

Observance du traitement antirétroviral chez des femmes enceintes atteintes du VIH avant et après un conseil pharmaceutique

Pierre-Hugues Aubin, Karine Cloutier, Françoise Dubé, Ema Ferreira, Jean-François Bussièrès, Denis Lebel, Anick Bérard

Résumé

Objectif : Décrire et évaluer l'impact d'une intervention pharmaceutique sur l'observance thérapeutique de femmes enceintes atteintes du virus d'immunodéficience humaine sous traitement antirétroviral.

Méthodologie : Étude pilote portant sur des femmes enceintes atteintes du virus d'immunodéficience humaine, suivies à la clinique externe du Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine de novembre 2004 à mai 2005. Lors du suivi mensuel, deux interventions du pharmacien avaient été planifiées, à deux mois d'intervalle. L'observance a été mesurée à l'aide de trois outils : un questionnaire, le décompte des comprimés et l'historique des renouvellements.

Résultats : Le taux moyen de patientes observantes est passé de 75 % (n = 8) à 63 % (n = 8) selon le questionnaire, il est passé de 85 % (n = 16 flacons de médicaments) à 97 % (n = 13 flacons de médicaments) selon le décompte des comprimés, alors qu'il est demeuré inchangé avec l'historique des renouvellements. Le taux d'observance est passé de 69 % à 100 % selon le décompte des comprimés et de 72 % (n = 18) à 83 % (n = 18) pour l'historique des renouvellements.

Conclusion : Cette étude pilote illustre une intervention pharmaceutique et l'utilisation de trois outils de mesure de l'observance chez des femmes enceintes atteintes du virus d'immunodéficience humaine.

Mots clés : antirétroviraux, virus d'immunodéficience humaine, syndrome d'immunodéficience acquise, grossesse, observance

Introduction

En 2003, on estimait à 40 millions le nombre de personnes dans le monde ayant le virus d'immunodéficience humaine (VIH) ou le syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA), dont environ 37 millions d'adultes et 2,5 millions d'enfants¹. Les femmes représentent environ la moitié de ces cas¹. Cette proportion est inquiétante, puisque la majeure partie des infections au VIH chez les enfants est acquise en période périnatale². Au Canada, on estimait que 7 700 femmes vivaient avec le VIH à la fin de 2002³. Selon les données de surveillance de 2005, les femmes représentent environ le quart des tests positifs déclarés pour le VIH⁴. Toutefois, en 2005, les femmes

comptaient pour 35 % des résultats positifs dans le groupe d'âge de 15 à 29 ans, alors qu'elles représentaient 14 % de ce groupe entre 1985 et 1995⁴.

Depuis la parution du protocole ACTG-076, en 1994, dans une étude clé démontrant l'efficacité de la zidovudine dans la diminution de la transmission du VIH de la mère à l'enfant, de nombreux développements ont influencé le traitement des femmes enceintes atteintes du VIH^{2,5,6}. À ce jour, une combinaison antirétrovirale de trois agents est considérée comme le traitement standard durant la grossesse². En l'absence de traitement antirétroviral, le taux global de transmission est d'environ 25 % au Canada et chute à moins de 2 % avec la thérapie². L'observance chez la femme enceinte atteinte de VIH est un facteur clé du succès pour prévenir la transmission verticale. Plusieurs études ont démontré que l'observance est inversement proportionnelle à la charge virale plasmatique et que l'observance peut mener à une augmentation importante de celle-ci⁷. Chez la femme enceinte, la charge virale est le paramètre principal qui détermine le

*Pierre-Hugues Aubin**, B. Pharm., M.Sc., est pharmacien remplaçant et pratique en milieu communautaire

*Karine Cloutier**, B. Pharm., M.Sc., est étudiante au Pharm D. à l'Université de la Colombie-Britannique à Vancouver

*Françoise Dubé**, B. Pharm., M.Sc., est pharmacienne au Centre hospitalier Pierre-Le-Gardeur

Ema Ferreira, B. Pharm., M.Sc., Pharm.D., est pharmacienne au Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine et professeur agrégé de clinique à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal et Chaire médicament, grossesse et allaitement Famille Louis-Boivin.

Jean-François Bussièrès, B.Pharm., M.Sc., M.B.A., est chef du Département de pharmacie au Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine et professeur agrégé de clinique à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal

Denis Lebel, B. Pharm., M.Sc., est pharmacien au Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine

Anick Bérard, Ph.D. est professeur adjoint à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal et chercheur au Centre de recherche CHU Sainte-Justine et Chaire médicament, grossesse et allaitement

* au moment de l'étude, P.H. Aubin, K. Cloutier et F. Dubé étaient étudiants à la maîtrise en pratique pharmaceutique au CHU Sainte-Justine.

mode d'accouchement. En présence d'une charge virale élevée, l'obstétricien-gynécologue doit préférer la césarienne, ce qui entraîne davantage de risques de complications et des coûts plus élevés pour le système de santé comparativement à un accouchement vaginal effectué lorsque la charge virale est indétectable (<50 copies/mL)². Plusieurs professionnels de la santé, particulièrement le pharmacien, peuvent agir à différents niveaux auprès des patientes atteintes de VIH afin de promouvoir leur adhésion au traitement antirétroviral. Haynes et coll. ont publié en 2005 une mise à jour d'une revue systématique de type Cochrane des interventions susceptibles d'améliorer l'observance thérapeutique⁸. De façon générale, on note qu'il est difficile d'avoir un impact durable sur l'observance thérapeutique des patients atteints de maladies chroniques. Dans la documentation, on recense quelques études qui évaluent l'impact de différentes interventions du pharmacien sur l'observance des patients sous traitement antirétroviral⁹⁻¹². D'autres études ont évalué l'observance du traitement par les femmes enceintes atteintes du VIH, sans une intervention spécifique du pharmacien¹³⁻¹⁶. Compte tenu de l'importance de la pharmacothérapie pour les patientes enceintes porteuses du VIH, de la complexité des soins et des difficultés inhérentes au suivi de cette clientèle, nous avons élaboré une étude pilote afin d'évaluer l'impact d'une intervention pharmaceutique sur l'observance thérapeutique de femmes enceintes atteintes de VIH.

