

Regards Santé est la lettre d'information qui présente régulièrement les travaux menés en commun dans le cadre du partenariat de recherche entre l'INSERM U 379 et l'ORS PACA

## Apport des enquêtes socio-comportementales pour la prise en charge clinique des patients infectés par le VIH

*L'infection à VIH se caractérise par une réplication virale importante qui conduit presque toujours à la destruction finale du système immunitaire. L'apparition des multithérapies en 1996, a permis à une majorité de patients de maintenir la réplication virale à des taux résiduels et de récupérer en grande partie une immunité efficace. Dès lors, le contexte clinique de la prise en charge a radicalement changé, puisqu'il existait enfin des armes efficaces pour changer de façon spectaculaire le pronostic de cette infection.*

*Malheureusement, on s'est vite trouvé confronté aux limites des multithérapies qui, sans remettre en cause les avancées apportées par ces nouveaux traitements, ne doivent pour autant pas être ignorées :*

- *Tout d'abord, ces multithérapies ne permettent pas la guérison.*
- *Ces traitements ont des effets indésirables. Si les effets à court terme sont transitoires, les effets à long terme entraînent des préjudices esthétiques et sociaux importants avec un impact probable sur la qualité de vie : c'est le cas des lipodystrophies, très fréquentes, et de modifications métaboliques qui ont des conséquences néfastes sur le risque cardiovasculaire.*
- *Enfin, seuls 58 % des patients traités en France bénéficient d'un succès virologique prolongé. L'observance au traitement antirétroviral est le facteur clé du succès thérapeutique. L'observance thérapeutique désigne les capacités d'une personne à prendre un traitement avec l'assiduité et la régularité optimales, selon les conditions prescrites par le médecin.*

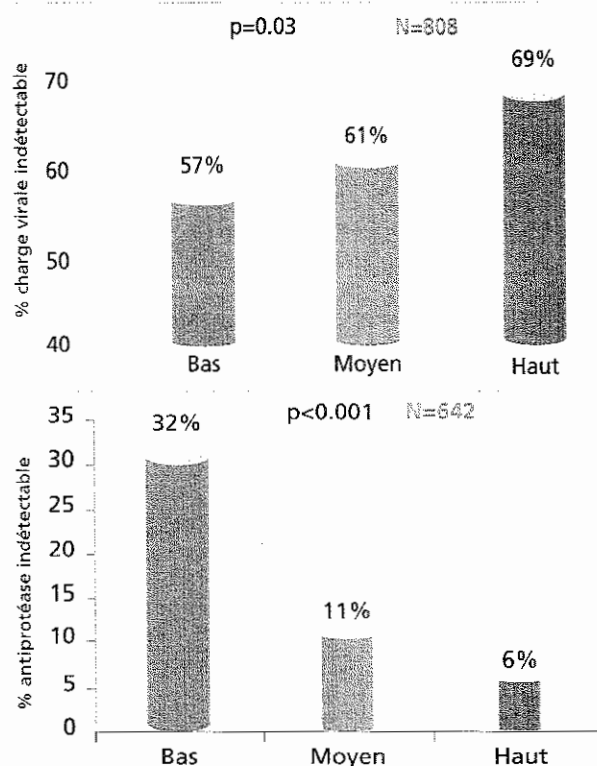
*Notre équipe s'est intéressé depuis 4 ans à l'impact socio-comportemental du traitement antirétroviral. Les travaux se sont centrés sur l'observance au traitement mais aussi sur la qualité de vie des patients traités. Notre équipe a eu l'opportunité de travailler sur deux cohortes de l'ANRS, la cohorte APROCO de patients initiant une multithérapie avec antiprotéase, et la cohorte MANIF 2000 incluant des patients infectés par usage de drogue IV.*

Ces études ont permis de monter les points suivants :

### L'observance est mesurable

Il est possible de mesurer l'observance de façon simple par des auto-questionnaires. Il existe des interventions efficaces pour améliorer l'observance ; toutes les méthodes ont des limites et n'ont qu'une valeur relative. La majorité des études de la littérature sont basées sur des questionnaires destinés aux patients qui ciblent l'observance des derniers jours. Ces questionnaires présentent l'inconvénient d'être peu sensibles pour détecter tous les patients non-observants vraisemblablement à cause des biais de mémorisation ou de conformisme social. Notre équipe a mis au point à partir des questionnaires des algorithmes de classification qui ont augmenté la sensibilité de détection de la non-observance. Nous avons validé ces questionnaires en démontrant une bonne corrélation entre observance et succès virologique. Nous avons également démontré la relation entre observance et concentrations plasmatiques d'inhibiteurs de protéase (figure 1).

