

Stratégies pour éviter l'inertie et la non-observance dans les essais cliniques

B.J. JANDRAIN (1), Ph. ERNEST (2), R.P. RADERMECKER (3), A.J. SCHEEN (4)

RÉSUMÉ : Les essais contrôlés représentent la base de la médecine factuelle en ce qui concerne l'évaluation de l'efficacité et de la sécurité des médicaments. Diverses stratégies ont été mises au point, d'une part, pour vaincre l'inertie clinique de la part du médecin, d'autre part, pour combattre la non-observance thérapeutique de la part du patient, deux lacunes susceptibles d'entraver la mise en évidence des bénéfices apportés par le médicament étudié. L'inertie peut être contournée par la titration, qu'elle soit forcée ou optionnelle en fonction des objectifs thérapeutiques à atteindre, ou encore par le recours, si nécessaire, à des médicaments de secours. L'observance peut être contrôlée par la technique du «pill count». Le simple comptage des médicaments non pris permet d'exclure d'emblée les patients non observants dépistés durant la période d'enrôlement placebo précédant la randomisation ou de ne pas tenir compte de ces patients ultérieurement dans une analyse statistique limitée aux sujets ayant respecté le protocole (analyse dite «per protocol»). Le recours à l'automesure et l'implication du patient dans son traitement contribuent également à améliorer l'observance thérapeutique. Le clinicien de terrain peut s'inspirer de ces approches adoptées dans les essais cliniques et, le cas échéant, les appliquer dans sa pratique quotidienne.

MOTS-CLÉS : Essai clinique - Inertie clinique - Médecine factuelle - Observance thérapeutique - Titration

STRATEGIES AVOIDING INERTIA AND NON COMPLIANCE IN CLINICAL TRIALS

SUMMARY : Randomised controlled trials play a key role in evidence-based medicine as far as the assessment of both efficacy and safety of drugs is concerned. Various strategies are used to avoid physician's inertia and to combat patient's non compliance, two pitfalls that may hinder the demonstration of the therapeutic efficacy of the drug. Clinical inertia may be limited by titration, forced or optional, driven by therapeutic targets, or by the use, if necessary, of rescue medications. Compliance may be verified by «pill count». This simple technique allows to exclude non compliant patients when they are detected during the placebo run-in period before randomisation or not to take into account patients with poor compliance in the final evaluation by using a statistical analysis restricted to individuals who have strictly adhered to the study protocol ("per protocol analysis"). Self-monitoring and patient's empowerment in the treatment also contribute to improve drug compliance. Clinicians may take advantage of these approaches derived from clinical trials to improve their daily practice.

KEYWORDS : Clinical inertia - Clinical trial - Compliance - Evidence-based medicine - Titration

de sécurité), d'autre part en limitant au maximum l'influence néfaste d'un éventuel défaut d'observance dans la prise du médicament (3).

INTRODUCTION

Les essais cliniques contrôlés constituent le fondement de la médecine factuelle ou «Evidence-Based Medicine» (EBM) dans l'évaluation des médicaments (1). Ils permettent de mesurer l'efficacité thérapeutique d'un médicament par rapport soit à un placebo, soit à une molécule de référence (2), tout en vérifiant aussi la tolérance et la sécurité d'emploi. L'efficacité thérapeutique dépend de toute une série de facteurs, dont bien entendu l'activité intrinsèque de la molécule testée. Encore faut-il que celle-ci soit prise à une posologie adéquate et de façon régulière. Les modalités pratiques de réalisation des essais cliniques ont prévu des stratégies pour utiliser la molécule dans les meilleures conditions possibles, d'une part, en évitant toute inertie dommageable en termes d'efficacité (où, plus rarement,

EVITER L'INERTIE

Plusieurs stratégies sont proposées dans les essais cliniques pour éviter l'inertie clinique, bien connue en pratique médicale routinière (4, 5). Nous détaillerons, d'une part, la titration posologique permettant d'utiliser le médicament dans les meilleures conditions alliant efficacité et sécurité, d'autre part, le recours à des médicaments de secours («rescue medications») en cas de réponse insuffisante au traitement étudié.