Méthodologie

Il s'agit d'une étude pilote de type observationnel « pré-post » sans groupe témoin, dont l'objectif principal consiste à décrire et à évaluer l'impact d'une intervention pharmaceutique sur l'observance thérapeutique de femmes enceintes atteintes du VIH sous traitement antirétroviral. Le Comité d'éthique de la recherche du Centre hospitalier Sainte-Justine a approuvé le protocole d'étude en octobre 2004.

La population à l'étude est constituée de femmes enceintes atteintes du VIH, âgées de 18 ans et plus, suivies à la clinique externe du Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine de novembre 2004 à mai 2005. Les patientes devaient prendre au moins un agent antirétroviral et connaître leur diagnostic de VIH ainsi que leur état de grossesse depuis au moins deux mois avant leur participation à l'étude. Les patientes enceintes de plus de 32 semaines, d'âge gestationnel ou incapables de prendre en charge leur médication, étaient exclues de l'étude ainsi que celles qui participaient à un autre projet de recherche ou qui ne parlaient ni le français ni l'anglais.

Les patientes étaient identifiées la veille d'une visite de suivi à la clinique externe à partir d'une liste des visites élaborée par l'infirmière de la clinique. Le lendemain, l'un des pharmaciens rencontrait chaque patiente afin de lui présenter l'étude et d'obtenir un consentement écrit.

Dans le cadre d'un suivi mensuel de ces patientes par l'équipe traitante de la clinique externe, deux interventions du pharmacien étaient planifiées, à environ deux

mois d'intervalle. Lors de la première rencontre, le pharmacien vérifiait les connaissances que la patiente avait du mécanisme d'action des antirétroviraux, de l'importance de l'observance pour la suppression de la charge virale et de la transmission verticale ainsi que sa compréhension des diverses posologies. Il tentait de détecter la présence de barrières à la prise des médicaments, puis il identifiait des solutions pour remédier aux diverses réticences de la future mère. Ensuite, il évaluait la présence d'effets secondaires des divers médicaments et conseillait au besoin la patiente sur la gestion de ceux-ci. Les interventions et les conseils des pharmaciens étaient standardisés à l'aide d'une procédure écrite. De plus, dans le cadre de cette première rencontre, le pharmacien procédait à la collecte de données démographiques et médicales, en collaboration avec la patiente, à partir de deux questionnaires. Le premier questionnaire a été traduit et adapté de l'outil « *Simplified Medication Adherence Questionnaire* » (SMAQ)¹⁷. Le questionnaire SMAQ, basé sur les travaux de Morisky¹⁷, a été développé et validé à l'intention d'une population VIH positive et il a été adapté à cette étude, après l'obtention de l'autorisation de l'auteur. La sixième question du SMAQ a été modifiée par les investigateurs afin d'évaluer l'observance durant les deux derniers mois plutôt que celle durant les trois derniers mois. Aux fins de cette étude, un pharmacien de l'équipe de recherche, dont le français est la langue maternelle, a traduit le questionnaire de l'anglais en français. Une contre-traduction a par la suite été effectuée par une personne dont la langue maternelle est l'anglais, afin de confirmer la qualité de traduction. Par contre, aucune validation de la traduction finale n'a été effectuée.

Ce questionnaire a permis d'obtenir une mesure dichotomique de l'observance à l'aide de l'ensemble des réponses aux questions ; ainsi, si le score égale 0, la patiente est considérée comme non observante et si le score égale 1, elle est considérée comme observante. Le second questionnaire a été développé par les investigateurs pour évaluer l'impact de la grossesse sur l'observance, l'attitude de la patiente envers l'utilisation et l'efficacité du traitement, les barrières qui freinent l'observance et les effets secondaires du traitement. Ce questionnaire visait à évaluer les facteurs pouvant influencer l'observance des patientes. Il a fait l'objet d'un pré-test.

De plus, à partir de chaque flacon de médicaments (antirétroviraux) fourni par la pharmacie communautaire et en possession de la patiente, le pharmacien procédait à un décompte des comprimés en tenant compte de la date de service de chaque médicament, de la quantité prescrite et servie et de la posologie en vigueur. Une patiente était observante à 100 % pour un médicament donné si le décompte des comprimés de ce médicament correspondait à 100 % des doses à prendre selon la date de service du dernier renouvellement. Le ratio d'observance a été calculé de la manière suivante : le nombre de comprimés prescrits pour une période donnée moins le nombre de comprimés restants pour une période donnée, le résultat divisé par le nombre de comprimés prescrits pour la

même période. Dans le cas où la patiente n'avait pas les flacons en sa possession, le pharmacien procédait le plus tôt possible à une relance téléphonique afin de confirmer le décompte de chaque médicament. Enfin, après avoir identifié la pharmacie communautaire de la patiente, le pharmacien procédait à une recension de l'historique des renouvellements des antirétroviraux des deux (2) derniers mois afin de faire le profil complet de l'observance. Une patiente était observante à 100 % selon la date de service des médicaments des deux (2) ou trois (3) derniers renouvellements. Le ratio d'observance était calculé de la manière suivante : le nombre de jours entre deux renouvellements prescrits divisé par le nombre de jours effectifs entre les renouvellements.

