



La mesure objective

de l'observance devient une réalité, tant pour le chercheur clinicien que pour le médecin praticien

Bernard BOUSQUET, Philippe ABASTADO***

Que ce soit pour évaluer l'efficacité et la tolérance d'un médicament ou pour prendre des décisions rationnelles vis-à-vis de toute adaptation d'un traitement médicamenteux en cours, disposer d'informations fiables sur l'observance des patients est essentiel. Pourtant, comme le montrent la littérature médicale et la pratique de la médecine, rien ne semble plus difficile.

Force est de constater le peu de fiabilité des mesures souvent déclaratives et/ou subjectives de l'observance, utilisées classiquement en recherche clinique sur patients ambulatoire. De même, nul ne conteste la difficulté de tout médecin à identifier réellement ses patients non-observants, pourtant fort nombreux.

Il y a donc un immense besoin de méthodes et de moyens nouveaux tant pour mesurer de façon objective, neutre et sans biais l'observance que pour aider les médecins à l'améliorer et à assister les patients dans la prise adéquate de leurs médicaments.

Ces méthodes et moyens sont d'ores et déjà disponibles.

It is very important to have reliable data to evaluate effectiveness and safety for all oral drugs, and to be able to adjust a medical treatment with rationality.

However, it does not seem to be an easy thing to do, according to the medical literature today and the daily practice.

Everybody agrees that there is a lack of reliability of all the declarative, subjective and non-electronic compliance monitoring methods.

Nobody contests the fact that it is difficult, for all doctors, to identify non-observant patients. There is an enormous need for new innovative methods, to monitor objectively and without bias the compliance and to help the doctors to improve the adherence to their prescription.

The solutions to this problem are already here.

* Vice-président ABR Pharma www.abrpharma.com 15, rue de Turbigo 75002 Paris

** Cardiologue, clinique Saint Jean de Dieu, 75007 Paris



RECHERCHE CLINIQUE : MESURER ET GARANTIR L'OBSERVANCE

L'observance est l'un des paramètres les plus sensibles pour garantir à un traitement médicamenteux une efficacité et une tolérance optimales. D'ailleurs, dans les conditions expérimentales des études cliniques, tout est organisé pour assurer une bonne observance :

- Les plaquettes thermoformées protégeant comprimés ou gélules n'ont souvent rien à voir avec les blisters classiques. D'un format imposant, elles comportent de larges surfaces d'impression permettant d'indiquer au minimum des données aussi essentielles que le jour et l'heure de chaque prise. C'est tout le contraire pour les blisters peu informatifs des médicaments délivrés à l'officine. À l'exception de certaines classes de produits, comme les pilules par exemple, la face plane en aluminium comporte des informations imprimées réglementaires mais généralement peu lisibles pour le patient. La face, côté alvéolaire, est, quant à elle, généralement dépourvue de tout message ou information ;
- Dans un essai clinique, il y a obligation de veiller à ce que l'usage des produits testés et l'observance soient conformes au protocole. Les patients bénéficient donc systématiquement d'une attention et d'une incitation forte de la part des investigateurs à observer correctement les posologies requises et les horaires de prise. On ne peut pas nier que les investigateurs et les protocoles ont aussi tendance à écarter les patients a priori les moins observants.

Les essais cliniques nous apportent donc des résultats sur l'efficacité et la tolérance des médicaments correspondant à des conditions d'usage optimisées des médicaments. Les résultats de tout essai clinique sur un antihypertenseur ne montrent-ils pas des taux de succès thérapeutique supérieurs à 60 %. Ces mêmes taux sont largement inférieurs dans les études en vie réelle même quand on ne s'intéresse qu'aux patients considérés par leur médecin traitant comme bon observant.

En l'absence d'études ad hoc, on ne sait donc toujours pas, parmi les hypertendus traités non contrôlés, quels sont les taux respectifs d'hypertendus pharmacologi-

quement résistants, non-observants et mixtes !¹ Pourtant, ces trois catégories de patients conduisent à des attitudes thérapeutiques qui peuvent diverger.