TITRATION POSOLOGIQUE

De nombreux protocoles d'essais cliniques évaluent une posologie fixe du médicament. Très souvent, cependant, le protocole de l'essai prévoit une titration progressive à la phase initiale du traitement. Celle-ci peut se faire selon deux modalités : soit la titration forcée, soit la titration optionnelle (Fig. 1).

La *titration forcée* impose une augmentation de la posologie journalière, selon un schéma pré-établi, au cours des visites initiales du protocole d'étude jusqu'à une posologie dite de stabi-

(1) Consultant, Médecin investigateur principal, (2) Médecin investigateur, Unité de Pharmacologie clinique (ATC), CHU de Liège.

(3) Chef de Clinique, (4) Professeur ordinaire, Université de Liège, Chef de Service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Unité de Pharmacologie clinique, CHU de Liège.

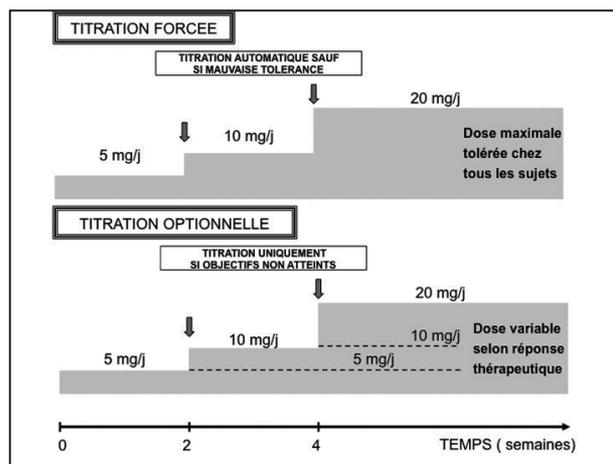


Figure 1. Illustration d'un protocole d'essai clinique recourant à une titration posologique forcée ou optionnelle.

lisation qui sera maintenue jusqu'à la fin de l'étude. Dans le cas particulier de la titration forcée, cette augmentation se fait de façon automatique, quelle que soit la réponse thérapeutique. Seule la survenue de manifestations indésirables dicte le renoncement à l'augmentation de la posologie et permet même la diminution éventuelle de la dose, avec le retour à un palier inférieur. Ce schéma de titration initiale vise essentiellement à garantir la sécurité du patient qui, de la sorte, ne sera pas exposé d'emblée à une posologie maximale du médicament testé, tout en obligeant l'investigateur à atteindre, dans toute la mesure du possible, la dose maximale envisagée.

La *titration optionnelle* propose une augmentation de la posologie journalière tant que l'objectif thérapeutique n'est pas atteint et ce, selon un algorithme décisionnel pré-établi liant la dose à la valeur du paramètre de mesure de l'efficacité thérapeutique. Ce schéma a le désavantage d'être plus compliqué, mais présente l'avantage de se rapprocher davantage de la situation clinique normalement vécue en pratique. En effet, si le médecin praticien ne pêche pas par inertie clinique (4, 5), dans les conditions de vie réelle, il est sensé ajuster la posologie en fonction de la réponse obtenue dans le but d'atteindre les objectifs thérapeutiques fixés, en se référant aux recommandations officielles et en adaptant éventuellement les objectifs en fonction des caractéristiques particulières du patient.