Dans le cadre de la deuxième rencontre, le pharmacien procédait à une revue de l'information transmise précédemment, à l'administration de la plupart des questions des deux (2) questionnaires et à la reprise des deux autres mesures d'observance (c'est-à-dire le décompte de comprimés, l'historique des renouvellements).

Afin d'explorer les déterminants épidémiologiques et cliniques de l'observance pour les périodes pré et post rencontre avec le pharmacien, nous avons calculé la proportion de patientes observantes à plus de 90 % selon le décompte des comprimés et l'historique des renouvellements¹⁸.

Bien qu'une analyse statistique ait été planifiée, seule une analyse descriptive des résultats a été effectuée à l'aide des données sociodémographiques et médicales accessibles grâce au questionnaire élaboré par les investigateurs, et cela, compte tenu de la taille de l'échantillon. L'observance, exprimée de façon catégorisée (valeur seuil

de 90 %), a ainsi pu être associée à divers facteurs à l'aide des tests statistiques du chi carré (SPSS 11,0, Chicago, Illinois). La taille d'échantillon requise, afin de démontrer une différence significative de 5 % pré et post intervention, avec un écart type de 12,5 %, un $\alpha = 0,05$ et un $\beta = 0,8$, était de 52 patientes.

Résultats

Au cours de la période de recrutement s'échelonnant de novembre 2004 à mai 2005, 35 patientes au total se sont présentées à la clinique externe. Des 16 patientes qui remplissaient les critères d'inclusion, huit (8) ont participé à l'étude. Les raisons pour lesquelles les autres candidates n'ont pas participé à l'étude étaient : refus (n = 2), omission d'apporter les médicaments à la clinique externe (n = 2), absentéisme (n = 2), fausse couche (n = 1) et arrêt de la pharmacothérapie (n = 1).

Le tableau I présente le profil des données socio-démographiques des huit patientes retenues. On observe une grande fluctuation en ce qui concerne les variables colligées. Toutefois, les patientes ont toutes un revenu annuel faible, une combinaison d'au moins trois agents anti-rétroviraux et un diagnostic de VIH relativement récent (c'est-à-dire de moins de cinq (5) ans pour sept (7) des huit (8) patientes).

En ce qui concerne l'observance thérapeutique mesurée à la première (pré) et à la seconde rencontre (post) avec le pharmacien, on note les résultats suivants : le taux moyen de patientes observantes est passé de 75 % (n = 8) à 63 % (n = 8) selon le questionnaire SMAQ. Selon le décompte de comprimés, il est passé de 85 % (n = 16) à 97 % (n = 13) alors qu'il est demeuré quasi inchangé dans le cas de l'his-

Tableau I : Données démographiques, socio-économiques et médicales des patientes à l'étude

Numéro de la patiente	1	2	3	4	5	6	7	8
Âge (années)	28	28	26	25	42	32	38	23
Origine ethnique	Afrique	Afrique	Amérique du sud	Amérique du Nord	Afrique	Afrique	Afrique	Amérique du Nord
Occupation	Étudiante	A domicile	A domicile	A domicile	Travail	A domicile	Étudiante	A domicile
Niveau de scolarité	Université	Collégial	Primaire	Primaire	Université	Primaire	Collégial	Primaire
Revenu annuel (\$ canadien)	Ne veut pas répondre	< 10000	10000 - 29000	< 10000	10000 - 29000	10000 - 29000	<10 000	< 10000
Nombre d'enfants	1	1	1	0	1	1	1	0
Support social	Couple	Fille	Couple	Couple	Couple	Couple	Seule	Couple
Date du diagnostic de l'infection au VIH	2003	2000	2005	2004	2000	2002	2003	1997
Âge gestationnel aux rencontres 1 et 2 (semaines)	22 30	20 28	27 35	31 38	22 30	25 34	18 26	27 34
Régime antirétroviral	Combivir ^{MD} Viracept ^{MD}	Combivir ^{MD} Viramune ^{MD}	Combivir ^{MD} Viracept ^{MD}	Combivir ^{MD} Viracept ^{MD}	Ziagen ^{MD} Viread ^{MD}	Zerit ^{MD} 3TC ^{MD}	Combivir ^{MD} Viracept ^{MD}	Combivir ^{MD} Viracept ^{MD}

Combivir^{MD} = zidovudine-lamivudine

Viracept^{MD} = nelfinavir

Viramune^{MD} = névirapine

Viread^{MD} = ténofovir

Ziagen^{MD} = abacavir

3TC^{MD} = lamivudine

torique des renouvellements (c'est-à-dire, de 94 % (n = 18) à 95 % (n = 18). En utilisant la valeur de catégorisation de l'observance de 90 % ou plus pour les décomptes des comprimés et les historiques des renouvellements, nous avons observé que le pourcentage de patientes observantes était passé de 69 % (n = 16) à 100 % (n = 13) selon le décompte des comprimés et de 72 % (n = 18) à 83 % (n = 18) pour l'historique des renouvellements.

