


générations n'ayant pas connu les effets dévastateurs de l'épidémie de sida et à la difficulté de maintenir au fil des années des comportements de protection. L'histoire se répète, les interprétations changent. Si certaines des études publiées récemment indiquent que les changements de comportements liés à l'apparition des nouveaux traitements sont particulièrement nets chez les séropositifs, on ne peut toutefois pas faire porter aux nouveaux traitements tout le poids de ce relâchement de la prévention et passer sous silence ces autres interprétations.

### Conclusion

Si l'activité de dépistage du VIH en France est parmi les plus élevées d'Europe, on peut s'étonner que, chaque année, plus de huit cents personnes ne découvrent leur séropositivité qu'au moment du sida et que ce nombre n'ait quasiment pas diminué depuis l'arrivée des nouvelles associations d'antirétroviraux. Par ailleurs, parmi ceux qui connaissent leur séropositivité, entre 400 et 500 par an n'ont reçu aucun traitement antirétroviral avant le sida. Ce sont là les principaux enseignements que nous donne la surveillance du sida. Ces données mettent également l'accent sur le fait que les personnes contaminées par des rapports hétérosexuels et plus particulièrement celles originaires d'un pays d'Afrique sub-saharienne sont les plus concernées par ce défaut d'accès aux soins. L'accroissement du nombre de cas de sida chez des personnes originaires d'un pays d'Afrique sub-saharienne est à rapprocher de l'augmentation récente, dans les CDAG, des diagnostics positifs chez des personnes originaires de ces mêmes pays. La convergence des tendances indique l'émergence d'un groupe de personnes vulnérables à l'infection à VIH (reflet du poids croissant en France de l'épidémie existant sur le continent africain) qui nécessite des programmes spécifiques de proximité.

Les données disponibles sur le VIH et le sida ne suggèrent pas d'augmentation de l'incidence chez les usagers de drogues par voie veineuse, ni dans la population homosexuelle. Mais alors que chez les usagers de drogues aucun signe de relâchement des comportements de prévention n'est perceptible, il existe un risque de ré-augmentation de la transmission du VIH chez les homosexuels masculins. En effet, l'augmentation des pratiques sexuelles à risque avec des partenaires occasionnels a eu pour conséquence une recrudescence des maladies sexuellement transmissibles, en particulier chez des séropositifs, augmentant le risque de transmission du VIH. Ce relâchement du *safer sex*, que l'on ne peut pas imputer seulement à l'arrivée des nouveaux traitements, est sans conteste multifactoriel et il est donc nécessaire de mettre en œuvre des études plus qualitatives sur les motivations du maintien ou de l'abandon des comportements de protection, pour tenter de donner à la prévention un contenu adapté au nouveau contexte et repousser la possibilité d'une reprise de l'épidémie. 

**Bruno Spire**  
Chargé  
de recherche,  
Inserm U379,  
Marseille

## Problèmes cliniques et comportementaux liés à la chronicisation de la maladie

**A**vant 1996, la maladie VIH était un processus irréversible de dégradation de l'immunité avec une longue période asymptomatique et une période brève cumulant les pathologies opportunistes jusqu'au décès. Depuis 1996, l'introduction des multithérapies antirétrovirales donne un nouveau visage à l'infection à VIH. Les progrès thérapeutiques ralentissent, voire bloquent la progression de la maladie, tout en permettant aux personnes immunodéprimées de restaurer le déficit immunitaire, empêchant ainsi la survenue de maladies opportunistes. Le contrôle de la réplication virale, obtenu chez environ la moitié des patients, signe l'efficacité virologique des traitements. Parmi les patients en succès virologique, une très grande majorité d'entre eux voient leur déficit immunitaire disparaître [19]. Parmi les autres patients, le bénéfice immunologique du traitement peut quand même être observé, du moins sur une période plus courte chez certains [28].

Au-delà du fait qu'il n'existe toujours pas de traitement curatif, il faut souligner plusieurs limites aux multithérapies actuelles, prescrites « à vie » pour l'instant : la toxicité des molécules, la nécessité d'une observance absolue pour garantir le succès thérapeutique, les échecs thérapeutiques graves.