Pour corser la difficulté, de très légères variations de l'observance des patients peuvent avoir un impact vraiment important sur le résultat thérapeutique. Ainsi, « chez le patient VIH, une hausse d'observance de 5 % peut entraîner jusqu'à 30 % de diminution des échecs virologiques^{2,3} ».

DES INDICATEURS D'OBSERVANCE DESTINÉS À IDENTIFIER LES MÉSUSAGES

Tant les investigateurs que les cliniciens ont besoin de méthodes fiables et précises pour mesurer l'observance mais aussi d'indicateurs de l'observance compris par tous. Il y a plusieurs façons d'exprimer un niveau d'observance. Les indices les plus fréquents sont en fait des scores de fidélité qu'il s'agisse du pourcentage de doses prises par rapport aux doses prescrites sur une période de temps ou du pourcentage de jours pendant lesquels toutes les doses prescrites ont été prises.

Fréquemment utilisé quand on évalue un traitement chronique, le pourcentage de patients ayant pris leur traitement au moins 6 jours par semaine est aussi un score de fidélité.

La grande hétérogénéité de ces scores de fidélité⁴ au traitement rend difficile les comparaisons des résultats entre plusieurs études.

Ces scores de fidélité à un produit concernent l'oubli de doses mais ne rendent aucunement compte d'un des principaux mésusages qui est la prise retardée, avancée ou encore doublée pour compenser une omission de dose. On doit donc introduire des notions certes plus complexes mais essentielles comme ne considérer que des prises effectuées dans un intervalle de temps quotidien précisé. On comprend que pour une pilule dont le délai d'oubli est de trois heures, disposer d'un score d'usage, décrivant la qualité de l'usage du médicament et tenant donc compte du délai entre deux prises quotidiennes soit important.

Même pour un antihypertenseur à une prise par jour dont on sait que la demi-vie couvre juste le nyctémère, personne ne contestera qu'il est essentiel d'entrer dans

(1) Wetzels G, Nelemans P, Schouten JS, Prins MH. Facts and fiction of poor compliance as a cause of inadequate blood pressure control: a systematic review. *Journal of Hypertension* 2004; 22:1849-1855

(2) Paterson DL, Swindells S, Mohr J et coll. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 2000; 133:21-30

(3) Aubin PH. La mesure de l'observance du traitement, la technologie au service du pharmacien et du patient *Pharmactuel* 2005; 38: 226-233

(4) Wetzels G, Nelemans P, Schouten JS, Prins MH. Facts and fiction of poor compliance as a cause of inadequate blood pressure control: a systematic review. *Journal of Hypertension* 2004; 22:1849-1855



La mesure objective de l'observance...

ce niveau de précision et détail. Pourtant, dans la pratique, cela n'est fait qu'exceptionnellement.

On le comprend aisément quand on étudie la façon dont les données d'observance sont collectées. La mesure de l'observance en recherche clinique sur le patient ambulatoire combine classiquement plusieurs méthodes parmi les méthodes déclaratives et/ou subjectives suivantes :

- le décompte des comprimés restant qui renseigne sur la quantité globale maximale de produit absorbé mais ne peut matériellement pas donner d'information sur les horaires et jours de prise ;
- l'évaluation de l'observance perçue par le médecin
- l'observance déclarée par le patient soit lors d'une consultation soit au travers d'un autoquestionnaire ou journal de bord rempli par le patient à son domicile
- les niveaux sériques de médicament.

Hormis le journal de bord, mais dont on sait qu'il est souvent rempli la veille des consultations de suivi, aucune de ces méthodes ne comporte d'enregistrement des données d'observance à la source, c'est-à-dire au moment de la prise du médicament.