Le tableau II présente la charge virale, le taux de CD4, l'observance selon le SMAQ, le type d'accouchement et la présence de séropositivité chez l'enfant après l'accouchement. On note que quatre patientes ont eu un accouchement par voie vaginale, deux par césarienne non élective et deux par césarienne élective. Les césariennes électives ont été pratiquées chez les deux patientes dont la charge virale dépassait 1000 copies/ml. Des deux patientes qui avaient une charge virale de plus de 1000 copies/ml, une était observante et l'autre non. Aucun des enfants des huit patientes ayant accouché n'a été infecté par le virus.

Le tableau III illustre la proportion d'observance à plus de 90 % selon trois outils de mesures pour les périodes pré et post intervention combinées en fonction des déterminants épidémiologiques et cliniques. Les données sont combinées pour les deux périodes, compte tenu du nombre limité de patientes recrutées. Nos résultats ne nous permettent pas d'identifier les facteurs pouvant contribuer à la non-observance compte tenu de la taille de l'échantillon. Il est intéressant de noter que les deux patientes ayant présenté une augmentation de la charge virale étaient jugées observantes à 100 % d'après les trois méthodes de mesure d'observance utilisées.

Le tableau IV illustre la proportion d'observance à plus de 90 % selon trois outils de mesure pour les périodes pré et post rencontre combinées en fonction de facteurs environnementaux, comportementaux et cognitifs obtenus à partir du second questionnaire. Les données sont combinées pour les deux périodes, compte tenu du nombre très limité de patientes recrutées. Enfin, la présence d'effets indésirables rapportée par la patiente à la suite de la prise de médicaments contre le VIH ne semble pas influencer l'observance. Cinq patientes ont rapporté de la fatigue,

quatre de la toux, trois des maux de têtes ou des flatulences, deux de la diarrhée, des nausées et des vomissements, des myalgies/myopathies ou encore des éruptions cutanées.

Discussion

Cette étude pilote avait pour objectif d'évaluer l'impact d'une intervention pharmaceutique sur l'observance thérapeutique de femmes enceintes atteintes de VIH. Le suivi d'une clientèle atteinte du VIH pose de nombreux défis aux professionnels de la santé. En dépit du fait qu'il s'agissait d'une cohorte captive dans un centre hospitalier tertiaire, cette étude illustre les difficultés de recrutement auprès de cette clientèle. Près de la moitié des patientes vues en clinique externe n'étaient pas admissibles et seulement la moitié des patientes admissibles ont accepté de participer à l'étude, malgré le fait que celle-ci était susceptible d'être bénéfique pour leur santé. Parmi les facteurs ayant limité le recrutement, on doit noter que le pharmacien effectuant l'intervention ne prenait pas directement part aux soins apportés aux patientes enceintes atteintes du VIH et que celles-ci sont souvent sollicitées pour participer à des études. Bien que la faiblesse du nombre de patientes recrutées empêche toute interprétation des données recueillies, cette étude pilote met en évidence des éléments pertinents pour la pratique pharmaceutique auprès des femmes enceintes atteintes du VIH.

Dans la revue systématique publiée par Haynes et coll., les auteurs rapportent des interventions portant sur l'utilisation de traitements à long terme. Parmi celles-ci, 26 interventions, sur un total de 58 dans 49 essais cliniques randomisés à répartition aléatoire, ont démontré une amélioration de l'observance. Toutefois, seulement 18 ont démontré une amélioration d'un marqueur de nature clinique⁸. La plupart des interventions décrites dans ces études sont complexes et mettent en œuvre une diversité de stratégies, notamment quant à l'information, aux aides-mémoire, aux outils d'autosurveillance, aux mesures de renforcement, aux conseils, aux activités entraînant la participation des membres de la famille, au soutien psychologique ou aux suivis téléphoniques. Aucune des mesures n'a mené à une amélioration substantielle de

Tableau II : Charge virale, taux de CD4, type d'accouchement et séropositivité de l'enfant

Numéro de la patiente	Charge virale (copies/mL)		Taux de CD4 (cellules/µL)		Observance selon le SMAQ ¹	Type d'accouchement	Séropositivité de l'enfant
	1 ^{ère} rencontre	À l'accouchement	1 ^{ère} rencontre	À l'accouchement			
1 (18)	<50	<50	493	567	Oui	Césarienne non élective	Non
2 (19)	<50	<50	320	462	Non	Vaginal	Non
3 (22)	216	3568	198	165	Oui	Césarienne élective	Non
4 (23)	<50	<50	602	774	Oui	Césarienne non élective	Non
5 (24)	<50	<50	288	512	Oui	Vaginal	Non
6 (25)	186	1644	600	792	Non	Césarienne élective	Non
7 (26)	<50	<50	910	999	Non	Vaginal	Non
8 (27)	<50	<50	720	950	Oui	Vaginal	Non

1 - Un patient est considéré non observant si au moins un test SMAQ donne un résultat de non-observance

Tableau III : Observance mesurée en fonction des déterminants épidémiologiques et cliniques pour les périodes pré et post rencontre combinées