RECOURS À DES MÉDICAMENTS DE SECOURS

Pour éviter que le patient ne reste loin des objectifs thérapeutiques pendant une période trop prolongée, le protocole prévoit très souvent le recours à un médicament de secours si nécessaire. Cette stratégie est d'autant plus indispensable que l'étude comprend un bras placebo et que celui-ci est administré de façon relativement prolongée. Le comité d'éthique veille alors à ce que le patient ne soit pas pénalisé et qu'il

puisse bénéficier d'un traitement efficace dans le cas où la situation clinique viendrait à se dégrader de façon jugée inacceptable. Généralement, le choix du médicament de secours est imposé de façon à garantir une certaine homogénéité de la prise en charge et à faciliter l'analyse statistique et l'interprétation clinique des résultats. Le médicament de secours peut être pris à la demande en cas de symptômes (antalgiques, par exemple) et, dans ce cas, la comptabilisation du nombre de fois où le patient est obligé de recourir à la prise du médicament de secours peut servir d'étalon de mesure de l'efficacité (ou plutôt du manque d'efficacité) de la thérapeutique de base. Dans d'autres cas, le médicament de secours sera pris de façon continue, en ajout au traitement de base, à partir du moment où le patient n'atteint pas un critère d'évaluation biologique (par exemple, glycémie à jeun ou HbA_{1c} chez le patient diabétique, cholestérol en prévention cardio-vasculaire, ...) ou un paramètre clinique (niveau de pression artérielle, par exemple).

EVITER LA NON-OBSERVANCE

Il est indispensable de limiter au maximum le phénomène de non-observance lors de la réalisation d'un essai clinique, au vu des effets néfastes que le manque d'observance («non compliance») peut avoir dans la pratique médicale (6, 7). En effet, tout défaut de prise médicamenteuse diminue l'impact thérapeutique escompté. Il n'est, dès lors, pas étonnant que les firmes pharmaceutiques aient mis au point des stratégies pour éviter, tant que faire se peut, cette problématique (Tableau I).

Dans les essais cliniques, l'adhésion au traitement est généralement vérifiée par la technique dite du «pill count» (8, 9). Elle consiste à compter la différence entre le nombre de médicaments que le patient devait prendre durant une période prédéterminée (par exemple, 28 comprimés si la posologie est de 1 comprimé par jour pendant 4 semaines) et le nombre de médicaments réellement pris par le patient. Pour ce faire, on

TABLEAU I. PRINCIPAUX MOYENS UTILISÉS DANS LES ESSAIS CLINIQUES POUR VÉRIFIER OU AUGMENTER L'OBSERVANCE THÉRAPEUTIQUE DU PATIENT.

Vérification des prises

- Comptage des médicaments (« pill count »)
- Pilulier électronique avec horodateur

Dosages biologiques (monitoring thérapeutique)

- Dosage du médicament dans le sang (ou les urines)
- Mesure d'un effet biologique propre au médicament

Responsabilisation du patient

- Automesure d'un paramètre critique
- Tenue régulière d'un journalier

demande au patient de rapporter les boîtes entamées et on compte le nombre de comprimés restants. Dans certains cas, on peut faire appel à des technologies sophistiquées, comme des piluliers avec horodateur, en particulier si l'horaire (ou la régularité) des prises du médicament est crucial (8, 9). Dans les essais de phase 1 ou de phase 2 de courte durée, l'administration du médicament peut aussi être effectuée sous le contrôle visuel d'un membre du personnel de l'étude de façon à garantir une prise parfaite de l'agent pharmacologique testé.

Parfois, mais plus rarement, l'adhésion au traitement peut être également vérifiée par ce qu'il convenu d'appeler un «monitoring thérapeutique». Il s'agit de doser la molécule dans le sang (ou dans l'urine) pour vérifier que les taux qui devraient être atteints en cas de prise régulière du médicament se trouvent bien dans l'intervalle des concentrations attendues. Dans certains cas, ce n'est pas le médicament lui-même (ou son métabolite) qui sera mesuré, mais plutôt un paramètre biologique directement influencé par ce médicament (dans ce cas l'absence de l'effet escompté sera considéré comme suspect).