### La toxicité

Il est nécessaire de différencier les effets indésirables à court terme, souvent diagnostiqués au cours des premières semaines suivant l'initiation du traitement, des effets indésirables à long terme, qui apparaissent après plusieurs mois ou années de traitement. Parmi ces derniers, le plus étudié est la lipodystrophie, un trouble de la répartition des graisses sous lequel on peut regrouper plusieurs manifestations cliniques différentes, mais aussi des troubles biologiques au niveau des lipides sanguins avec une augmentation du risque cardio-vasculaire à long terme [6]. D'autres effets indésirables à long terme sont apparus plus récemment : les problèmes osseux [54], mais aussi les troubles de la sexualité [50], qui suscitent peu d'intérêt chez les chercheurs. De plus, la perception de la toxicité par les patients ne semble pas concorder parfaitement avec les déclarations du médecin. Dans la cohorte Aproco qui correspond au suivi de la première génération de patients ayant bénéficié des multithérapies avec un inhibiteur de protéase, les effets indésirables sont plus fréquemment rapportés par les patients dans un auto-questionnaire



que rapportés dans les dossiers médicaux [24]. Il est bien sûr possible que la subjectivité de l'appréciation des patients ne rende pas toujours compte de la toxicité réelle des molécules. Cependant, c'est la toxicité perçue qui explique la non-observance (voir ci-dessous), ainsi qu'une moins bonne amélioration de la qualité de vie. La toxicité des molécules antirétrovirales nécessite une surveillance accrue, une optimisation du système de pharmacovigilance et davantage d'études sur les effets à long terme de ces molécules, que ce soit sous forme d'essais de phase IV ou de cohortes avec une longue durée d'observation. Les industriels sont peu motivés à mettre en place de telles études. Les études observationnelles proposées ne concernent généralement qu'une seule molécule et comportent une durée d'observation courte ; elles jouent davantage un rôle de promotion de la molécule auprès des prescripteurs plutôt que d'apporter de l'information scientifique.

### L'observance

La deuxième limite de ces traitements est la nécessité d'une observance stricte pour garantir le succès thérapeutique. Plusieurs travaux ont mis en évidence l'observance comme facteur majeur associé au succès virologique. Plus récemment, des études ont confirmé que l'observance du traitement antirétroviral est associée à une baisse de la mortalité et à une baisse de la progression clinique vers le sida. Certaines recherches sur des échantillons et des durées de suivi limitées suggèrent même que l'« oubli » d'un nombre très limité de doses peut suffire pour induire des résistances aux anti-protéases, que le succès virologique est associé à une adhérence supérieure à 95 %, et que les échecs virologiques des traitements augmentent « rapidement au fur et à mesure que diminue le niveau d'adhérence » [48].

Les études longitudinales de mesure de l'observance des patients de la cohorte APROCO ont montré que l'observance est un processus dynamique, la majorité des patients ayant un comportement d'observance variable au cours du temps [7]. Après 20 mois de suivi, seulement 31 % des patients maintiennent une observance élevée tout au long du suivi, alors que la majorité des patients (52 %) présentent à certains suivis seulement une observance élevée et 17 % des patients ne sont jamais totalement observants à aucun moment des 20 mois de suivi. Il est ainsi difficile de prédire, *a priori*, quels seront les patients qui ne vont pas être observants aux traitements. Même s'il apparaît raisonnable en pratique de tenir compte des facteurs cognitifs, émotionnels et sociaux avant la mise en place du traitement, afin de préparer et d'adapter l'accompagnement nécessaire, ces facteurs ne peuvent pas être considérés comme prédictifs de la non-observance. En particulier, les patients contaminés par usage de drogues ne constituent pas un groupe *a priori* moins observant que les autres : si les patients poursuivant une toxicomanie IV active sans participation à un programme de substitution ont été retrouvés comme étant moins souvent observants [38],

en revanche les patients traités par buprénorphine sont aussi observants, voire même plus, que ceux qui n'ont plus de dépendance aux opiacés. Bien que l'âge jeune, la consommation élevée d'alcool, les difficultés sociales, la dépression soient très souvent corrélés à des comportements de non-observance, ils ne constituent pas non plus à eux seuls de bons marqueurs prédictifs de l'observance [51].