Caractéristiques	Variables	Observance par médicament selon DC (n = 29)		Observance par médicament selon HR (n = 36)		Observance par patient selon SMAQ (n = 16)	
		n ¹	Proportion jugée observante ≥ 90 %	n ²	Proportion jugée observante ≥ 90 %	n ³	Proportion jugée observante (%)
Origine ethnique	Canadienne	8	100	8	100	4	75
	Autres	21	76	28	71	12	67
Niveau de Scolarité	Primaire et secondaire	15	87	18	67	8	75
	Collégial	4	50	8	75	4	25
	Universitaire	10	90	10	100	4	100
Support social	Seule	0	–	4	100	2	0
	Couple	25	88	28	79	12	83
	Vit avec au moins une autre personne	4	50	4	50	2	50
Nombre d'enfants	0	8	100	8	100	4	75
	1 ou plus	21	76	28	71	12	67
Revenu (\$ canadien)	< 10 000	12	83	16	88	8	50
	10 000 – 29 000	13	77	16	63	6	83
Occupation	Travail	6	83	6	100	2	100
	Au foyer	7	71	10	40	4	75
	Sécurité du revenu	12	83	12	83	6	67
	Étudiante	4	100	8	100	4	50
Taux des CD4 (cellules/ml)	0-199	4	100	4	100	2	100
	200-499	12	75	12	83	5	80
	500 et plus	13	85	20	70	9	56
Charge virale (copies/ml)	50 et moins	22	86	26	92	12	67
	51 à 1000	5	60	5	40	2	50
	1001-10000	2	100	5	40	2	100

1- n¹ = nombre de médicaments antirétroviraux disponibles pour le calcul du décompte de comprimés (DC) pour la période pré et post rencontre du pharmacien

2- n² = nombre de médicaments antirétroviraux disponibles pour lesquels on a obtenu au moins trois dates de renouvellement pour le calcul de l'histoire de renouvellement (HR) pour la période pré et post rencontre du pharmacien

3- n³ = nombre de questionnaires SMAQ (*Simplified Medication Adherence Questionnaire*) remplis par les patientes pour les périodes pré et post rencontre du pharmacien

l'observance ou de l'état clinique. D'ailleurs, six études ont démontré que le fait de présenter adéquatement les effets indésirables aux patients n'avait aucun impact sur le degré d'observance. Sur la base de l'ensemble des résultats étudiés, les auteurs concluent qu'il est plus facile d'avoir un impact sur l'observance thérapeutique de patients recevant des traitements de courte durée que de ceux recevant des traitements de longue durée, compte tenu du fait que près de la moitié des patients sont inobservants. Dans cette revue systématique, on commente six études menées chez des patients séropositifs. En 1999, Knobel rapporte une amélioration de l'observance de la prise de médicaments antirétroviraux et une réduction significative de la charge virale des patients ayant reçu des conseils individualisés et détaillés sur la thérapie, qui tenaient compte de leur mode de vie¹⁹. Tudra et coll. ont évalué l'impact d'une séance d'information individuelle auprès d'une centaine de patients atteints de VIH et n'ont

pu démontrer une amélioration de l'observance ou de marqueurs cliniques en utilisant l'approche d'analyse selon l'intention de traiter²⁰. Pradier et coll. ont évalué, avec un groupe témoin, l'impact de trois sessions de 45 à 60 minutes de formation par une infirmière sur les déterminants cognitifs, émotionnels, sociaux et comportementaux de l'observance thérapeutique. Bien que les auteurs rapportent une amélioration de l'observance chez les patients traités par rapport au groupe témoin, Haynes et coll. soulignent que la mesure de l'observance repose sur une auto-évaluation et qu'aucune différence n'a été observée quant aux marqueurs cliniques²¹. Berrien et coll. ont évalué, dans une cohorte de 37 patients, comprenant un groupe témoin, l'impact de huit entretiens sur une période de trois mois, offerts par une infirmière à une clientèle atteinte de VIH. Les auteurs notent une amélioration non statistiquement significative de l'observance selon le profil de renouvellement d'ordonnances à la pharmacie, alors qu'aucune différence n'est observée lors de l'auto-évaluation.

Tableau IV : Observance en fonction de différents facteurs environnementaux, comportementaux et cognitifs

		Observance par médicament selon DC (n = 29)		Observance par médicament selon HR (n = 36)		Observance par patient selon SMAQ (n = 16)		
		n ¹	Proportion jugée observante ≥ 90 %	n ²	Proportion jugée observante ≥ 90 %	n ³	Proportion jugée observante (%)	
La grossesse est un facteur motivant l'observance	Oui	11	64	13	61,5	6	67	
	Non	5	80	5	100	2	100	
Je crois les médicaments efficaces pour diminuer la	Charge virale	Oui	29	83	36	78	16	69
	Transmission mère-enfant	Oui	29	83	36	78	16	69
Je crois les médicaments Néfastes pour	ma santé	Oui	14	93	16	100	7	71
		Non	15	73	20	60	9	67
	mon bébé	Oui	12	83	12	75	5	60
		Non	17	82	24	79	11	73
Je suis dérangée lorsqu'on me voit prendre mes médicaments	à la maison	Oui	2	0	4	50	2	50
		Non	14	79	14	79	6	83
	en public	Oui	10	70	12	75	5	60
		Non	6	67	6	67	3	100
Pour la prise de mes médicaments, je me sens soutenue par	mon partenaire	Oui	14	79	14	79	6	83
		Non	2	0	4	50	2	50
	ma famille	Oui	6	100	6	100	3	100
		Non	4	50	6	67	3	67
Mes activités nuisent à la prise de mes médicaments	Oui	8	100	8	100	4	50	
	Non	21	76	28	71	12	75	
J'assume une partie du coût de mes médicaments	Oui	6	50	8	63	3	33	
	Non	10	80	10	20	5	100	
Il m'arrive de prendre moins de comprimés que le nombre prescrit	Non	29	83	33	85	15	67	
Il m'arrive de perdre ma motivation à prendre mes médicaments	Oui	6	100	10	100	5	40	
	Non	23	78	23	78	10	80	
Il m'arrive de prendre mes médicaments en retard	Oui	6	100	8	100	4	75	
	Non	10	50	10	50	4	75	
Connaissance : Fonctionnement des médicaments	Oui	11	64	18	56	8	50	
	Non	18	94	18	100	8	88	
Connaissance : Impacts de l'observance sur la charge virale	Oui	12	83	16	83	8	63	
	Non	17	82	20	70	8	75	
Connaissance : Impacts de l'observance sur la transmission du VIH au bébé	Oui	25	80	32	75	14	71	
	Non	4	100	4	100	2	50	

