

Des protocoles thérapeutiques évolutifs

L'homologation d'un nouveau médicament nécessite, pendant plusieurs années, une succession de protocoles thérapeutiques de nature très différente (phase I, II et III), depuis la première administration au patient d'une molécule issue de la recherche préclinique, jusqu'à la confirmation de son efficacité et de sa tolérance dans des conditions d'utilisation qui correspondent à l'affection traitée. Dans le cas de l'infection par le VIH, les protocoles de phases I et II ont pour objectifs essentiels de déterminer la dose appropriée et son rythme d'administration, de recueillir les premières données de tolérance ainsi que les premiers indices d'activité sur des paramètres essentiellement biologiques (virologiques et immunologiques). Ces protocoles ont une durée de quelques mois, pour les plus longs d'entre eux, et peuvent recruter une centaine de patients. Les protocoles plus tardifs, de phase III, ont pour buts principaux de confirmer la bonne tolérance au cours d'une administration prolongée, et l'intérêt du médicament sur les paramètres cliniques de l'affection (mortalité, évolution vers le sida...), par rapport à un traitement de référence. Du fait de l'évolution clinique lente de l'infection, leur durée dépasse souvent un an, et le nombre de patients inclus est d'autant plus élevé (souvent plus de mille) que l'avantage attendu du traitement testé est modéré par rapport au traitement de référence. En règle générale, ce sont ces derniers protocoles qui servent de base à la décision d'homologation.

Un nombre croissant de protocoles thérapeutiques

Le nombre des protocoles portant sur les familles thérapeutiques déjà explorées connaît une progression variable. Alors que la recherche clinique sur les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse marque le pas, plusieurs nouveaux analogues nucléosidiques ou nucléotidiques

ont atteint le stade de l'évaluation clinique. En ce qui concerne les antiprotéases, plus d'une dizaine de molécules sont en développement thérapeutique précoce (phase I). ou sont sur le point de l'être, à côté de celles qui sont déjà en phase III. Il est donc vraisemblable que le nombre des essais thérapeutiques connaîtra un développement rapide, en particulier dans le domaine des antiprotéases.

D'autre part, les résultats récents de certains protocoles thérapeutiques de phase III (Delta et ACTG 175) ont montré que les bithérapies par analogues nucléosidiques sont plus efficaces que les monothérapies, et il est probable que cette notion sera élargie aux autres familles de médicaments, en particulier aux antiprotéases. Ceci multiplie donc également le nombre de traitements à évaluer.

Une séquence de protocoles thérapeutiques qui peut être à reconsidérer

L'augmentation du nombre de protocoles thérapeutiques devrait porter davantage sur les protocoles précoces (phase I/II) que sur les protocoles de phase III, pour plusieurs raisons. Les protocoles précoces répondent à des contraintes stables et resteront indispensables à l'évaluation de tout nouveau traitement; leur importance est d'autant plus grande qu'on ne dispose pas de modèle expérimental fidèle de l'affection humaine. Il faut noter, à ce sujet, que ce sont essentiellement les patients n'ayant jamais été traités qui sont recrutés dans ces protocoles. La complexité qui résulte de l'hétérogénéité des traitements antérieurs a malheureusement limité le nombre de protocoles précoces destinés aux patients traités, alors que ces patients posent un réel problème thérapeutique.

En revanche, les protocoles de phase III seront confrontés à des difficultés plus importantes que dans le passé, et qui seront de plusieurs ordres

- La multiplication des traitements à évaluer nécessitera des arbitrages, en raison du nombre de patients nécessaires pour réaliser chaque protocole la relative pénurie de médicaments avait permis d'échapper à ces choix, jusqu'à ce jour.
- En outre, du fait de la durée des protocoles, les malades pourront avoir la tentation d'abandonner un protocole en cours pour bénéficier de progrès thérapeutiques plus récents (environ 40 % des patients de Delta qui ont interrompu leur participation à ce protocole l'on fait pour des " raisons personnelles "). Ces problèmes d'observance pourront rendre divines les conclusions de l'étude.
- Enfin, la portée des conclusions d'un protocole prolongé pourra être limitée par l'évolution des pratiques thérapeutiques, entre sa conception et son achèvement.

La disponibilité prochaine de techniques relativement simples de quantification de la charge virale (ARN viral plasmatique) pourrait permettre d'extrapoler les données biologiques obtenues en phase II aux données cliniques attendues d'un protocole de phase III. Il sera alors possible de diminuer le recours aux essais de phase III. Il reste, cependant, à s'assurer que la variation de la charge virale sous traitement, mesurée précocement (phase II), est bien corrélée à l'évolution clinique ultérieure (phase III). Les premières évaluations disponibles vont dans ce sens.

En conclusion, dans les prochaines années l'augmentation du nombre des protocoles thérapeutiques sur les antirétroviraux portera davantage sur les phases I et II que sur la phase III. Pour un même nombre de patients inclus, ces protocoles seront plus complexes, sur les plans clinique et biologique, que les protocoles de phase III. Une adaptation des moyens sera donc probablement nécessaire pour les mener à bien.

