



est indispensable de tenir compte de l'évolution de la composition de cette dernière. Certaines personnes de la cohorte initiale peuvent ne plus faire partie de la population cible à la date d'observation, tandis que de nouvelles personnes y sont entrées depuis. Afin de maintenir la capacité à décrire la population de manière transversale et prendre en compte au fil du temps l'évolution des facteurs de risque, il est nécessaire de mettre en place une cohorte dite « ouverte », c'est-à-dire avec inclusion au fil du temps des nouveaux entrants dans le champ de la population d'intérêt. Dans le cas d'étude sur échantillon de population, cela suppose de tirer au sort périodiquement et suivre de nouveaux éligibles dans la population cible. Dans le cas de la surveillance des risques professionnels, compte tenu des changements importants du tissu socio-économique, cette contrainte est fondamentale afin de tenir compte des travailleurs jeunes, des procédés nouveaux, etc.

Conclusions

Dans le domaine de la surveillance, les études de cohorte représentent un outil majeur pour pallier la plupart des écueils des autres dispositifs classiques tels que les problèmes de temporalité, de latence ou de prise en

compte de cofacteurs. Elles permettent de disposer d'une image évolutive des pathologies en lien avec les facteurs d'intérêt et de surveiller l'impact de l'évolution des risques. S'il n'est pas question dans ce contexte d'interpréter les résultats en termes de causalité étant donné l'absence d'objectif spécifique de ce type d'études, elles permettent cependant de générer des hypothèses pour la recherche. Leur protocole facilite en outre la mise en place d'études *ad hoc*. Cependant, la capacité des études à atteindre ces objectifs est totalement dépendante de la possibilité de recueillir l'information auprès d'un échantillon représentatif de la population pour laquelle on souhaite disposer d'indicateurs de santé ou d'exposition. Cette condition de représentativité doit théoriquement être réalisée à tout moment (représentativité transversale) et au long du suivi pour tous les sujets inclus. Cela suppose le plus souvent de mettre en place des dispositifs « ouverts » permettant d'inclure périodiquement de nouveaux sujets et, surtout, de mettre en œuvre tous les moyens possibles pour lutter contre la non-réponse à l'inclusion et l'attrition, et pour documenter et prendre en compte au mieux les effets de sélection afin d'obtenir des indicateurs extrapolables à la population cible surveillée. ▮

Apport des sciences sociales : l'exemple de cohortes de patients infectés par le VIH

Bruno Spire

Inserm-Sesstim,
UMR 912, Marseille

Les cohortes représentent un outil idéal pour mener des études multidisciplinaires à l'interface de l'épidémiologie médicale et des sciences sociales. L'évolution médicale d'individus concernés par un problème de santé peut être ainsi analysée de façon holistique en tenant compte du comportement et des perceptions des intéressés. Ces études se réalisent par la mise en place de questionnaires remplis par les patients régulièrement distribués au fur et à mesure du déroulement de la cohorte. Ces questionnaires sont conçus généralement en tenant compte des travaux qualitatifs menés préalablement sur des patients concernés par la pathologie d'intérêt. Nous prendrons comme exemple les cohortes de patients infectés par le VIH. Les travaux se sont principalement centrés sur l'observance au traitement, mais aussi sur la qualité de vie des patients traités. Deux cohortes ont recueilli des informations socio-comportementales, la cohorte Aproco/Copilote de la 1^{re} génération de patients initiant une multithérapie avec antiprotéase, et la cohorte Manif2000 incluant des patients infectés par usage de drogue intraveineuse. La cohorte Aproco a inclus 1 281 patients entre 1997 et 1999 dans 47 centres

en France ; la cohorte Manif2000 a inclus 467 patients entre 1995 et 1997 dans 8 centres des régions Paca et de la banlieue parisienne.

L'importance de l'observance pour l'infection à VIH et ses particularités

Les progrès significatifs des traitements antirétroviraux hautement actifs ont relancé la problématique de l'observance. Plusieurs travaux ont mis en évidence l'observance comme facteur majeur associé au succès virologique, à la baisse de la progression clinique et de la mortalité. Le niveau d'observance requis pour assurer la meilleure réponse à long terme des multithérapies reste cependant une question ouverte. Les cohortes ont permis de suivre au cours du temps la capacité des patients dans la vie réelle à être observants et de mesurer l'impact au cours du temps de la non-observance. À partir des questionnaires administrés aux patients, des algorithmes de classification ont été établis en classant les patients comme hautement observants, modérément observants ou non observants au cours des 4 derniers jours. Ces questionnaires ont été validés en indiquant une bonne corrélation entre observance et

succès virologique et en démontrant la relation entre observance et concentrations plasmatiques d'inhibiteurs de protéase. La validité des questionnaires a été confirmée dans différentes populations très variées : les migrants d'Afrique subsaharienne vivant en France, les usagers de drogues injectables, les patients vivant au Cambodge ou au Cameroun.