n¹ = nombre de médicaments antirétroviraux disponibles pour le calcul du décompte de comprimés (DC) pour la période pré et post rencontre du pharmacien

n² = nombre de médicaments antirétroviraux disponibles pour lesquels on a obtenu au moins trois dates de renouvellement pour le calcul de l'historique de renouvellement (HR) pour la période pré et post rencontre du pharmacien.

n³ = nombre de questionnaires SMAQ remplis par les patientes pour les périodes pré et post

SMAQ : Simplified Medication Adherence Questionnaire

tion faite par les patients²². Aucune amélioration statistiquement significative de l'observance n'a été identifiée dans les études publiées par Rawlings²³ et Weber²⁴. En somme, ces résultats illustrent qu'il peut être difficile d'avoir un impact sur l'observance thérapeutique des patients.

Malow et coll. ont observé une augmentation de 48 à 75 % de l'observance calculée à partir de l'historique des renouvellements, à la suite d'une séance d'information avec un pharmacien²⁵. McPherson et coll. ont noté des résultats similaires²⁶. Knobel et coll. ont, de leur côté, mesuré l'observance autorapportée et ont montré qu'elle était supérieure après une séance d'information avec un pharmacien comparativement à la conduite usuelle¹⁷. Il est pertinent de mentionner que ces trois études, qui suggèrent un impact favorable du pharmacien sur l'observance thérapeutique, n'ont pas été retenues dans la revue systématique produite par le groupe Cochrane.

De façon générale, on peut dire que les patientes de notre étude ont démontré une observance thérapeutique acceptable par rapport aux données de la documentation. Le recours à trois outils de mesure de l'observance donne plus de poids à cette affirmation. Zorrilla et coll. ont noté une observance autorapportée complète de 91 % dans un groupe de femmes enceintes comparativement à 70 % chez des femmes qui n'étaient pas enceintes, toutes séropositives¹⁴. Par ailleurs, Laine et coll. ont observé que 34 % des femmes enceintes adhéraient au traitement de manière égale ou supérieure à 80 % à la suite d'un historique des renouvellements¹⁶. On rapporte que les facteurs favorisant l'observance sont : l'amorce d'un traitement avec antirétroviraux avant le début de la grossesse, le suivi dans une clinique de soins spécialisés en VIH, la connaissance du fait que les antirétroviraux peuvent diminuer la transmission du VIH de la mère à l'enfant et la présence d'un partenaire connaissant le diagnostic de VIH et soutenant la femme enceinte dans la prise de ses médicaments^{13,16}. La plupart de ces facteurs étaient présents dans le cadre de notre étude. À l'opposé, les barrières à l'observance rapportées dans les études effectuées sur les femmes enceintes séropositives sont : la femme âgée de moins de 20 ans, le fait d'être hispanophone ou de race noire, la présence d'une ou de plusieurs maladies chroniques concomitantes, l'utilisation de drogues illicites, la croyance que les médicaments sont nuisibles ou sans efficacité, l'impression d'être en bonne santé et la peur d'être surpris par un tiers externe à prendre ses médicaments^{15,16}. Dans notre étude, il est surprenant de noter qu'une observance est moins élevée (c'est-à-dire, des mesures d'observance inférieures à 70 % selon l'outil utilisé) chez les patientes qui mentionnent que la grossesse est un facteur motivant leur observance, qui ne se disent pas dérangées de prendre leur médicament en public ou qui prétendent avoir une bonne connaissance du fonctionnement des médicaments. Par ailleurs, c'est sans surprise que l'on observe une tendance à l'observance moins élevée chez les patientes qui ne comptent pas sur l'aide d'un proche pour la prise de médicaments ou qui doivent assumer une partie du coût de leurs médicaments.

En ce qui concerne la mesure de l'observance, cette étude illustre, tout comme la plupart des études sur l'observance, que l'observance autorapportée (p.ex. outil SMAQ) sous-estime la fidélité de la prise de médicaments par une personne. En effet, lors de la première rencontre, la mesure du décompte des comprimés (84 %) et de l'historique des renouvellements (94 %) semblait démontrer que les patientes de notre étude étaient plus observantes que lors de l'administration du questionnaire SMAQ évaluant l'observance autorapportée (75 %). Dans le contexte d'une étude, l'utilisation de plusieurs outils s'avère souhaitable. Liu et coll. ont démontré qu'un tiers des patients se disant observants ne l'étaient pas lors d'un décompte imprévu des comprimés⁹. Ainsi, le recours aux outils autorapportés comporte généralement le risque de surestimer l'observance, parce que les patients ont tendance à répondre d'un point de vue socialement acceptable. Notre étude ne confirme pas cette observation. Toutefois, il s'agit d'une méthode facile à utiliser, peu coûteuse et rapide²⁷. Le recours à l'historique des renouvellements est actuellement difficilement applicable de manière systématique au Québec dans un contexte de pénurie de ressources pharmaceutiques et d'absence d'interface entre les systèmes d'information des milieux communautaires et hospitaliers. Enfin, le recours au décompte des comprimés est une méthode simple et précise permettant d'évaluer l'observance, pour autant que les patientes n'oublient pas d'apporter leurs contenants de médicaments.