Figure 1 : Score d'observance

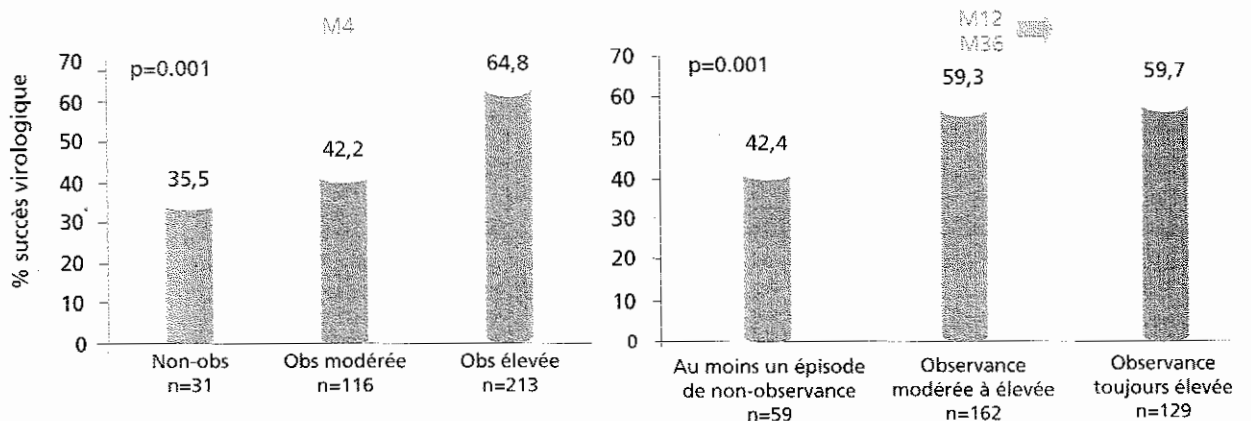


**L'observance change au cours du temps**

Nous avons démontré que l'observance est un phénomène dynamique qui se modifie au cours du temps. Dans la cohorte APROCO, seulement 26% des patients restent hautement observants tout du long de 36 mois de suivi. A chaque suivi, la proportion de patients en succès virologique est plus élevée chez les sujets les plus observants. Cependant, le niveau d'observance initiale requis pour la meilleure réponse virologique à 3 ans est de 100%, alors qu'après la 1ère année de traitement, de petites déviations mineures d'observance semblent avoir moins d'impact sur cette même réponse (figure 2).

**Figure 2 : Succès virologique après 3 ans de traitement et observance**

Sur 360 patients toujours répondants aux questionnaires



**L'observance n'est pas prédictible à priori**

Nous avons recherché les facteurs associés à l'observance. Les travaux écolés s'inscrivent dans le débat entre deux approches : "prédictive" et "empathique". L'approche "prédictive", dominante jusque là dans la littérature biomédicale, vise à identifier a priori les patients les "plus" à risque d'avoir des comportements de non observance afin de s'efforcer de les "corriger". Dans certains cas, elle peut conduire à différer les traitement de peur du risque de non-observance. Les résultats de notre équipe plaident au contraire pour une approche "empathique" de l'observance. En effet, un nombre limité de caractéristiques mesurées avant l'initiation du traitement sont associées à la non-observance à M4. En revanche, la non-observance est mieux expliquée par les variables d'évolution liées à la dynamique du vécu des patients comme l'augmentation de la dépression, la détérioration de la perception de l'efficacité du traitement, l'augmentation de la perception de la toxicité médicamenteuse, la perception d'une détérioration de l'état de santé. De plus, les effets secondaires perçus par le patient sont déterminants pour expliquer la non-observance, aussi bien à court terme dans son établissement, qu'à plus long terme pour expliquer les ruptures d'observance. Un nombre élevé de symptômes est