En revanche, l'impact non prédictible du vécu des traitements (le sentiment d'une dégradation de l'état de santé, la persistance d'un état de dépression, l'absence de confiance envers son médecin ainsi qu'une mauvaise perception du rôle des thérapeutiques *au cours du traitement*), les événements de vie négatifs survenant *au cours du traitement* sont des facteurs positivement associés à une moins bonne observance [38, 51].

Le rôle majeur de la perception subjective des effets indésirables comme facteur déterminant associé à la non-observance mérite d'être souligné. Ce risque est encore plus élevé au début du traitement [24]. À long terme, les patients initialement observants au cours des premiers mois de traitement présentent également un risque accru de rupture d'observance au bout de 20 mois de traitement s'ils déclarent une altération de l'image de soi due aux lipodystrophies [23].

L'intégration progressive du traitement dans la vie quotidienne du patient (routinisation) a été décrite comme un facteur pouvant favoriser l'observance, que ce soit par l'utilisation de divers outils (montre, portable, pilulier...) ou par un rythme de vie dans lequel les traitements ont pu s'inscrire [10]. Quelques études ont également démontré la relation entre la complexité des combinaisons thérapeutiques et la non-observance ainsi que l'intérêt de la simplification des combinaisons thérapeutiques pour favoriser l'observance [12, 53].

Enfin, des recherches [3, 56] montrent qu'une intervention centrée sur le patient, visant à aider la personne à réduire un certain nombre d'obstacles à la prise de son traitement, présente des bénéfices qui lui permettent en retour d'améliorer ou de maintenir son degré d'observance thérapeutique. La mise en place d'interventions pilotes « par les pairs » basées sur l'auto-support et développées par l'association Aides témoigne de la prise de conscience de la problématique de l'observance par les patients eux-mêmes.

### L'échappement thérapeutique sévère

Les difficultés d'observance, mais également d'autres facteurs cliniques ou pharmacologiques, vont faire que les multithérapies ne sont pas efficaces chez tous les patients. On distingue plusieurs types d'échappement thérapeutique qui vont du simple rebond de la charge virale à l'échec sévère. On estime en France que 5 % des personnes sous traitement sont dans une situation critique [20]. Pour l'instant, il n'existe aucune stratégie thérapeutique pour répondre à la situation de ces personnes. La seule alternative est d'avoir accès à de nouveaux médicaments en cours de développement

qui ne sont pas encore commercialisés, et si possible à deux nouveaux médicaments en même temps.

En France, un cadre juridique spécifique existe pour permettre un accès précoce aux nouveaux médicaments : l'autorisation temporaire d'utilisation (ATU). Malgré ce cadre privilégié par rapport aux pays voisins, cet accès précoce aux molécules reste trop tardif par rapport aux réels besoins des malades. L'ATU n'est possible que si le laboratoire pharmaceutique concerné donne son accord. Bien souvent, les intérêts économiques de l'industrie sont en contradiction avec les besoins des malades.

Un exemple emblématique de cette problématique est celui du T-20 du laboratoire Roche. C'est un médicament d'une nouvelle classe, qui est développé justement pour répondre aux besoins des personnes en échec thérapeutique. Après démonstration de l'efficacité de cette molécule dans des essais de phase II, le laboratoire a choisi de produire une quantité minimale de médicament nécessaire uniquement pour les essais de phase III requis pour l'enregistrement de la molécule, sans pour autant produire suffisamment de T-20 pour répondre aux besoins des personnes.

Les patients en échec sévère nécessitent souvent l'accès à deux molécules entièrement nouvelles et encore en développement. C'est pourquoi l'Agence nationale de recherches sur le sida a inventé le concept d'« essai puzzle » pour tester rapidement chez des patients en échec sévère l'efficacité de deux nouvelles molécules en développement. Les industriels donnent le plus souvent aux chercheurs les molécules juste avant la commercialisation des produits, ce qui fait que quand ces essais sont dans la phase de recrutement, les prescripteurs ont déjà accès au produit, et même si ces essais restent pertinents, ils ne permettent plus un accès précoce à des combinaisons vitales dans certains cas.

