre(s) précisez :
-

- **Vous êtes-vous déjà entretenu avec un psychologue dans le cadre de votre infection à VIH ?**

Oui Non

- **A qui vous adressez-vous pour demander des informations, des conseils, de l'aide au sujet de votre infection à VIH et de la prise de votre traitement ?**

(plusieurs réponses possibles)

- Médecin hospitalier
- Médecin généraliste de ville
- Pharmacien
- Infirmière
- Diététicienne
- Associations (sida info service; Aides, Tempo,....etc.)
- Autre :
-
-

- **Votre relation avec votre médecin pour l'infection à VIH (communication, compréhension, confiance) est-elle ?**

- Très bonne Bonne
- Médiocre Mauvaise

- **Le choix de vos médicaments anti-VIH est-il selon vous ?**

- Uniquement le choix de votre médecin
- Un choix discuté entre vous et votre médecin en fonction de l'efficacité des médicaments et de votre mode de vie (contraintes personnelles, qualité de vie...)

Merci pour votre participation



ANNEXE 3
QUESTIONNAIRE MEDECIN

--	--	--

◆ depuis combien de temps le patient prend t-il un traitement anti-VIH ?

- moins de 6 mois de 6 mois à 1 an plus d'1 an, précisez :
.....

◆ Quel est actuellement son traitement anti-VIH ? (médicaments, posologies)

.....
.....
.....

◆ Combien prend t-il de médicaments au total ? (tous médicaments confondus)

.....

◆ Combien de comprimés, gélules...prend t-il dans une journée ?
(tous médicaments confondus)

.....

◆ Combien de fois par jour le patient prend t-il des médicament ?

- 2 fois/jour 3 fois/jour 4 fois/jour plus de 4 fois/jour
précisez :

◆ Le patient a t-il déjà souffert d'infections opportunistes ? Oui Non

◆ Quel est actuellement son état clinique ?

- Asymptomatique Symptômes modérés Symptômes sévères

◆ Son traitement anti-VIH a t-il déjà été modifié ? Oui Non

Si oui, pour quelle(s) raison(s) ?

- intolérance au traitement
 échec du traitement
 autre :
.....
.....

◆ Le patient est-il selon vous, bien aidé et entouré en ce qui concerne son infection et la prise de ses médicaments ?

- Oui Non

♦ **Le patient connaît-il les résultats de ses analyses biologiques : taux de CD4 et charge virale ?**

- Oui régulièrement Oui parfois Non

♦ **Quelle est selon vous, la motivation actuelle du patient pour poursuivre son traitement ?**

- Très bonne Bonne
 Moyenne Faible

♦ **Selon vous, qu'est ce qui est difficile dans la prise du traitement par ce patient ?
mettre dans chaque case un chiffre de 1 à 3 selon : 1 = pas du tout difficile**

2 = moyennement difficile

3 = très difficile

- le nombre de comprimés, gélules.../jour
- le nombre de fois où il prend des comprimés... dans la journée
- les heures de prise
- le respect d'intervalles de temps réguliers entre les prises
- la saveur et/ou la taille des médicaments
- les effets secondaires provoqués (fatigue, nausées, douleurs...)
- les contraintes alimentaires (prises avec ou à distance des repas, boissons...)
- l'intégration du traitement dans la vie quotidienne (travail, domicile, vacances ...)
- la prise des médicaments exposé au regard des autres
- le fait de devoir prendre le traitement de façon continue

♦ **Selon vous, le patient est-il conscient et soucieux des conséquences éventuelles d'une mauvaise observance du traitement ?**

- Oui Assez peu Non



Serment des Apothicaires

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



LEONARDO Sandrine

L'ADHESION AUX TRAITEMENTS ANTIRETROVIRAUX

UNE ENQUETE REALISEE AU CISIH DU CENTRE HOSPITALIER DE GRENOBLE

RESUME

Une observance quasi parfaite des traitements antirétroviraux (plus de 90 % des doses prises) apparaît au regard des travaux publiés, une des conditions essentielles de l'efficacité des thérapies actuelles. Face aux enjeux tant individuels que collectifs de l'observance des médicaments anti-VIH, il est indispensable d'évaluer chez les patients suivis, les défauts d'observance et les obstacles à l'adhésion et de tenter de les corriger. C'est dans cet objectif que notre enquête a été réalisée au CISIH du CHU de Grenoble. La méthode d'évaluation choisie est l'enquête par questionnaires anonymes auto-administrés destinés à la fois aux patients et aux médecins. Il s'agit d'une évaluation « qualitative » des comportements relatifs à l'observance des antirétroviraux. L'échantillon de l'étude est constitué de 50 patients et 8 médecins. Les résultats montrent la difficulté du médecin à estimer les défauts d'observance du patient ainsi qu'une proportion importante de patients déclarant des écarts de prise aux modalités de son schéma thérapeutique. L'enquête révèle le rôle insuffisant du pharmacien dans l'apport d'information et le dialogue avec les personnes. Différentes actions peuvent donc être envisagées pour développer l'écoute et l'éducation des patients en traitement dans le but de favoriser l'observance.

MOTS CLES

Observance – Adhésion – Antirétroviraux – Sida – Evaluation

JURY

Président : Monsieur le Professeur J. CALOP
Membres : Monsieur le Professeur F. LOCHER
Monsieur le Professeur G. FIGARI
Monsieur le Docteur G. GAVAZZI

DATE DE SOUTENANCE : 22 Septembre 2000

ADRESSE DE L'AUTEUR :

[Données à caractère personnel]