déclaré par les patients 1 mois après l'initiation du traitement antirétroviral. Ce nombre est prédictif d'une future non-observance. A long terme, la perception d'une modification de l'image corporelle (lipodystrophies) par les patients est également associée à une rupture d'observance. Chez les usagers de drogue de la cohorte MANIF2000, nous avons montré le rôle positif sur l'observance à court terme du traitement de substitution par buprénorphine. Les patients les moins observants sont ceux qui sont toxicomanes actifs et ne bénéficiant pas de traitement de substitution. Nous avons confirmé ces résultats sur le long terme en recherchant les facteurs associés aux ruptures d'observance : celles-ci sont significativement associées à la déclaration des patients d'une consommation régulière d'alcool, de cocaïne, ou de substances psycho-actives. Mais surtout, ceux qui sont en échec du traitement de substitution (qui ont continué ou qui ont repris les pratiques d'injection) ont plus de risque de présenter une rupture d'observance : chez les sujets qui restent dépendants, c'est une substitution efficace en réduisant l'injection qui est associée à une bonne observance. La prise en charge des toxicomanes séropositifs nécessite une appréhension globale de la toxicomanie en tenant compte de l'ensemble de la problématique du patient et pas seulement du VIH.

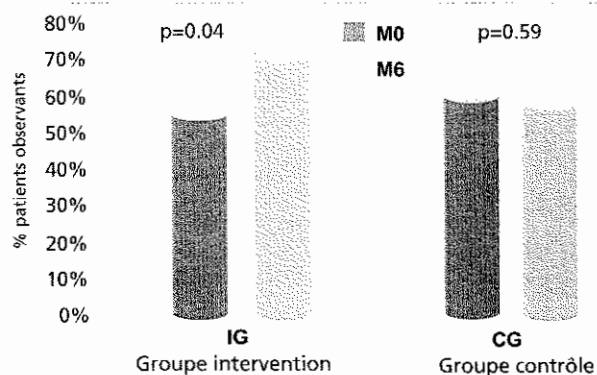
Tableau 1 : Comparaison des échelles SF-36 à M0 et à M12 (cohorte APROCO ; n=654 patients)

Échelles SF-36	A M0	A M12	p	p
Fonction physique m (SD)	84 (23)	86 (19)	0.12	
Fonction physique normale N (%)	372 (57)	371 (57)		1.00
Douleurs physiques m (SD)	77 (25)	75 (25)	0.04	
Douleurs physiques normales N (%)	447 (68)	431 (66)		0.29
Limitations dues à l'état physique m (SD)	68 (39)	75 (36)	<0.001	
Limitations dues à l'état physique normales N (%)	334 (51)	396 (61)		<0.001
Vitalité m (SD)	54 (22)	59 (21)	<0.001	
Vitalité normale N (%)	359 (55)	427 (65)		<0.001
Perception de l'état de santé m (SD)	58 (21)	65 (20)	<0.001	
Perception de l'état de santé normale N (%)	277 (42)	349 (53)		<0.001
Fonctionnement social m (SD)	72 (26)	77 (23)	<0.001	
Fonctionnement social normal N (%)	390 (60)	444 (68)		<0.001
Limitations dues à l'état mental m (SD)	65 (41)	71 (40)	<0.001	
Limitations dues à l'état mental normales N (%)	330 (51)	391 (60)		<0.001
Santé mentale m (SD)	61 (22)	66 (20)	<0.001	
Santé mentale normale N (%)	354 (54)	415 (64)		<0.001
Qualité de vie normales N (%)	233 (36)	291 (45)		<0.001

### L'observance est liée à la qualité de vie

Nous nous sommes intéressés au lien entre observance et qualité de vie. La qualité de vie a été mesurée en utilisant l'échelle générique SF-36, qui mesure 4 dimensions physiques et 4 dimensions mentales liée à la de qualité de vie. Les patients ont été considérés comme ayant une qualité de vie normale si 3 dimensions physiques et 3 dimensions mentales sont dans la norme (3 quartiles supérieurs) de la population générale. L'analyse des données de la cohorte APROCO montre que les patients traités ont une qualité de vie qui s'améliore globalement mais qui reste à un niveau inférieur de la population générale (tableau 1). La qualité de vie est fortement influencée par la toxicité des médicaments ressentie par les patients, indépendamment du niveau de qualité de vie pré-thérapeutique, du succès thérapeutique et d'une moindre ancienneté de la séropositivité. Après un an de traitement, les patients qui ont une moins bonne qualité de vie ont plus de risque d'être non-observant. Ces résultats suggèrent que les stratégies thérapeutiques ne doivent pas seulement être basées sur l'efficacité mais prendre en compte la qualité de vie si on veut pouvoir maintenir l'observance sur le long terme.