PRATIQUE QUOTIDIENNE : MESURER L'OBSERVANCE POUR L'AMÉLIORER

En pratique clinique quotidienne, la mesure de l'observance est forcément moins encadrée. C'est la façon dont le patient répond à une ou deux questions sur son degré d'observance, l'intuition et le « flair » du médecin qui sont les méthodes classiques d'évaluation de l'observance. Bien des patients identifiés comme non-observants le sont à tort et inversement, bien des patients non-observants restent non identifiés. De manière générale, le médecin surestime l'observance de son patient⁵, qui ne veut pas le contrarier en l'informant de sa non-assuidité à prendre son traitement.

Est-ce à dire que les médecins ne savent pas identifier les patients non-observants ou bien y-a-t-il de multiples définitions non superposables des patients bon, mauvais ou non-observants : celles des essais cliniques et celles des médecins traitants ? En fait, on n'en sait pas grand-chose. Cela montre bien l'urgence à développer auprès du corps médical une culture de l'observance et du bon usage et l'intérêt qu'il y aurait à ce que les médecins

disposent de données fiables et d'abord faciles sur l'observance réelle de certains de leurs patients.

Trois études ont d'ailleurs montré que le seul fait de monitorer électroniquement l'observance permet à des cliniciens de contrôler un pourcentage étonnamment important de patients hypertendus résistants : 34, 57 et 86 %.^{6,7,8}

La mesure de l'observance avait été réalisée avec des bouteilles munis de bouchon enregistreur d'ouverture ce qui impose un surcroît de travail important pour le médecin mais montre que le seul fait qu'il dispose de données objectives de non-observance et de repérage du mésusage a, en soi, un effet thérapeutique très certainement en facilitant l'instauration d'une attention et d'un dialogue plus direct et ciblé sur l'usage du médicament. Ces résultats demandent bien sûr à être confirmés en l'absence de groupe témoin et les nombres de patients inclus restent faibles.

Notons également qu'un grand nombre d'outils électroniques est actuellement proposé exclusivement pour avertir les patients par des alarmes sonores ou lumineuses diverses du moment de la prise médicamenteuse. Ces outils sont souvent pris à tort comme des moyens de mesure de l'observance. Sans souci particulier d'exhaustivité, nous avons tout de même répertorié cinq montres ou pendentifs, deux avertisseurs de poche, une alarme vocale, deux logiciels, sept boîtiers et quatre piluliers électroniques. Bien que certains de ces systèmes soient largement distribués et existent depuis de nombreuses années, nous n'avons pas retrouvé d'études dans la littérature évaluant leur niveau d'efficacité.

LES MÉTHODES DE MESURE ÉLECTRONIQUE DE L'OBSERVANCE RELÈVENT BIEN DES DÉFIS

Le besoin de nouveaux moyens et méthodes de mesure objective de l'observance et de repérage du mésusage est donc immense, tant pour le chercheur clinicien que pour le médecin praticien.

Seule la mesure électronique par bouteille avec bouchon enregistreur d'ouverture permet d'enregistrer des données à la source mais se heurte à notre culture du médicament protégé dans l'alvéole d'un blister. C'est peut-être pourquoi cette méthode arrivée à maturité,

(5) Norell S. Accuracy of patient interviews and estimates by clinical staff determining medication compliance. *Soc Sci Med* 1981; 15:57-61

(6) Burnier M, Schneider MP, Chioloro A, Stubi CL, Brunner HR. Electronic compliance monitoring in resistant hypertension: the basis for rational therapeutic decisions. *J Hypertension* 2001; 19:335-341

(7) Waeber B, Vetter W, Darioli R, Keller U, Brunner HR. Improved blood pressure control by monitoring compliance with antihypertensive therapy. *Int J Clin Pract* 1999; 53:37-38

(8) Waeber B, Leonetti G, Kolloch R, McInnes GT. Compliance with aspirin or placebo in the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study. *J Hypertens* 1999; 17:1041-1045

dont on aurait pu penser qu'elle devienne une méthode de référence, n'a pas connu la diffusion escomptée lors de son lancement il y a plus de vingt-trois ans.