Problèmes d'observance

Aux États-Unis, la réalisation d'essais cliniques, notamment sur l'AZT, chez des patients asymptomatiques a révélé des taux élevés d'abandons et de perdus de vue (de l'ordre de 30 %) qui ont suscité l'inquiétude des responsables américains, en particulier au sein des NIH. Des investigations psycho-sociales plus approfondies ont été menées auprès de 240 patients de San Francisco initialement inclus dans l'essai P019, dont près de la moitié n'ont pas terminé l'essai. Elles suggèrent que la grande majorité des abandons n'est pas directement liée aux effets toxiques et secondaires de l'AZT, mais plutôt à la volonté du sujet, elle-même fortement corrélée à l'appartenance à des groupes communautaires et à un niveau d'information élevée (Chesney et Folkman, 1994). De plus, près d'un quart des sujets demeurant dans l'essai ont reconnu ne pas avoir respecté les consignes de l'essai en recourant à des prises indépendantes d'AZT. Des données concordantes suggèrent l'élaboration, par certains patients, de stratégies individuelles de " jeu " avec les objectifs des essais cliniques certaines de ces stratégies pourraient même opérer un retournement de l'usage de l'information médicale, comme la mesure du volume globulaire moyen (VGM), dont l'élévation pour macrocytose, reliée à la prise d'AZT, permet d'identifier les bras d'un essai en double aveugle (Becker et coll., 1993).

Il est difficile, en l'état actuel, de mesurer l'ampleur de tels phénomènes en France. Tout porte cependant à croire que notre pays n'y échappe pas totalement. Selon une recherche en cours (Souville et coll., à paraître), fondée sur des interviews de soignants dans un service de soins du Sud-Est, la sélection médicale des patients susceptibles d'être inclus dans des essais est conditionnée non seulement par les " critères officiels " d'inclusion,

mais aussi par des “ critères psychologiques ” construits “ spontanément ” par les praticiens et résultant d'une culture collective “ de service ”.

Une quarantaine d'entretiens semi-directifs ont également été conduits auprès de patients participant à l'essai thérapeutique DELTA, ayant respecté ou non et poursuivi ou non le protocole, de patients ayant refusé de participer à ce même essai, et enfin de patients, éligibles sur les critères médicaux d'inclusion, mais à qui le médecin n'a pas proposé l'essai DELTA. Très schématiquement, et dans l'attente d'analyses plus approfondies, la décision individuelle de participer ou non à un essai thérapeutique semble à la fois liée à l'influence

- de l'entourage - groupe d'appartenance, soutien familial, soutien médical... - qui joue un rôle moteur dans l'acceptation ou le refus de l'essai;
- de l'état psychologique du patient, qui le rend plus ou moins “ combattif ”, plus ou moins prêt à accepter des contraintes supplémentaires dans sa vie quotidienne;
- de l'association “ traitement / maladie ” interprétée par certains patients comme “ si je prends un traitement c'est que je suis malade ” ou “ si je prends un traitement, je vais devenir malade ” (association souvent faite avec l'AZT) en relation avec la représentation que les patients ont du traitement; e de la représentation de “ l'essai ” on retrouve essentiellement quatre grands types de perceptions l'essai “ chance supplémentaire ”, l'essai “ meilleur suivi ”, l'essai “ participation à la recherche ”, l'essai “ être un cobaye ”;
- du médecin, plus ou moins importante en fonction de l'ascendant qu'il a sur ses patients.

Dans le cours du déroulement de l'essai, plusieurs catégories de patients peuvent être distinguées

- Les patients suivant à la lettre les prescriptions du médecin rendez-vous, nombre de médicaments à prendre par jour et fréquence des prises de médicaments, restrictions alimentaires ou médicales (par exemple, pas de traitement parallèle), restrictions concernant la consommation de tabac, d'alcool et/ou de drogue.
- Les patients, jugés “ observants ” par les médecins, mais adaptant leur traitement à leurs mode et rythme de vie, c'est-à-dire distinguant l'objectif “ prendre la quantité X de médicaments ” de l'objectif “ prendre toutes les X heures X médicaments ”. Dans ce cas de figure, l'important pour eux est de respecter le contrat du nombre de médicaments à prendre par jour plutôt que la fréquence de prise de médicaments (par exemple, le patient qui prend son traitement en bloc, en une seule prise, tous les soirs).
- Les patients jugés “ non-observants ” par les médecins, car percevant le traitement comme une contrainte supérieure (prises répétées de médicaments, à heures fixes, avec des préparations) aux gains attendus (prévention mais pas guérison).

- Les patients jugés “ non-observants ” par les médecins et vivant le traitement très difficilement, physiquement et psychologiquement, car les effets secondaires sont perçus d'une telle manière qu'ils les empêchent de penser à autre chose et d'avoir une activité parallèle.

Le développement de recherches socio-comportementales devrait viser à la fois

- à mieux décrire la variabilité des comportements d'observance dans le cadre des essais cliniques et à mieux documenter des différences éventuelles par rapport aux problèmes d'observance dans le suivi médical du VIH en général (hors essai);
- à évaluer différentes formes d'intervention susceptibles de renforcer l'observance en général et/ou dans les essais.

BIBLIOGRAPHIE

BECKER R et coll. Unblinding a double-blind Zidovudine clinical trial by analysis of MCV values. *IXth International Conference on AIDS*, Berlin, June 6-11, 1993 (POB442574)

CHESNEY MA, FOLKMAN SA. Psychological impact of HIV disease and implications for inter- vention. *Psych Clin North America* 1994, 17: 163-181

SOUVILLE M, MUNZNERBERGER N. MORIN M, MOATTI JP. Approche psychosociale de l'observance thérapeutique et de l' “adhérence ” aux essais cliniques chez les patients infectés par le VIH. *Rapport à l'ANRS* (à paraître)