Figure 3 : évolution de l'observance entre M0 et M6 (n=244)



### Il existe des interventions efficaces pour améliorer l'observance

Nous avons pu montrer qu'il est possible d'améliorer l'observance par des interventions. Un essai randomisé incluant 250 patients a été effectué dans des services à Nice\* et a démontré l'efficacité du counseling infirmier pour améliorer l'observance. Le principe d'intervention était basé sur une action auprès des soignants afin de former du personnel infirmier spécifiquement missionnés sur l'écoute et le soutien aux patients. Les données recueillies avant l'intervention et après six mois ont montré que les patients dans le groupe intervention étaient plus observants (figure 3) et avaient de meilleurs résultats virologiques que ceux du groupe contrôle. En effet, dans le groupe intervention, la baisse de charge virale est de 0.22 log entre le début et la fin du protocole ; cette baisse est statistiquement significative (p=0.01). En revanche, dans le groupe contrôle, on observe pas de variation significative de charge virale au cours de la même période.

## CONCLUSION ET PERSPECTIVES

La prise en charge de l'infection à VIH nécessite une recherche multidisciplinaire qui aille au delà de l'efficacité thérapeutique en tenant compte de l'ensemble des problématiques du patient. Si les cohortes existantes ont permis d'aborder l'observance et la qualité de vie, d'autres problématiques socio-comportementales pourront bientôt être analysées grâce à l'enquête VESPA qui, pendant l'année 2003, cible un échantillon de 3000 patients infectés par le VIH représentatifs de la file active hospitalière en France. Les dimensions explorées, en tenant compte des trajectoires des individus, concerneront l'accès aux soins et à la prise en charge, le retentissement de l'infection à VIH et de son traitement, la vie professionnelle, les ressources et les conditions de vie, l'entourage et la vie sociale, la vie conjugale, affective et sexuelle, ainsi que la parentalité. L'existence des discriminations dans chacun de ces domaines sera également abordée.

## POUR EN SAVOIR PLUS

**Bouhnik AD, Chesney M, Carrieri P, et al.** Nonadherence among HIV-infected injecting drug users: the impact of social instability. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002,31 Suppl 3:S149-153.

**Carrieri P, Cailleton V, Le Moing V, et al.** The Dynamic of Adherence to Highly Active Antiretroviral Therapy: Results From the French National APROCO Cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001,28:232-239.

**Carrieri P, Spire B, Duran S, et al.** Health-Related Quality of Life After 1 Year of Highly Active Antiretroviral Therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003,32:38-47.

**Carrieri MP, Chesney MA, Spire B, et al.** Failure to Maintain Adherence to HAART in a Cohort of French HIV-Positive Injecting Drug Users. *Int J Behav Med* 2003,10:1-14.

**Duran S, Saves M, Spire B, et al.** Failure to maintain long-term adherence to highly active antiretroviral therapy: the role of lipodystrophy. *AIDS* 2001,15:2441-2444.

**Duran S, Solas C, Spire B, et al.** 'Do HIV-infected injecting drug users over-report adherence to highly active antiretroviral therapy?' A comparison between patients' self-reports and serum protease inhibitor concentrations in the French Manif 2000 cohort study. *AIDS* 2001,15:1075-1077.

**Duran S, Spire B, Raffi F, et al.** Self-reported symptoms after initiation of a protease inhibitor in HIV-infected patients and their impact on adherence to HAART. *HIV Clin Trials* 2001,2:38-45.

**Duran S, Peytavin G, Carrieri P, et al.** The detection of non-adherence by self-administered questionnaires can be optimized by protease inhibitor plasma concentration determination. *AIDS* 2003,17:1096-1099.

**Moatti JP, Carrieri MP, Spire B, Gastaut JA, Cassuto JP, Moreau J.** Adherence to HAART in French HIV-infected injecting drug users: the contribution of buprenorphine drug maintenance treatment. The Manif 2000 study group. *AIDS* 2000,14:151-155.