Une approche dynamique et non prédictive de l'observance

Les travaux réalisés dans ces cohortes ont permis de montrer que l'observance est un phénomène dynamique qui se modifie au cours du temps. Dans la cohorte Aproco/Copilote, seulement 26 % des patients restent hautement observants tout du long de 36 mois de suivi. 64 % ont parfois une observance élevée, et 10 % jamais.

Grâce à l'approche longitudinale, l'approche prédictive de l'observance visant à identifier *a priori* les facteurs expliquant une non-observance future a été écartée. En effet, l'analyse des déterminants de l'observance a été recherchée dans la cohorte Aproco/Copilote. Un nombre limité de caractéristiques mesurées avant traitement sont associées à la non-observance initiale. En revanche, la non-observance est mieux expliquée par les variables mesurant le vécu des patients après la mise sous traitement. 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. Chez les usagers de drogue de la cohorte Manif2000, les patients les moins observants sont les toxicomanes actifs ne bénéficiant pas de traitement de substitution. Ceux qui ont continué ou qui ont repris les pratiques d'injection ont plus de risque de présenter un comportement de rupture d'observance. De plus, les résultats démontrent l'impact de la précarité sociale chez les ex-usagers de drogue sur l'observance ; en revanche, chez les sujets qui restent dépendants, c'est une substitution efficace en réduisant l'injection qui est associée à une bonne observance. Ces résultats suggèrent que 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.

L'observance est encore plus capitale au début du traitement

Les données cliniques, immuno-virologiques et comportementales ont été recueillies à (quatrième mois suivant le début du suivi) M4, M12, M20, M28 et M36 après l'initiation du traitement chez les 1 281 patients de la cohorte Aproco. La suppression prolongée de la réplication virale à M28 et M36 et un gain d'au moins 200 CD4/mm³ ont été utilisés comme critères de succès virologiques et immunologiques. Parmi les 582 patients suivis régulièrement jusqu'à M36, 360 patients ont des données complètes sur l'observance. Bien que 59 % soient complètement observants à M4, seulement 26 % ont maintenu un taux d'observance complète au

cours des 36 mois de suivi. L'observance complète à M4 est associée à la fois à la suppression prolongée de la réplication virale et à un gain de CD4 > 200/mm³ au cours des 3 années de traitement. Cependant, les patients modérément observants entre M12 et M36 ont une probabilité similaire de réponse virologique prolongée à celle des patients restés toujours complètement observants, les patients ayant présenté des épisodes de non-observance entre M12 et M36 ayant moins fréquemment une réponse prolongée. L'optimisation de l'observance semble cruciale pendant les premiers mois qui suivent l'initiation des multithérapies pour garantir l'efficacité immuno-virologique à long terme. Des déviations modérées de l'observance au cours du suivi ultérieur semblent avoir un impact moindre. Les interventions pour améliorer l'observance doivent être privilégiées au moment des premiers mois suivant la mise sous traitement.

La dépression joue sur la progression clinique indépendamment de l'observance

La question de l'impact de la dépression sur la progression clinique avait été largement ouverte avant l'arrivée des multithérapies. La recherche d'un éventuel impact de la dépression sur la progression clinique des patients sous traitement ne peut s'étudier qu'en tenant compte de l'observance, puisque cette variable est directement associée à la non-observance. Au sein des deux cohortes Manif et Aproco/Copilote, la dépression est mesurée au décours de l'initiation du traitement par l'échelle CES-D. Cette échelle CES-D contient 20 questions qui génèrent un score hautement prédictif de la dépression. La dépression est associée à un risque accru de progression immuno-clinique et cela de façon indépendante de l'observance. Dans la cohorte Aproco/Copilote, la progression clinique était basée sur les événements cliniques classant sida, alors que dans la cohorte Manif, la progression clinique était définie par le fait d'avoir des CD4 < 200, étant donné que les patients inclus dans cette cohorte avaient des CD4 initiaux plus élevés (>350) et donc peu à risque de développer des événements cliniques. Ce résultat suggère que des mécanismes neuro-immunitaires pourraient jouer un rôle dans la progression de la maladie.