En ce qui concerne les marqueurs cliniques, notre étude ne permet pas de corrélérer l'observance à la charge virale ou au taux de CD4. On rapporte qu'il existe une relation entre l'adhésion au traitement et la suppression de la charge virale²⁸ ou les changements de taux de CD4^{29,30}. Une patiente a vu sa charge virale quadrupler à la deuxième rencontre, et cela, malgré une observance évaluée comme étant maximale. Cette augmentation, dans un contexte d'observance optimale, pourrait être expliquée par une interaction médicamenteuse, des problèmes quant à l'absorption du médicament ou par le développement d'une résistance aux antirétroviraux. Puisque la patiente n'a pas rapporté la prise d'autres médicaments et qu'elle affirme avoir pris ses comprimés de nelfinavir avec de la nourriture, l'explication de cet échec viral pourrait être lié à un problème de biodisponibilité du médicament. Ce phénomène a été publié et est expliqué en partie par des variabilités interindividuelles ou ethniques dans l'activité des isoenzymes du CYP450 ainsi que dans les protéines transportant les médicaments³¹. Le développement spontané de résistance pourrait également être possible.

Bien que cette étude pilote ne permette pas d'évaluer d'un point de vue statistique l'impact d'une intervention pharmaceutique auprès de femmes enceintes atteintes du VIH, elle illustre l'utilisation de trois outils de mesure de l'observance thérapeutique. Elle met en évidence les difficultés liées aux mesures et la pertinence pour un pharmacien de connaître différents outils de mesure. Compte tenu des coûts importants du traitement du VIH, de l'impact favorable du traitement sur la santé de la mère et de l'enfant, de l'importance de l'observance thérapeutique, le

pharmacien peut contribuer à l'observance thérapeutique de patients atteints de VIH. Toutefois, notre étude pilote ne peut appuyer cette affirmation, car elle ne comporte pas un nombre suffisant de patientes. Comme le suggère la revue systématique de Haynes et coll., de telles interventions n'ont réellement d'impact que si elles sont coordonnées entre les différents professionnels concernés et si elles font partie d'une stratégie globale et à long terme.

Conclusion

Il existe un problème d'inobservance thérapeutique de la prise des médicaments antirétroviraux chez la femme enceinte, tant pour les affections de courte durée que pour les affections chroniques. Cette étude pilote illustre une intervention pharmaceutique dans ce domaine et l'utilisation de trois outils de mesure de l'observance auprès de huit femmes enceintes du VIH.

Pour toute correspondance :

Ema Ferreira

Département de pharmacie

CHU Sainte-Justine

3175, chemin de la Côte-Sainte-Catherine,

Montréal (Québec) H3T 1C5

Téléphone : 514 345-4603

Télécopieur : 514 345-4820

Courriel : ema.ferreira@umontreal.ca

Abstract

Purpose: To describe and evaluate the impact of a pharmaceutical intervention on patient compliance in pregnant women with human immunodeficiency virus being treated with antiretrovirals.

Methods: A pilot study on pregnant women with human immunodeficiency virus at the outpatient clinic of the Hôpital Sainte-Justine University Health Centre was conducted from November of 2004 to May of 2005. During the monthly follow-up of these patients, two pharmaceutical interventions were planned, two months apart. Compliance was evaluated using three tools: a questionnaire, pill count, and patient renewal history.

Results: The average rate of compliant patients went from 75% (n=8) to 63% (n=8) according to the questionnaire; from 85% (n=16 vials of medication) to 97% (n=13 vials of medication) according to pill counts; but remained unchanged according to the patient renewal history. Compliance rates went from 69% to 100% according to pill counts, and from 72% (n=18) to 83% (n=18) according to patient renewal history.

Conclusion: This pilot study demonstrates a pharmaceutical intervention and the use of three tools to measure patient compliance in pregnant women with human immunodeficiency virus.

Key words: antiretrovirals, human immunodeficiency virus, acquired immunodeficiency syndrome, pregnancy, compliance.