### Les nouvelles problématiques liées à la chronicisation de la maladie

La maladie VIH se présente aujourd'hui pour une majorité de patients comme un processus stable, indéfini, où les craintes ne sont plus les maladies opportunistes, mais les échecs du traitement et ses adaptations. Avant 1996, la prise en charge sociale accompagnait un processus de destruction immunitaire alors irréversible par des aides à la vie quotidienne, un soutien psychologique et matériel introduit le plus tard possible à mesure de l'avancée de la maladie : soins à domicile, hébergement, maintien d'un revenu minimum. Des dispositifs sociaux avaient été mis en place autour des soins à domicile et de l'hébergement, et d'un renforcement de la coordination entre la ville et l'hôpital. Sur le plan des ressources, l'accès à l'allocation pour adulte handicapé (AAH) était le plus souvent définitif. Les nouvelles conditions de la vie des personnes atteintes révélaient l'inadaptation de ces dispositifs et la nécessité d'ajustement à une maladie de longue durée chez des personnes jeunes, dont une partie appartient à des milieux sociaux défavorisés (usagers de drogues, malades d'origine étrangère).

Si les dimensions sociales ont toujours été reconnues comme des facteurs déterminants des conditions de la vie avec l'infection à VIH, leur place était en quelque sorte écrasée par le poids de la maladie. Elles étaient le plus souvent posées en termes de lutte contre la discrimination.

Aujourd'hui, même si la question sociale se pose encore en ces termes, la question est surtout celles de personnes atteintes d'une maladie chronique constitutive d'un handicap que les dispositifs sociaux s'efforcent d'atténuer (ressources, logement, activité professionnelle). L'objectif du dispositif social et de soins devient alors de permettre à une personne atteinte de vivre avec sa maladie et d'accomplir ses rôles sociaux, dès l'annonce du diagnostic sérologique et pour le reste de la vie posée comme une espérance de vie normale à un âge donné. Le retour à l'emploi pour les personnes qui l'avaient interrompu à cause de la maladie, et la perspective d'une longue durée de vie peuvent inciter des personnes atteintes à entrer dans la vie professionnelle alors qu'elles y auraient renoncé dans la perspective d'une maladie rapidement létale. Un certain nombre de questions se posent quant aux conditions de cette prise ou reprise d'activité, en particulier compte tenu des conditions nécessaires à une bonne adhésion au traitement. Les acteurs de terrain rapportent une accentuation de la précarisation des personnes atteintes liée à un déplacement progressif de l'épidémie vers des catégories sociales plus vulnérables [34] et par l'effet de la chronicisation sur la trajectoire sociale et professionnelle des personnes atteintes [49]. Enfin, le bénéfice acquis en termes de qualité et de durée de vie rend possible de nouveaux projets de vie, par exemple des projets de procréation. Il soulève également la question de l'adoption et du maintien sur une longue période de comportements préventifs, notamment sexuels [36].

### Conclusion

Bien que les progrès thérapeutiques aient transformé l'infection à VIH de maladie progressive en une maladie chronique, sa spécificité reste toujours remarquable. C'est la seule pathologie en médecine qui nécessite un traitement lourd et contraignant avec une observance si élevée comme prix à payer pour éviter l'échec thérapeutique. Elle nécessite ainsi une prise en charge globale du patient qui dépasse la sphère médicale. Si, pour la plupart des patients, le déficit immunitaire paraît réversible, le déficit social et psycho-affectif reste toujours fort. L'immense apport des progrès médicaux contraste avec le peu d'évolution des dispositifs d'accompagnement et de soutien qui reposent essentiellement sur les associations de lutte contre le sida. Constituées de personnes infectées ou affectées par le VIH, indépendantes des gouvernements ou des industriels, ces associations restent l'aiguillon indispensable pour faire remonter le besoin des personnes atteintes auprès des décideurs de santé publique, des cliniciens et des chercheurs. 