EXCLUSION A PRIORI DES PATIENTS NON OBSERVANTS LORS DU RECRUTEMENT

Le «pill count» peut déjà être réalisé durant la période dite de «run-in», c'est-à-dire la période entre la visite de «screening» et la visite de «randomisation». Durant cette période, le recours au placebo sert à réaliser un «lavage» des traitements antérieurs si le patient enrôlé était déjà traité par d'autres médicaments pour la pathologie considérée. Mais le placebo peut aussi servir à vérifier d'emblée la bonne observance du traitement. Il suffit alors de compter le nombre de comprimés placebo pris par rapport au nombre qui devait être pris durant la période de run-in considérée selon le protocole. Si le pourcentage est inférieur à 80 %, le patient est catégorisé comme non observant et est exclu de l'essai avant la randomisation. Il s'agit donc d'un moyen simple pour ne pas inclure dans les essais cliniques des patients non parfaitement adhérents aux mesures thérapeutiques prescrites. Cette sélection rigoureuse constitue une raison, parmi d'autres, pour laquelle les patients inclus dans les essais cliniques ne sont pas nécessairement représentatifs des patients tout venant chez lesquels il est bien connu que l'observance thérapeutique est loin d'être parfaite (5).

EXCLUSION A POSTERIORI DES PATIENTS NON OBSERVANTS LORS DE L'ANALYSE

Après la randomisation, le «pill count» est réalisé à chaque visite et le patient encouragé par le médecin investigateur et par l'infirmière d'étude («study nurse») à adhérer au maximum au traitement proposé. Au besoin, des rappels téléphoniques peuvent même être organisés. En cas de mauvaise observance, le patient ne peut plus être exclu de l'essai sinon on s'expose à des biais en perdant les bénéfiques de la randomisation initiale. En effet, on risquerait d'exclure de l'analyse des patients qui prennent imparfaitement le médicament prescrit pour des raisons directement liées au traitement lui-même, que ce soit un problème d'efficacité ou un problème de tolérance.

Un moyen de tenir compte du paramètre de l'observance après la visite de randomisation peut être trouvé dans l'analyse statistique des résultats (10). L'analyse la plus communément recommandée actuellement est l'analyse dite en intention de traiter (ITT pour «Intent-To-Treat»). Dans cette approche, les sujets sont analysés dans le bras de traitement où ils ont été randomisés, du moment qu'ils aient pris une seule dose du médicament et ce, quelle que soit l'observance thérapeutique ultérieure. Il s'agit là d'une approche très conservatrice, qui pénalise plutôt le médicament testé puisque le patient est analysé dans le groupe actif («verum»), même si le médicament n'a pas été pris correctement. Une approche alternative est de recourir à une analyse dite «per protocol», dans laquelle on ne tient compte que des patients qui ont respecté, dans toute la mesure du possible (et selon des critères qui doivent avoir été établis *a priori*), le protocole de l'étude, en ce compris la bonne observance dans la prise des médicaments prescrits. Ici aussi, on peut, par exemple, décider *a priori* de ne prendre en compte dans l'analyse finale que les patients qui ont un «pill count» démontrant une observance d'au moins 80 % vis-à-vis du schéma posologique proposé. Il convient cependant de ne pas abuser de cette approche, par exemple en s'en servant pour tenter de démontrer une efficacité alors que l'analyse en ITT, celle qui est actuellement la plus plébiscitée, est négative (10).