Analyse des facteurs associés à l'observance au long cours

Ce type d'approche présente des difficultés d'analyse car la sélection des patients suivis et répondant régulièrement aux auto-questionnaires pose des problèmes de biais de représentativité à cause des données manquantes. Les facteurs associés à l'observance à long terme ont pu être étudiés tout en tenant compte des biais induits par les données manquantes. Celles-ci sont fréquentes dans toutes les études de cohorte car il existe une attrition naturelle (décès, perdus de vue, abandons). De plus, les données spécifiques aux auto-questionnaires sont également manquantes même si les patients sont toujours suivis dans la cohorte,



soit par refus de remplir le questionnaire ou par non-remise du questionnaire. L'analyse des données a été effectuée par une méthode statistique spécifique pour tenir compte du fait que les données manquantes ne sont pas dues au hasard (méthode d'Heckman) et corriger ainsi les biais potentiels : après correction du biais, la non-observance est indépendamment associée à l'âge jeune, un nombre élevé d'effets secondaires perçus, un traitement monoprise ou comprenant trois prises ou plus par jour, une combinaison avec antiprotéase, un score élevé de dépression et l'absence de soutien du partenaire principal. De plus, les patients nés hors Union européenne sont plus souvent retrouvés observants. Le groupe de transmission par toxicomanie et les mauvaises conditions de logement sont associés à la non-observance seulement si le biais induit par les données manquantes n'est pas corrigé.

La qualité de vie des patients traités par antirétroviraux

Le rôle néfaste des effets secondaires perçus

La cohorte Aproco a aussi comme objectif d'envisager l'étude de la qualité de vie des patients traités par multithérapie et de mesurer l'impact du traitement. L'échelle SF-36 qui a été choisie est une échelle générique qui explore 4 dimensions physiques et 4 dimensions mentales de qualité de vie pour laquelle il existe des valeurs de référence dans la population française en fonction de l'âge et du sexe. Une qualité de vie est considérée comme normale si les patients ont des scores de 3 échelles sur 4 physiques et 3 sur 4 mentales supérieures au 25^e percentile des valeurs de la population générale. Le traitement semble montrer un impact positif sur la qualité de vie puisque la proportion de patients avec une bonne qualité de vie allait de 36 % avant traitement à 46 % après un an de traitement ($p = 0,001$); la qualité de vie est influencée à la fois par l'efficacité du traitement, mais aussi négativement par les effets secondaires perçus, en particulier par la lipodystrophie. Chez les patients infectés par voie toxicomane, la perception des effets secondaires est plus élevée, et les traitements de substitution améliorent la qualité de vie sans toutefois leur permettre de rejoindre celle des patients qui ont pu arrêter toute dépendance

aux opiacés. La perception des effets secondaires est un facteur prédictif important de rupture de confiance entre le médecin et son patient. Dans une analyse menée après trois années de traitement centrée sur les scores agrégés de qualité de vie physique et qualité de vie mentale, les mêmes facteurs expliquent de bons scores de qualité de vie, mais on peut démontrer également le rôle indépendant de la relation de confiance avec le médecin prescripteur sur la qualité de vie mentale et la satisfaction des explications fournies par le médecin sur la qualité de vie physique.

Le rôle des croyances sur la santé

Les caractéristiques psychologiques des patients avant traitement peuvent également expliquer en partie la qualité de vie après plusieurs années de traitement. Le « locus de contrôle » recueilli lors de l'inclusion dans Aproco a été mesuré. Il s'agit d'une croyance généralisée selon laquelle les événements ultérieurs dépendent soit de facteurs internes, soit de facteurs externes. Dans le cas du locus interne, l'individu établit un lien causal entre ses actions et son état de santé alors que, pour le locus externe, le patient pense soit qu'un personnage tout-puissant (le médecin) peut contrôler son état de santé soit qu'elle est sous l'influence exclusive de la chance. La mesure du « locus de contrôle » se fait grâce à trois sous-scores, un pour le locus interne, un pour le locus externe « personnage tout-puissant » et un pour le locus externe « chance ».

Les résultats montrent qu'un locus externe « personnage tout-puissant » élevé a une influence défavorable sur la qualité de vie mentale à M44, ainsi qu'un nombre élevé d'effets secondaires déclarés et le fait de ne pas avoir atteint le stade sida. En revanche, un locus interne élevé influence positivement la qualité de vie physique à M44, ainsi que le fait d'avoir un emploi et un faible nombre d'effets secondaires déclarés.

Au total, l'expérience des cohortes a montré que, une fois le traitement instauré, la qualité de vie mesurée par des échelles génériques est assez stable. La composante la plus sensible au changement de la qualité de vie dépend des effets secondaires perçus par les patients. Ces derniers semblent être l'indicateur le plus simplifié et le plus utile pour évaluer la qualité de vie au sein d'essais cliniques. ▮