**Pradier C, Bentz L, Spire B, Tourette-Turgis C, Morin M, Fuzibet JG, Pesce A, Dellamonica P, and Moatti JP.** Efficacy of an educational and counselling intervention on adherence to Highly Active Antiretroviral Therapy: a French prospective controlled study. *HIV Clin Trials* (2003) 4, 121-131

Regards Santé est la lettre d'information qui présente régulièrement les travaux menés en commun dans le cadre du partenariat de recherche entre l'Unité INSERM 379 (Epidémiologie et Sciences Sociales Appliquées à l'Innovation Médicale) dirigée par le Pr JP. Moatti et l'Observatoire Régional de la Santé Provence Alpes Côte d'Azur dirigé par le Dr Y. Obadia.

## REPERES METHODOLOGIQUES

La cohorte APROCO\*\* (Antiprotéase cohorte) a été initiée en Mai 1997 pour suivre les évolutions cliniques, biologiques et socio-comportementales des patients infectés par le VIH-1 qui commençaient une multithérapie antirétrovirale comprenant au moins un inhibiteur de protéase. Les 1281 patients ont été inclus dans la cohorte au moment de l'initiation du traitement (MO), les données cliniques sont recueillies tous les 4 mois. Un auto-questionnaire est proposé aux patients à MO, ainsi qu'après 1 mois, 4 mois, puis tous les 8 mois pendant 5 ans. La cohorte APROCO a recentré ses objectifs sur l'observance et la tolérance au traitement depuis avril 2003 et se dénomme aujourd'hui COPILOTE (Cohorte PI long terme). Un total de 47 centres spécialisés dans la prise en charge des patients infectés par le VIH ont participé à la cohorte.

Entre octobre 1995 et mai 1997, la cohorte MANIF2000\*\*\* a inclus 467 sujets infectés par le VIH infectés par usage de drogue intraveineuse dans les centres hospitaliers de Marseille, Avignon, Nice et quelques centres de la petite couronne de la région parisienne. Les sujets devaient avoir un taux de CD4 est supérieur ou égal à 300 CD4/mm<sup>3</sup> à l'inclusion et ne pas présenter d'infections opportunistes. Les patients ont été suivis tous les 6 mois ; un questionnaire médical, un auto-questionnaire rempli par le patient ainsi qu'un questionnaire administré en face à face par une infirmière ont été recueillis à chaque visite.

\* L'étude d'évaluation de l'intervention sur l'observance est une recherche commune du CISIH de Nice et de l'association "Comment-dire".

\*\* L'enquête APROCO est une recherche commune de :

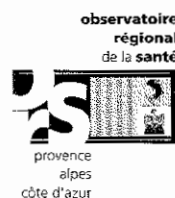
- ✉ INSERM U330
- ✉ Centre hospitalier de Nantes (CHRU)
- ✉ Faculté de médecine Xavier Bichat

L'enquête APROCO a été réalisée grâce au soutien financier de l'Agence Nationale de Recherches sur le Sida (ANRS) et de l'Association des Professeurs Pathologies Infectieuses et tropicales (APPIIT).

\*\*\* L'enquête MANIF est une recherche commune de :

- ✉ Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille (AP-HM)
- ✉ Centre hospitalier d'Avignon (CHU)
- ✉ Centre hospitalier de Nice (CHU)
- ✉ Centre hospitalier de Paris Petite-Couronne (CHU)
- ✉ Center for AIDS Prevention Studies (CAPS)

L'enquête MANIF a été réalisée grâce au soutien financier de l'Agence Nationale de Recherches sur le Sida (ANRS) ; le Conseil Général des Bouches-du-Rhône et Ensemble Contre le Sida (ECS).



ors paca Inserm Unité 379

23, rue Stanislas Torrents  
13006 Marseille  
France

**Inserm**

Institut national  
de la santé et de la recherche médicale  
Unité 379  
Epidémiologie et Sciences Sociales  
Appliquées à l'Innovation Médicale

<http://www.orspaca.org>

tél : [+33] 04 91 59 89 00  
fax : [+33] 04 91 59 89 24  
email : orspaca@wanadoo.fr

Regards Santé N°2 - Juin 2003

Editeur : ORS PACA - INSERM U 379 - 23 rue Stanislas Torrents 13006 Marseille

Directeur de la publication : Dr. Y. OBADIA

Maquette : C. RIGARD

Dépôt légal : JUN 2003

N° d'ISSN : En cours

Tirage : 1000 exemplaires

Imprimeur : JPP - 36 rue Falque 13006 Marseille