RESPONSABILISER LE PATIENT VIS-À-VIS DE SON TRAITEMENT

Le patient participant aux essais cliniques ne représente pas nécessairement le patient tout-venant. En effet, les sujets sont sélectionnés selon des critères d'inclusion/exclusion bien

définis. De plus, ils font preuve souvent d'une motivation particulière vis-à-vis de l'essai thérapeutique. Lorsque cela est possible, le protocole prévoit de responsabiliser les patients encore davantage. Cela peut être le cas en leur demandant de réaliser des automesures, de la glycémie, de la pression artérielle ou encore du débit expiratoire de pointe dans les domaines du diabète, de l'hypertension ou de l'asthme, par exemple. Par ailleurs, il leur est parfois demandé de tenir un journalier dans lequel ils doivent noter les événements particuliers dont, bien entendu, les éventuelles manifestations indésirables. Cette responsabilisation supplémentaire du patient inclus dans un essai clinique contribue certainement à améliorer l'observance thérapeutique (11). Cette approche mériterait sans doute d'être appliquée plus régulièrement en pratique clinique, comme démontré par exemple dans deux travaux récents concernant des patients asthmatiques (12) ou diabétiques (13).

CONCLUSION

Les conditions de réalisation d'un essai clinique sont, dans la plupart des cas, sensiblement différentes de celles rencontrées dans la pratique quotidienne (dite «real live»). En particulier, des stratégies minutieuses sont mises en place pour éviter l'inertie clinique, d'une part, et limiter le défaut d'observance thérapeutique, d'autre part. Comme les résultats de ces essais cliniques conditionnent souvent l'autorisation de mise sur le marché et le remboursement du médicament, il est important que, par la suite, celui-ci soit utilisé dans des conditions aussi proches que possible de celles qui avaient permis de démontrer son efficacité et sa tolérance/sécurité dans les essais cliniques. Il est donc conseillé que le clinicien de terrain s'inspire des méthodes utilisées par les investigateurs cliniciens pour éviter l'inertie clinique et la non-observance thérapeutique, s'il veut que son patient bénéficie au maximum du traitement prescrit, avec le même rapport bénéfices/risques que celui validé dans les essais cliniques.

BIBLIOGRAPHIE

- Scheen AJ.— Evidence-based medicine. Apport des essais cliniques contrôlés. *Rev Med Liège*, 2000, **55**, 216-219.
- Scheen AJ.— La mesure de l'efficacité thérapeutique, étape essentielle dans la médecine factuelle. *Rev Med Liège*, 2000, **55**, 206-210.
- Bouvenot G, Vray M.— Essais cliniques : théorie, pratique et critique. Flammarion Médecine-Sciences, Paris, 2006, 4^{ème} édition, 462 pages.
- Philips LS, Branch WT, Cook CB, et al.— Clinical inertia. *Ann Intern Med*, 2001, **135**, 825-834.
- Scheen AJ, — Inertie dans la pratique médicale: causes conséquences, solutions. *Rev Med Liège*, 2010, **65**, 232-238.
- Osterberg L, Blaschke T.— Adherence to medication. *N Engl J Med*, 2005, **353**, 487-497.
- Scheen AJ, Giet D, — Non-observance thérapeutique: causes, conséquences, solutions. *Rev Med Liège*, 2010, **65**, 239-245.
- Lee JK, Grace KA, Foster TG, et al.— How should we measure medication adherence in clinical trials and practice ? *Ther Clin Risk Manag*, 2007, **3**, 685-690.
- Farmer KC.— Methods for measuring and monitoring medication regimen adherence in clinical trials and clinical practice. *Clin Ther*, 1999, **21**, 1074-1090.
- Pocock SJ, Abdalla M.— The hope and the hazards of using compliance data in randomized controlled trials. *Stat Med*, 1998, **17**, 303-317.
- Haynes RB, Ackloo E, Sahota N, et al.— Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008, **2**, CD000011.
- Janson SL, McGrath KW, Covington JK, et al.— Individualized asthma self-management improves medication adherence and markers of asthma control. *J Allergy Clin Immunol*, 2009, **123**, 840-846.
- Williams GC, Patrick H, Niemic CP, et al.— Reducing the health risks of diabetes: how self-determination theory may help improve medication adherence and quality of life. *Diabetes Educ*, 2009, **35**, 484-492.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr A.J. Scheen, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.