Si l'on met de côté cette technique, de nouveaux produits sont proposés. Le Med-eMonitor® d'Informedix® est un boîtier électronique, réservé à la recherche clinique, pourvu d'alarmes et associé à un large écran d'affichage permettant de monitorer l'observance. Il existe deux supports de plaquettes thermoformées : celui d'Ohm Electric Corp®, actuellement en développement au Japon et le IDAS II® de Bang & Olufsen Medicom®. Peu d'informations sont disponibles sur ces produits non encore commercialisés en France.

Conceptuellement très différent, le Blister Intelligent® commercialisé par ABR Pharma® associe une discrète puce RFID (Radio Frequency Identification) à tout blister qu'il s'agisse d'un médicament acheté à l'officine ou faisant partie d'un lot thérapeutique pour une étude clinique. La puce RFID enregistre le jour et l'heure exactes de chaque prise au moment où le patient prend son comprimé. Le Blister Intelligent® a été conçu pour être utilisé tant par le chercheur clinicien que par tout médecin traitant. Couplé à un lecteur RFID et son logiciel, ce système donne aux médecins la possibilité de visualiser, d'un seul coup d'œil et de façon intuitive, l'historique complet des prises thérapeutiques et, couplé au web, permet de monitorer toute étude clinique en temps réel avec des données captées « à la source ».

CONCLUSIONS

Étant donné l'importance majeure de l'observance du traitement, l'apport des nouveaux outils électroniques de mesure doit être pris en compte. Ceux-ci permettent aux chercheurs d'obtenir certes davantage de données mais aussi des données de meilleure qualité. L'expérience clinique accumulée depuis plus de vingt ans avec les bouteilles avec bouchons enregistreurs d'ouverture nous rassure sur l'applicabilité de ces technologies en recherche clinique.

Quant à la pratique quotidienne, ces outils donnent la possibilité à un médecin de visualiser, d'un seul coup d'œil et de façon intuitive, l'historique complet des prises thérapeutiques du traitement qu'il a prescrit à son patient. La meilleure information sur le comportement d'observance et de non-observance ne peut que rendre le dialogue médecin/patient plus direct et productif.

Sans surcharge de travail particulière pour les médecins, la diffusion des nouveaux outils de mesure électronique de l'observance devrait participer au développement d'une culture du bon usage, de l'adhésion à court et long terme au traitement.



BIBLIOGRAPHIE

- WETZELS G, NELEMANS P, SCHOUTEN JS, PRINS MH., *Facts and fiction of poor compliance as a cause of inadequate blood pressure control: a systematic review. Journal of Hypertension 2004; 22:1849-1855*
- PATERSON DL, SWINDELLS S, MOHR J *et coll. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. Ann Intern Med 2000; 133:21-30*
- AUBIN PH., *La mesure de l'observance du traitement, la technologie au service du pharmacien et du patient Pharmactuel 2005; 58: 226-233*
- WETZELS G, NELEMANS P, SCHOUTEN JS, PRINS MH., *Facts and fiction of poor compliance as a cause of inadequate blood pressure control: a systematic review. Journal of Hypertension 2004; 22:1849-1855*
- NORELL S., *Accuracy of patient interviews and estimates by clinical staff determining medication compliance. Soc Sci Med 1981; 15:57-61*
- BURNIER M, SCHNEIDER MP, CHIOLERO A, STUBI CL, BRUNNER HR., *Electronic compliance monitoring in resistant hypertension: the basis for rational therapeutic decisions. J Hypertension 2001; 19:335-341*
- WAEBER B, VETTER W, DARIOLI R, KELLER U, BRUNNER HR., *Improved blood pressure control by monitoring compliance with antihypertensive therapy. Int J Clin Pract 1999; 53:37-38*
- WAEBER B, LEONETTI G, KOLLOCH R, MCINNES GT., *Compliance with aspirin or placebo in the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study. J Hypertens 1999; 17:1041-1045*