Références

1. Organisation mondiale de la santé. Programme commun des Nations Unies sur le VIH/SIDA (ONUSIDA) - Le point sur l'épidémie de SIDA Rapport no: ONU SIDA/03.39F. Genève. [cité le 1er décembre 2003]; http://www.who.int/hiv/pub/epidemiology/en/epiupdate2003_1_fr.pdf (site visité le 12 octobre 2006).
2. Burdge DR, Money DM, Forbes JC, Walmsley SL, Smaill FM, Boucher M et coll. Canadian consensus guidelines for the care of HIV-positive pregnant women: putting Recommendations into practice. *Can Med Assoc J* 2003;168:1683-8.
3. Bureau of HIV/AIDS, STD and TB. HIV/AIDS Epi update. HIV and AIDS among women in Canada. Ottawa: Health Canada, Laboratory Centre for Disease Control, Health Protection Branch [cité le 1er avril 2003]; http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/epi-aepi/hiv-vih/pdf/epiact_0403_e.pdf (site visité le 12 octobre 2006).
4. Gouvernement du Canada - Rapport de surveillance - Le VIH et le sida au Canada. [cité le 31 décembre 2005]; <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/aids-sida/haic-vsac1205/pdf/haic-vsac1205.pdf> (site visité le 13 octobre 2006).
5. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MJ et coll. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *N Engl J Med* 1994;331:1173-80.
6. Loutfy MR, Walmsley SL. Treatment of HIV Infection in Pregnant Women. *Drugs* 2004;64:471-88.
7. Miller LG, Hays RD. Measuring adherence to antiretroviral medications in clinical trials. *HIV Clin Trials* 2000;1:36-46.
8. Haynes RB, Yao X, Degani A, Kripalani S, Garg A, McDonald HP. Interventions to enhance medication adherence. *The Cochrane database of systematic reviews* 2005; Issue 4, Art. No: CD000011.pub2. DOI: 10.1002/14651858.CD000011.pub2. 24 august 2005.
9. Liu Honghu, Golin CE, Miller LG, Hays RD, Beck CK, Sanandaji S et coll. A comparison study of multiple measures of adherence to HIV Protease Inhibitors. *Ann Intern Med* 2001;134:968-77.
10. Turner BJ. Adherence to antiretroviral therapy by HIV-infected patients. *J Infect Dis* 2002;185(suppl 2):143-51.
11. Smith SR, Rublein JC, Marcus C, Brock TP, Chesney MA. A medication self-management program to improve adherence to HIV therapy regimens. *Patient Educ Couns* 2003;50:187-99.
12. Stone VE. Strategies for optimizing adherence to highly active antiretroviral therapy: lessons from research and clinical practice. *Clin Infect Dis* 2001;33:865-72.
13. Kiarie JN, Kreiss JK, Richardson BA, John-Stewart GC. Compliance with antiretroviral regimens to prevent perinatal HIV-1 transmission in Kenya. *AIDS* 2003;17:65-71.
14. Zorrilla CD, Santiago LE, Knudson D, Liberatore K, Estronza G, Colon O, et coll. Greater adherence to highly active antiretroviral therapy (HAART) between pregnant versus non-pregnant women living with HIV. *Cell Mol Biol* 2003;49:1187-92.
15. Wilson TE, Ickovics JR, Fernandez MI, Koenig LJ, Walter E. Self-reported zidovudine adherence among pregnant women with human immunodeficiency virus infection in four US states. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:1235-40.
16. Laine C, Newschaffer CJ, Zhang D, Cosler L, Hauck WW, Turner BJ. Adherence to antiretroviral therapy by pregnant women infected with human immunodeficiency virus: a pharmacy claims-based analysis. *Obstet Gynecol* 2000;95:167-73.
17. Knobel H, Alonso J, Casado JL, Collazos J, Gonzalez J, Ruiz I et coll. Validation of a simplified medication adherence questionnaire in a large cohort of HIV-infected patients: the GEEMA study. *AIDS* 2002;16:605-13.
18. Minkoff H. Human Immunodeficiency Virus infection in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2003;101:797-810.
19. Knobel H, Carmona A, Lopez LJ, Gimeno JL, Saballs P, Gonzalez A et coll. Adherencia al tratamiento antirretroviral de gran actividad: impacto de una intervención de asesoramiento individualizado. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1999;17:78-81.
20. Tuldra A, Fumaz CR, Ferrer MJ, Bayes R, Amo A, Balague M et coll. Prospective randomized two-arm controlled study to determine the efficacy of a specific intervention to improve long-term adherence to highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;25:221-8.
21. Pradier C, Bentz L, Spire B, Tourette-Turgis C, Morin M, Souville M et coll. Efficacy of an educational and counseling intervention on adherence to highly active antiretroviral therapy: french prospective controlled study. *HIV Clin Trials* 2003;4:121-31.
22. Berrien VM, Salazar JC, Reynolds E, McKay K. HIV medication adherence intervention group. Adherence to antiretroviral therapy in HIV-infected pediatric patients improves with home-based intensive nursing intervention. *AIDS Patient Care STDS* 2004;18:355-63.
23. Rawlings MK, Thompson MA, Farthing CF, Brown LS, Racine J, Scott RC. Impact of an educational program on efficacy and adherence with a twice-daily lamivudine/zidovudine/abacavir regimen in underrepresented HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;34:174-83.
24. Weber R, Christen L, Christen L, Tschopp S, Znoj H, Schneider C et coll. Swiss HIV cohort study. Effect of individual cognitive behaviour intervention on adherence to antiretroviral therapy: prospective randomized trial. *Antivir Ther* 2004;9:85-95.
25. Malow RM, McPherson S, Klimas N, Antoni MH, Schneiderman N, Penedo FJ et coll. Adherence to complex combination antiretroviral therapies by HIV-Positive drug abusers. *Psychiatr Serv* 1998;49:1021-4.
26. McPherson-Baker S, Malow RM, Penedo F, Jones DL, Schneiderman N, Klimas NG. Enhancing adherence to combination antiretroviral therapy in non-adherent HIV-positive men. *AIDS care* 2000;12:399-404.
27. Park-Willie LY, Phillips EJ. Challenges of adherence management in human immunodeficiency virus pharmacotherapy. *Can J Clin Pharmacol* 2003;10:189-95.
28. Gross R, Bilker WB, Friedman HM, Strom BL. Effect of adherence to newly initiated antiretroviral therapy on plasma viral load. *AIDS* 2001;15:2109-17.
29. Press N, Tyndall MW, Wood E, Hogg RS, Montaner JSG. Virologic and immunologic response, clinical progression, and highly active antiretroviral therapy adherence. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;31(suppl 3): 112-7.
30. Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C et coll. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 2000;133:21-30.
31. Aamoutse RE, Schapiro JM, Boucher CAB, Hekster YA, Burger DM. Therapeutic drug monitoring: an aid to optimising response to antiretroviral drugs? *Drugs* 2003;63:741-53.